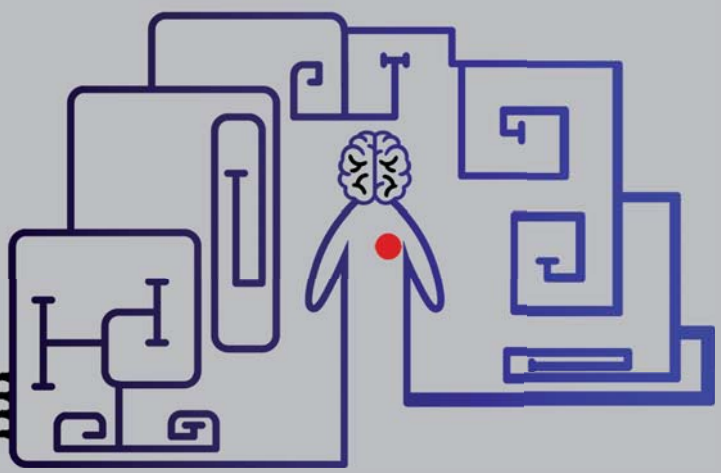


В. Цимбалюк • Медведєв В.

ЛЮДИНА

МОЗОК

ТОМ 2



Віталій Цимбалюк • Володимир Медведєв

ЛЮДИНА І ЇЇ МОЗОК

Encephalopaedia mirorum

за участі В. Черкасова, Н. Войтенко та інших

том II

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. 2 : монографія / Віталій Цимбалюк, Володимир Медведєв – Вінниця : Нова Книга, 2022. – 448 с. : іл.

ISBN 978-966-382-926-5

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.

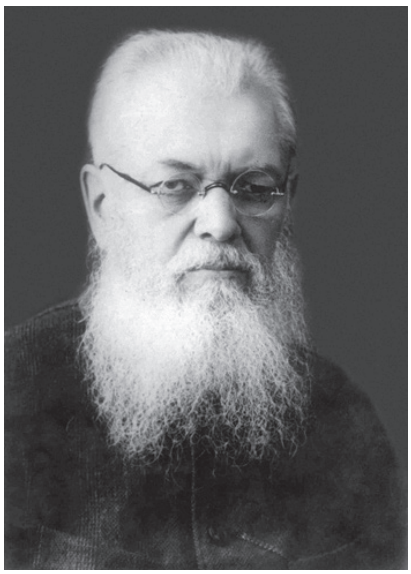
УДК

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

ISBN 978-966-382-926-5



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 II

μῑκρο ΚΟΣΜΟΣ

STALKER 7
Про шовкопрядну гусінь чи морського коника загалом 8
форми 8
трипартитна топологія 9
основні зв'язки і функції 15
Дещо про анатомію і фізіологію морських коників, або мозкова флора і фауна 20
шлях, що пронизує 20
зубаста звивака 22
волокна моху 35
мозкова пастораль: поле CA3 40
поле CA2 60
колатералі Шафера, поле CA1 і конкретна музика 62
підставка 66

ΚΟΣΜΟΠΟΙΗΣΙΣ 70
мозкова космонавтика 71
навігація на краю мозку: острови, горби, клаптики, піраміди і зорі 74
функції енторінальної кори 99
кіркові клубочки Беца, або дивовижне — поряд 118

INTERMEZZO 171

ЧАСОВОДИ ЧАСОВОЇ ЧАСТКИ 184
ще раз про клітини часу 185
дві концепції 187
мережі часу 190
скалярне очікування 194
часотворна поведінка 197
часохвилі 199
синаптичні спектри 207
згасання часу 209
блукання часу 210
яка ж тоді функція клітин часу? 212
у ритмі ТЕТА 213

KOSMO$_{en}$CEPHALIA

ЛІКВОРОНАВТИКА 221
про ліквор 223
ліквородинаміка 233
рідка твердь, або лімфатична *DURO*логія 239

лікворне прання, або чому мозок, взагалі-то, чистий 272
"глімфатична" система? 286

LYMPHOLIQUORIA, ... 325
можливо, суміжсудинні простори — прелімфатичні? 326
дірява *dura mater* і венозний ліквородренаж 334
лікворний ефір 349

NEYPOAIMOΦYΣIΣ 370
хвилі ліквору і візерунки духу на нейронному піску 371
танець мозку: павана, фламенко чи брейк 372
"*стукати не можна мовчати*", або як серце притлумлює мозок 378
що таке нервово-судинне єднання і наскільки воно інтимне 384
як кров лоскоче судини 393
струс свідомості через механосенсори нейронів 400
над- і підзвук 407
які вони на дотик 410
чи могло яблуко чимось зарадити серу Ісааку 415
нанопаскаліна, або мозок як механоавтомат 417
нейроопірмат і розм'якшення мізків, або патоінженерія мозку 420
кардіокалейдоскоп, або серце — генератор новацій? 422
холодне серце й гарячий мозок; подекуди навпаки... 424
світло розуму 440

μικρο ΚΟΣΜΟΣ

Як уже мовилося раніше, феномен людини немислимий без поняття мікрокосму, першою і важливою питомою властивістю якого є ємність, місткість, тобто "часо-просторовість". Про механізми цього фундаментального атрибуту йтиметься у цьому триглавку.

STALKER

Є два резони поговорити про гіпокампально-енторінальний комплекс. Перший: гіпокамп — чи не найінтенсивніше досліджувана протягом останніх десятиліть ділянка головного мозку, у якій людині вдалося відчути інтелектуальну близькість до двох засадничих властивостей нейронної мережі — синаптичної пластичності і функціональної топологічності улаштування. Другий резон: функції комплексу — просторова навігація, метризація часу й епізодична пам'ять — фундаментальні стосовно феномену свідомості і психіки загалом. І, виявляється, вони суттєво залежать не лише від зовнішніх, але й від внутрішніх, інтероцептивних впливів, а через систему власних стовбурових клітин — тісно прив'язані до вісцерально-гуморальної складової. Це вже цікаво.

А крім того, у гіпокампальному комплексі є клітини, завдяки котрим у мозку фіксується відвідане місце простору, клітини, котрі відображають швидкість руху, і клітини, котрі вимірюють його тривалість, — мінімально необхідний інструмент сталкера, чи не так?

Про шовкопрядну гусінь чи морського коника загалом

форми

Етимологія анатомічного терміна *"гіпокамп"* пов'язана зі своєрідністю форми відповідної частини скроневої частки головного мозку людини[1]; *ἱππόκαμπος* у перекладі з давньогрецької мови — морське чудовисько у вигляді коня[2], котре мало й іншу назву — *"гідрінус"*[3]. Цей цілком фантасмагоричний персонаж вважався царем риб, однак був більш відомий як ефектний засіб пересування різноманітних міфічних персонажів. З погляду сучасності альтернативне найменування розглядуваної мозкової структури — *cornu Ammonis (ріг Амона)* — запропоноване у 18 ст. хірургом R. J. Croissant de Garengeot, не менш вдале: Амон у древньому Єгипті *(та й у грецькій міфології)* вважався таємним богом небес, верховним божеством. І важко заперечити, що в наш час описувана частина мозку є *locus concupivi* безлічі дослідників, об'єктом, якому за ступенем уваги інтелектуалів міг би позаздрити й сам Амон[4].

Макроскопічно гіпокамп являє собою завернутий досередини у довгий сувій край енторінальної кори і через це *(через крайове розташування)* відноситься до лімбічної системи мозку[5]. На поперечному зрізі при звичайних оглядових забарвленнях енторінальна кора[6] переходить у підставку *(subiculum)*[7]. У напрямку до

---

[1] Коротка історія терміна добре описана у *https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus*, а також H. El Falougy та J. Benuska *(2006)*. Найімовірніше, що своєрідна, зігнута із суттєво потовщеним переднім кінцем, макроскопічна форма гіпокампа людини нагадувала багатьом дослідникам гусінь шовкопряда *(Bombyx mori)* або морського коника *(ἵππος — кінь, κάμπος — морське чудовисько),* що було фіксовано італійським анатомом Giulio Cesare Aranzio *(Arantius [Bononiensis];* 1529/1530–1589; Болонський університет; друкована згадка терміна — 1587; *https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus; E. Engelhardt, 2016).* Пізніше аналогічні назви на ілюстраціях власної праці використав німецький анатом Duvernoy *(y 1729; Johannes Georgius Duvernoi; 1691–1759).* R. Insausti та D. G. Amaral *(2012)* стосовно цього пишуть: *"The anatomist Arantius (1587) first used the term "hippocampus" (or sea horse); he considered the three-dimensional form of the grossly dissected human hippocampus to be reminiscent of this sea creature. It is actually unclear from the account of Arantius which particular aspect or surface of the hippocampal formation reminded him of the sea horse since he also likened the hippocampus to a silkworm."*

[2] *ἵππος* — кінь, *κάμπος* — морське чудовисько.

[3] *ὑδρο* — вода, *ἵππος* — кінь.

[4] Станом на кінець 2019-го року за пошуковим запитом "*hippocampus*" у ресурсі *PubMed* відображається понад 150 тис. бібліографічних посилань; за цим показником більш досліджуваними нейроанатомічними об'єктами є хіба що "*spinal cord*" — ~210 тис., "*hypothalamus*" — ~170 тис. і "*retina*" — ~170 тис. Для порівняння, за пошуковим терміном "*striatum*" відображається ~90 тис. публікацій, "*cerebellum*" — ~90 тис., "*frontal lobe*" — ~85 тис., "*hypophysis*" — ~80 тис., "*mesencephalon*" — ~65 тис., "*temporal lobe*" — ~60 тис., "*thalamus*" — ~57 тис., "*occipital lobe*" — ~40 тис., "*amygdala*" — ~40 тис., "*pons*" — ~40 тис., "*parietal lobe*" — ~35 тис., "*medulla oblongata*" — ~32 тис., "*olfactory bulb*" — ~15 тис.

[5] Найпростіший переклад лат. *limbus — "край", "межа"*; *https://en.wiktionary.org/wiki/limbus (21.05.2020).*

[6] **Тут і надалі залишаємо транслітераційний переклад; смисловий переклад — внутрішньонюхова кора.**

[7] У цій перехідній зоні виокремлюють також припідставку *(parasubiculum),* препідставку *(presubiculum),* а також характерну для приматів ділянку prosubiculum — поміж підставкою та полем CA1; *https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum.* Послідовність частин гіпокампально-енторінального комплексу приматів у перехідній зоні на поперечному зрізі наступна: поле CA1, prosubiculum, власне підставка *(англ. — subiculum proper),* препідставка *(presubiculum),* припідставка *(parasubiculum),* енторінальна кора.

краю кіркового пласта, на поперечному зрізі гіпокампа послідовно описують поля CA1–CA4[1], які формують зігнуту на 180° структуру. Навколо її кінця чи, сказати б, торця[2] розташована теж підковоподібно зігнута, ніби відірвана від гіпокампальної, смужка кори — зубчаста звивина[3]. Таким чином, на поперечному зрізі гіпокамп схожий на дві *"підкови"* кіркового шару, спрямовані, заглиблені і зчеплені торцями одна за одну, причому більша з них продовжується у вигнуту в протилежний бік частину кори — підставку й енторінальну кору[4].

Розглядають поздовжню[5] та поперечну[6] осі гіпокампа. Перегородковий полюс гіпокампа у приматів отримав назву заднього[7], у інших тварин — дорзального[8], скроневий полюс у приматів ще називають переднім[9], у інших тварин — вентральним[10].

Макрометричні показники гіпокампа дорослого щура, за даними високодостовірного просторового моделювання *(D. Ropireddy та співавт., 2012)*, наступні: загальний об'єм речовини зубчастої звивини, поля CA3 і поля CA1 — відповідно, 15.3 мм^3, 12.2 мм^3 і 18.8 мм^3; співвідношення об'ємних часток змінюється вздовж ростракаудальної осі — на об'єм речовини поля CA1 у каудальній частині гіпокампа припадає понад 50 %, у ростральній частині гіпокампа найбільш об'ємне поле CA3 і зубчаста звивина[11].

трипартитна топологія

Згідно з класичною схемою[12] — **1)** аксони нейронів II-го і III-го шару енторінальної кори у складі **перфорантного шляху**[13] власне *"пробивають"* наскрізь пірамідний шар суміжної підставки *(D. G. Amaral, M. P. Witter, 1989)*, а також речовину у глибині складки між підставкою і зубчастою звивиною[14], синапсують

[1] Абревіатура від "*Cornu Ammonis*" — ріг єгипетського бога Амона з баранячою головою *(грец. Ἄμμων; єг. imn — прихований, таємний; "у давньоєгипетському мистецтві зображувався у вигляді барана, людини з головою барана або людини, прикрашеної пір'ям... Звідси походять грецькі зображення Амона в образі чоловіка, подібного до Зевса, але з баранячими рогами"; https://uk.wikipedia.org/wiki/Амон).* Назва *"ріг овна" ("Ram's horn")* запропонована данським анатомом Jacques-Bénigne Winslow *(1669–1760; https://en.wikipedia.org/wiki/Jacob_B._Winslow)* у 1732, пізніше хірургом Rene Jacques Croissant de Garengeot уведено термін *"cornu Ammonis" (https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus).* У якості назви усієї розглядуваної частини мозку усталився термін *"гіпокамп",* стосовно її частини, у ранній літературі, — Амонів ріг, на даний час — власне гіпокамп *(англ. — hippocampus proper),* поля CA1–CA4. S. Ramon y Cajal виділяв у аммоновому розі гризунів *regio inferior,* що містив особливо великі пірамідні клітини, і *regio superior (решта гіпокампа); R. Lorente de No* виокремив на поперечному зрізі гіпокампа ряд полів аммонового рогу: у межах *regio inferior* — поля CA3 і CA2 на підставі відсутності входу мохоподібних волокон у CA2, regio superior позначено ним як поле CA1 *(N. Ishizuka та співавт., 1990).* У подальшому цим же автором виокремлено підполя полів CA3 і CA1, в основному з огляду на особливості дендритного дерева і аксональних розгалужень при фарбуванні за Гольджі *(Ibid.).* У деяких роботах в якості поля CA4 розглядають поліморфний шар, або ворітну зону зубчастої звивини *(Ibid.),* у інших — поле CA4 вважають частиною гіпокампального шару кори, вміщеною у ворота зубчастої звивини; у зв'язку з цим пропонується не вживати термін *"поле CA4" (D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

[2] Ворітна зона або *"поле CA4"*.

[3] За однією з версій, зубчаста звивина формується прогеніторами нейроепітелію, що дає початок CA1–CA4, котрі, однак, мігрують тангенціально, в напрямку краю майбутньої зони CA4 і, виселившись у речовину незрілого мозку навколо краю CA4, формують підковоподібний кількашаровий кірковий комплекс — зубчасту звивину *(http://www.wikiwand.com/en/Glucocorticoids_in_hippocampal_development).* За точнішою версією — з точки зору розташування радіарних гліоцитів, які наскрізь пронизують нейроепітелій, майбутня зубчаста звивина таки володіє власною, у подальшому — крайовою ділянкою нейроепітелію, нейробластний пласт якої відривається від суцільного шару *(майбутнього власне гіпокампа, 'hippocampus proper", поля CA1–CA4)* і підковоподібно згинається навколо CA4 *(L. Xu та співавт., 2015)*.

[4] Такі особливості мікроскопічної картини поперечного зрізу основної частини гіпокампа можуть навести на асоціацію з морським коником, однак характерна назва цій частині мозку присвоєна, вочевидь, саме через макроскопічну схожість *(https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus#/media/File:Hippocampus_and_seahorse_cropped.JPG)*.

[5] Перегородково-скроневу, або септотемпоральну, у приматів — каудоростральну, або задньо-передню, у інших тварин — дорзально-вентральну.

[6] Радіарну.

[7] Як варіант — каудальний, септальний.

[8] Розташований спереду, ростально від вентрального полюса, тобто протилежно до розташування у приматів.

[9] Як варіант — ростральний, темпоральний.

[10] Розташований ззаду, каудально від дорзального полюса; O. F. O'Leary, J. F. Cryan, 2014, з посиланням на: M. Sasaki та співавт., 2004; J. Poppenk та співавт., 2013; G. Flore та співавт., 2016.

[11] Так що вздовж темпоросептальної *(каудоростральної осі)* співвідношення об'ємних часток CA3 й CA1 *(CA3/CA1 ratio)* зростає від ~0.4 *(каудально)* до ~1 *(ростально)*, причому в основному через поступову зміну об'єму *str. radiatum*.

[12] H. M. Duvernoy, 1988; G. Neves та співавт., 2008; E. I. Moser та співавт., 2014; K. M. Igarashi, 2016; X. Xu та співавт., 2016; M. P. Witter та співавт., 2017 b.

[13] Отвористий, пробиваючий, продірявлюючий шлях, англ. — *perforant path*. Назву запропонував, очевидно, S. Ramon y Cajal *(1893, Ramon y Cajal, S. (1893) Estructura del asta de Ammon y fascia dentata. Ann. Soc. Esp. Hist. Nat., 22; навед. за D. G. Amaral та співавт., 2007);* зв'язки між енторінальною корою та зубчастою звивиною описано S. Ramon y Cajal *(Ramon y Cajal, S. (1911) Histologie du SystemeNerveux de l'Homme et des Vertebres. Maloine, Paris; навед. за M. P. Witter, 2007 b).*

[14] Йдеться про *sulc. hippocampalis*. M. P. Witter *(2007 b): "After leaving the entorhinal cortex, perforant path fibers enter the underlying white mat-*

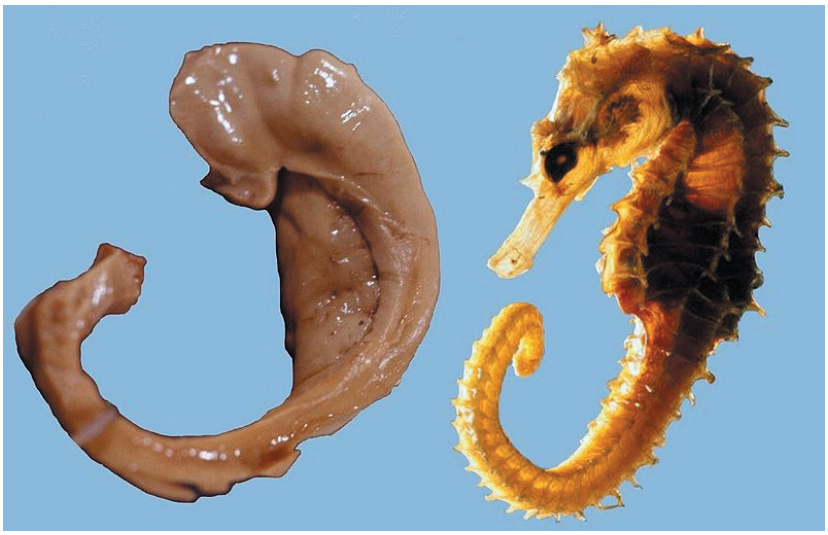


Рис. 1. За найбільш вдалою версією, гіпокамп отримав свою назву саме через це[1]

[1] Джерело: *https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5b/Hippocampus_and_seahorse_cropped.JPG.* Коментар до рисунку на вікіпедичному ресурсі — "*preparation by László Seress in 1980*"

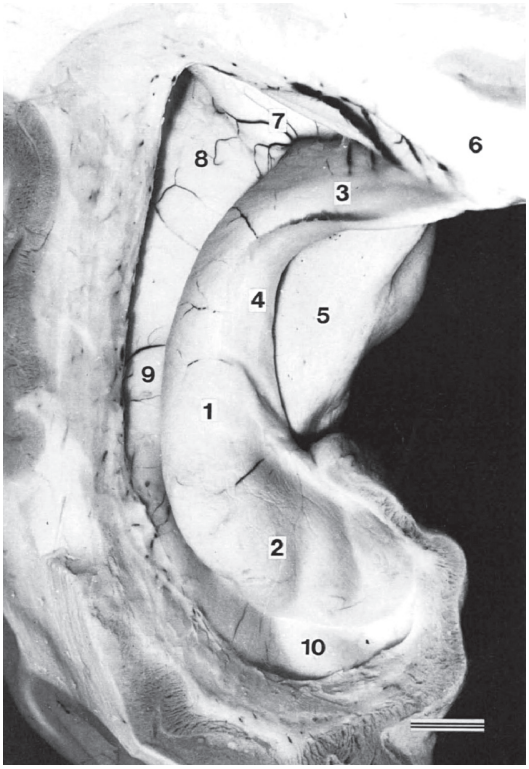


Рис. 2. Шлуночкова поверхня гіпокампа дорослої людини. H. M. Duvernoy *(1988)*[1].
Умовні позначення *(мовою оригіналу):* 1 — hippocampal body; 2 — head and digitationes hippocampi or internal digitations; 3 — hippocampal tail; 4 — fimbria; 5 — subiculum *(parahippocampal gyrus)*; 6 — splenium of the corpus callosum; 7 — calcar avis; 8 — collateral trigone; 9 — collateral eminence; 10 — uncal recess of the temporal horn

[1] H. M. Duvernoy The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1988. 166 p.

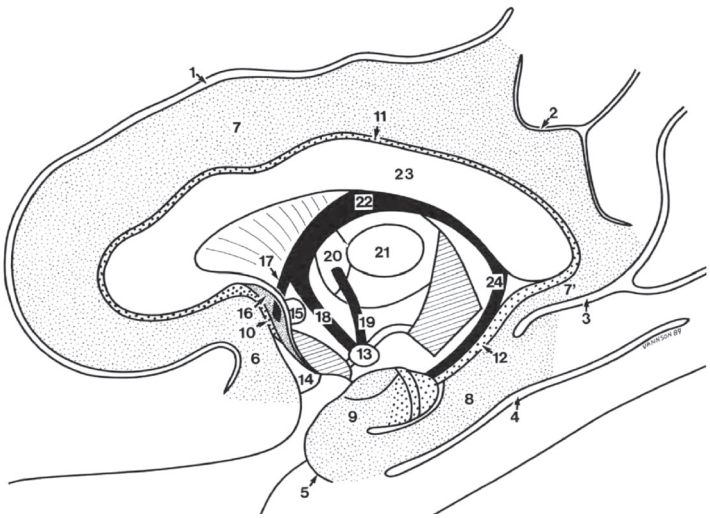


Рис. 3. Лімбічна система загалом за H. M. Duvernoy *(1988)*[1].
Умовні позначення *(мовою оригіналу):* 1 — cingulate sulcus; 2 — subparietal sulcus; 3 — anterior calcarine sulcus; 4 — collateral sulcus; 5 — rhinal sulcus; 6 — subcallosal gyrus; 7 — cingulate gyrus; 7 — isthmus; 8 — parahippocampal gyrus; 9 — anterior segment of the uncus; 10 — prehippocampal rudiment *(precommissural hippocampus);* 11 — indusium griseum *(supracommissural hippocampus);* 12 — hippocampus *(retrocommissural hippocampus);* 13 — mamillary body; 14 — anterior perforated substance; 15 — anterior commissure; 16 — septal nuclei covered by the paraterminal gyrus; 17 — precommissural fornix; 18 — postcommissural fornix (anterior column) 19 — mamillothalamic tract; 20 — anterior thalamic nucleus; 21 — medial thalamic nucleus; 22 — body of fornix; 23 — corpus callosum; 24 — crus of fornix

[1] H. M. Duvernoy The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1988. 166 p.

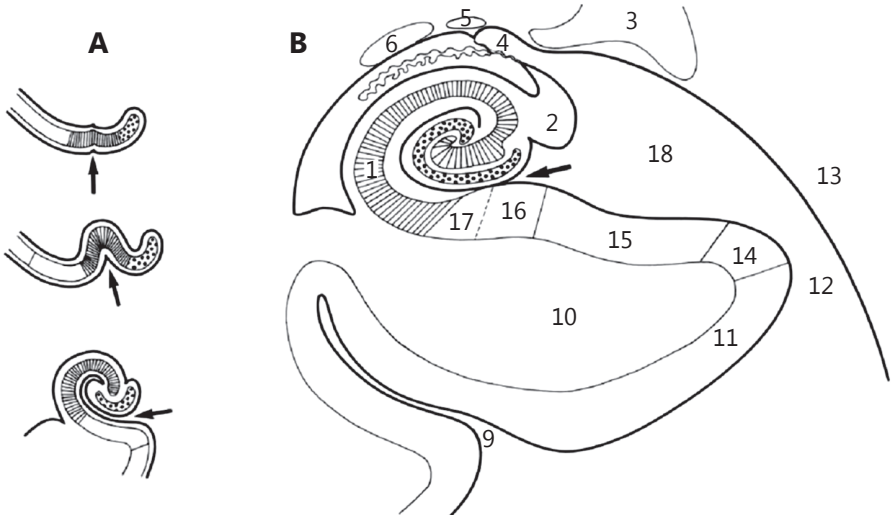


Рис. 4. Схема, котра пояснює походження хитромудрого двопідковного рисунку поперечного зрізу гіпокампа, тобто формування зубчастої звивини *(H. M. Duvernoy, 1988*[1]*).*
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: 1 — hippocampus; 2 — fimbria; 3 — lateral geniculate body; 4 — choroid fissure and tela choroidea; 5 — stria terminalis; 6 — tail of caudate nucleus; 7 — temporal horn and choroid plexuses; 8 — collateral eminence; 9 — collateral sulcus; 10 — parahippocampal gyrus; 11 — entorhinal area; 12 — ambient cistern; 13 — mesencephalon; 14 — parasubiculum; 15 — presubiculum; 16 — subiculum proper; 17 — prosubiculum; 18 — transverse fissure

[1] H. M. Duvernoy The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1988. 166 p.

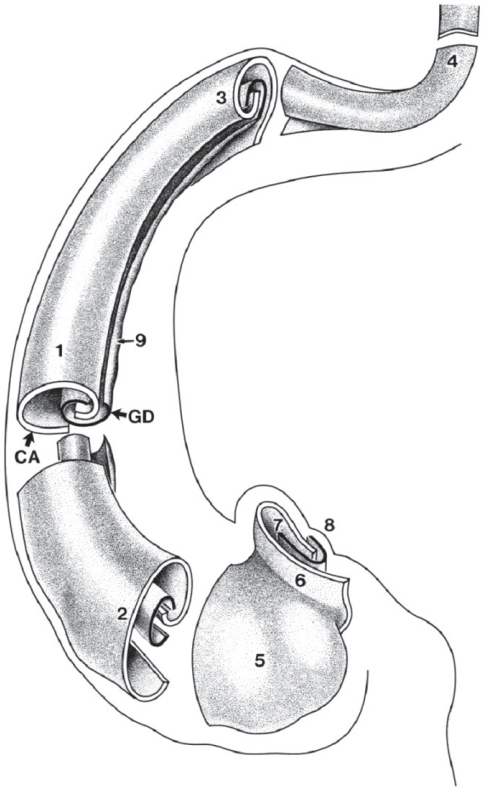


Рис. 5. Гіпокамп як сувій. Версія H. M. Duvernoy *(1988)*[1]. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: 1 — hippocampal body; 2 — hippocampal head; 3 — hippocampal tail; 4 — terminal segment of the tail; 5 — digitationes hippocampi; 6 — vertical digitation; 7 — cornu ammonis and gyrus dentatus in the medial surface of the uncus; 8 — band of Giacomini; 9 — margo denticulatus; CA — cornu ammonis; GD — gyrus dentatus

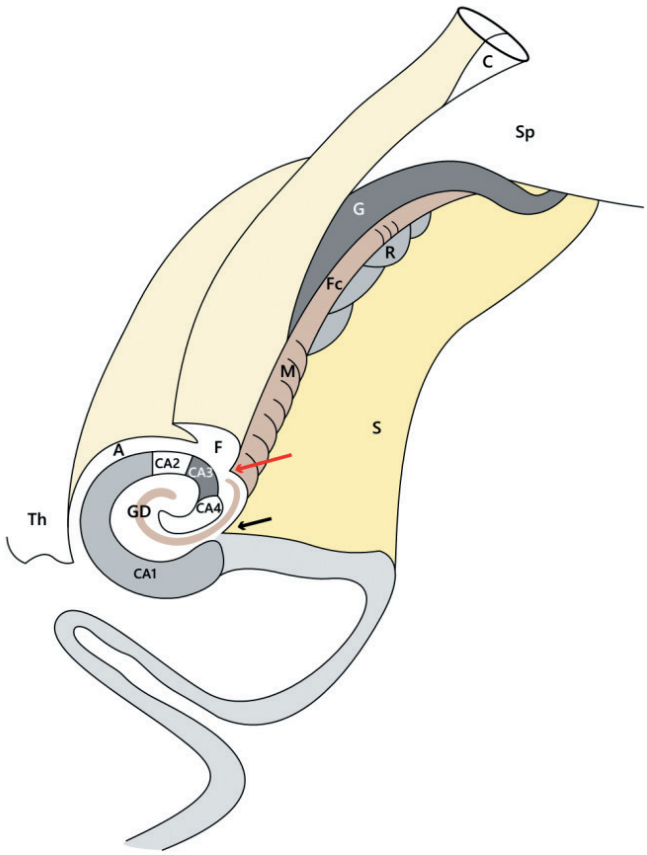


Рис. 6. Гіпокамп як сувій. Версія L. Tatu і F. Vuillier *(2014)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: GD — gyrus dentatus; S — subiculum; Sp — splenium of the corpus callosum; Th — temporal horn of the lateral ventricle; A — alveus; F — fimbria; M — margo denticulatus; C — crus of fornix; Fc — fasciola cinerea; G — gyrus fasciolaris; R — gyrus of Andreas Retzius. Чорна стрілка вказує на sulc. hippocampalis, червона — sulc. fimbriodentatus

[1] H. M. Duvernoy The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1988. 166 p.

з нейронами гранулярного шару зубчастої звивини з боку, протилежного до її воріт; частина аксонів перфорантного шляху синапсує з дендритами нейронів поля CA3, ще менша частина — з нейронами поля CA1; **2)** глутаматергічні **клітини-зерна зубчастої звивини** отримують синапси від волокон перфорантного шляху і віддають аксони у зону воріт зубчастої звивини, формуючи **мохоподібні волокна** *(mossy fibers)*. Останні, майже не змінюючи напрямку, потрапляють у ворота аммонового рогу, одразу ж згодом — у світлий, або прозорий шар *(str. lucidum)* поля CA3, де синапсують з дендритами пірамідних глутаматергічних нейронів, котрі, у свою чергу, віддають відгалуження власних аксонів — немієлінізовані колатералі Шафера; **3)** глута-

ter and the angular bundle. ***They then traverse the pyramidal cell layer of the subiculum and cross the hippocampal fissure to enter the dentate gyrus,*** *or distribute to the molecular layer of the subiculum and the hippocampus. The entorhinal cortex fibers also take alternative routes such as projecting through the alveus before entering the hippocampus, or by traversing the molecular layers of the entorhinal cortex, pre and parasubiculum. The general orientation of entorhinal fibers within hippocampalsubfields is parallel to the principal cell layers, and it has been described that entorhinal fibers in the molecular layer of the CA fields continue around the tip of the enclosed blade of the dentate gyrus to enter the dentate molecular layer [Ramon y Cajal, 1911; Witter, 1989].” (виділено нами — В. М.).*

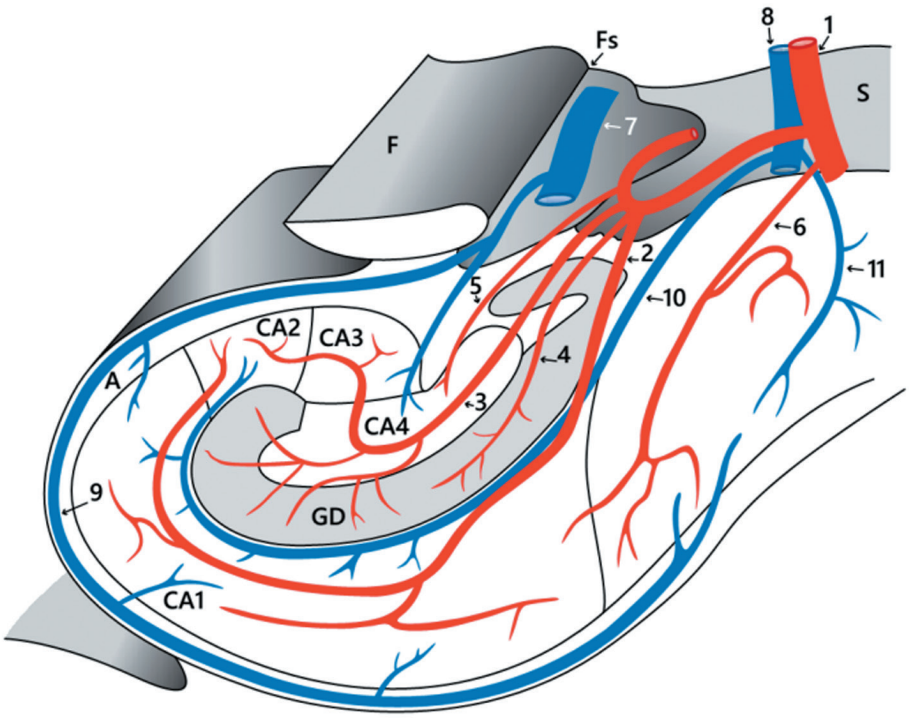


Рис. 7. Кровопостачання гіпокампа людини згідно з L. Tatu і F. Vuillier *(2014)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: A — alveus; F — fimbria; Fs — fimbriodentate sulcus; S — subiculum; GD — gyrus dentatus; 1 — superficial hippocampal artery; 2 — large ventral hippocampal artery; 3 — large dorsal hippocampal artery; 4 — small ventral hippocampal artery; 5 — small dorsal hippocampal artery; 6 — subiculum arteries; 7 — venous arch of the fimbriodentate sulcus; 8 — venous arch of the hippocampal sulcus; 9 — subependymal intrahippocampal veins; 10 — sulcal intrahippocampal veins; 11 — subiculum veins

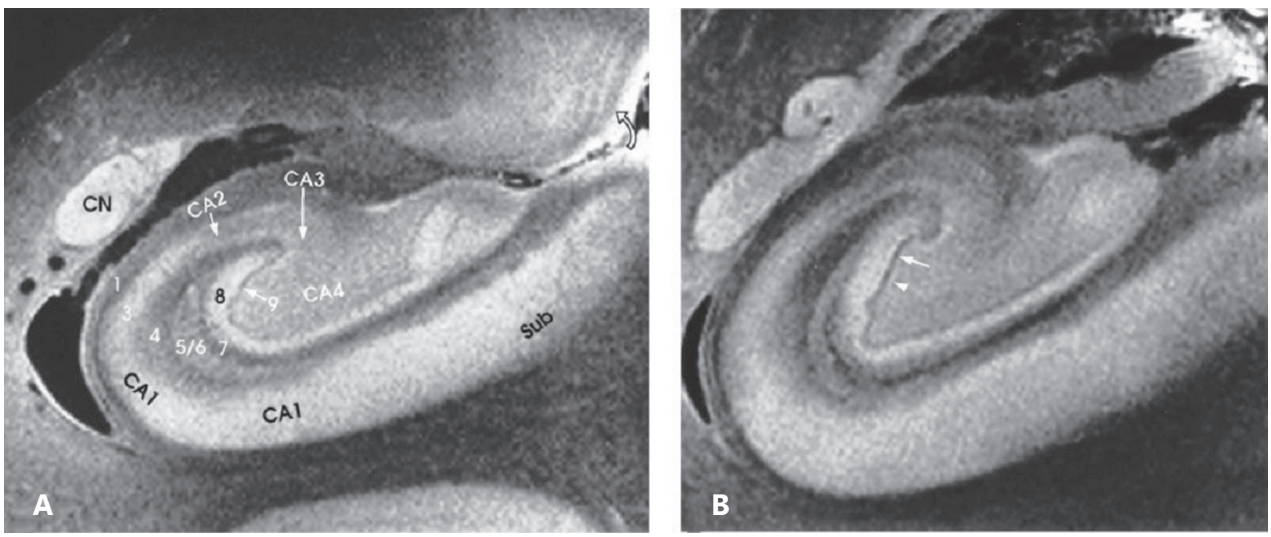


Рис. 8. МРТ гіпокампа людини за G. M. Fatterpekar та співавторами *(2002)*[1]. Індукція магнітного поля, відтворюваного у використаному МР-томографі, — 9.4 Тл.

[1] Сучасний стан високопольової візуалізації гіпокампа людини оглянуто D. H. Adler та співавторами *(2014),* A. Giuliano та співавторами *(2017)*.

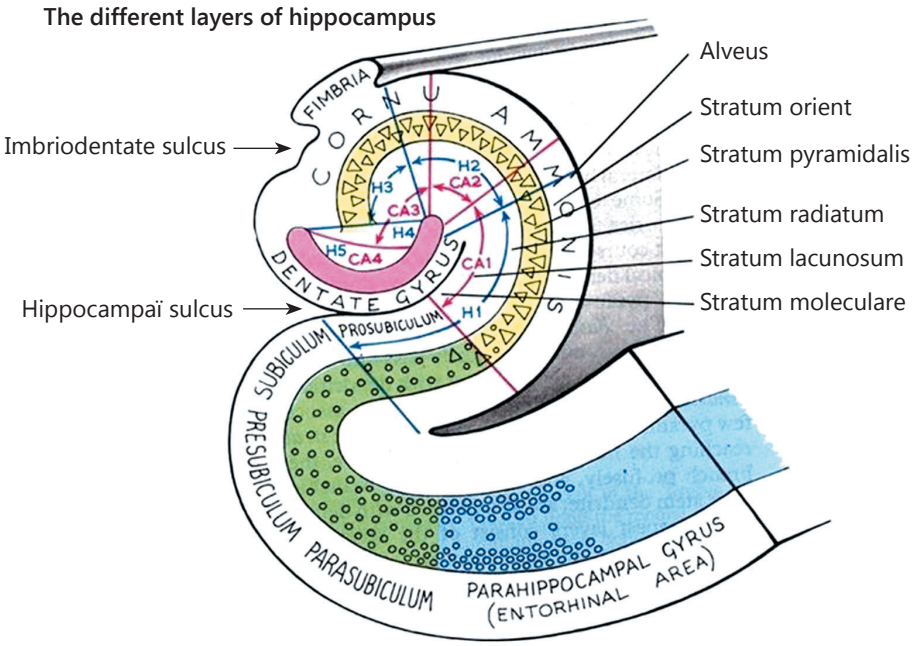
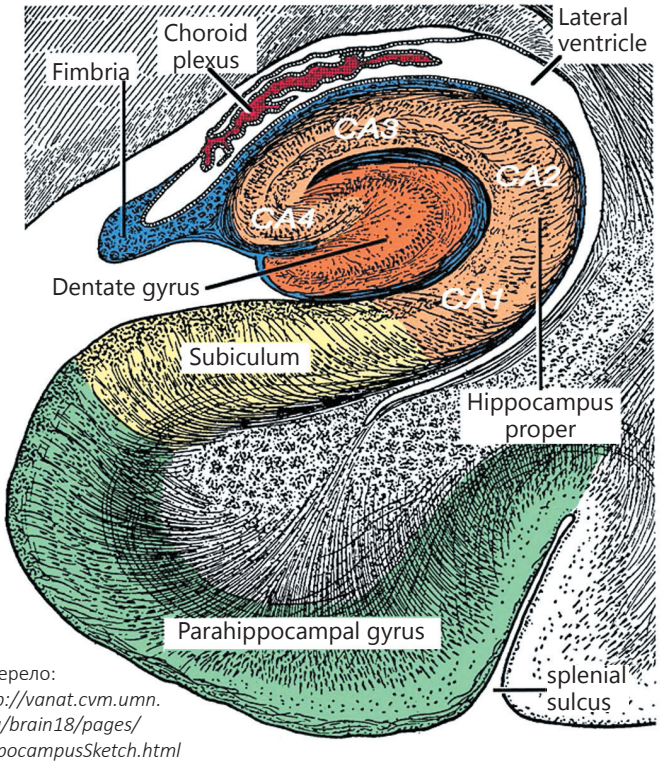


Рис. 9. Проста схема складної номенклатури гіпокампально-енторінального комплексу[1].

[1] Доступна за посиланням: *https://www.quora.com/Do-CA3-CA1-and-the-subiculum-serve-as-3-layers-of-the-hippocampus-that-can-be-modeled-by-a-3-layer-neural-network.* Формат джерела не дає змоги з'ясувати авторство рисунку.



Джерело: *http://vanat.cvm.umn.edu/brain18/pages/hippocampusSketch.html*



Рис. 11. Морський коник[1], або *Hippocampus*

[1] Джерело: *https://inokean.ru/animal/fish/107-seahorse.*

Рис. 10. Те, чому багато хто пов'язує етимологію терміна *"hippocampus"* з характерним виглядом забарвленого поперечного зрізу цієї частини мозку в її типовій ділянці

матергічні колатералі Шафера синапсують на пірамідних нейронах поля CA1[1]; **4)** нарешті, пірамідні нейрони CA1 віддають основні глутаматергічні проекції на пірамідні нейрони V-го *(G. Neves та співавт., 2008) і III-го (E. T. Rolls, 2018)* шарів енторінальної кори, а також на пірамідні нейрони *subiculum і presubiculum (Ibid.)*[2], у *nc. accumbens*, *nc. septalis*; **5)** збуджувальні нейрони V-го шару медіальної енторінальної кори віддають моносинаптичні входи на нейрони II-го і III-го шарів *(G. Neves та співавт., 2008)*. Коло збуджувальної синаптичної передачі у межах гіпокампальної формації замикається.

Коротко топологія цього кола наступна: нейрони II-го шару енторінальної кори — перфорантний шлях — клітини-зерна зубчастої звивини — мохоподібні волокна — великі пірамідні нейрони CA3 — колатералі Шафера — пірамідні нейрони CA1 — аксональний шлях без самоназви — нейрони V-го шару енторінальної кори — нейрони II-го і III-го шарів усієї енторінальної кори *(G. Neves та співавт., 2008; M. P. Witter та співавт., 2017 b)*.

Загалом у колі беруть участь: три види нейронів гіпокампа, щонайменше три — енторінальної кори; три синапси у межах гіпокампа, щонайменше два — у межах енторінальної кори; п'ять аксональних відрізків, з них чотири — у межах гіпокампа, серед яких три — з самоназвою. Сегмент схеми у межах гіпокампа — трипартитний.

Реальна схема зв'язків складніша, за наявності прямих входів від підставки на клітини-зерна *(оглянуто X. Xu та співавт., 2016)*, фактично дозволяє відтворити майже повне коло зворотного розповсюдження збудження[3].

За даними багатьох досліджень *(оглянуто у H. Tamano та співавт., 2016)* ключові синапси трисинаптичної системи гіпокампа — між волокнами перфорантного шляху й клітинами-зернами, між мохоподібними волокнами й пірамідними нейронами CA3, між колатералями Шафера й пірамідними нейронами CA1 — містять йони цинку *(Zn^{2+})*, котрі модулюють мережеву пластичність, впливаючи на активність NMDA-рецепторів, нейроногенез і апоптотичну дегенерацію нейрональних попередників[4].

основні зв'язки і функції

Гіпокамп отримує інформацію від інших ділянок кори головного мозку через кору задніх відділів парагіпокампальної звивини[5] й навколонюхову[6] кору *(поля BA 35 й BA 36)*, котрі, проектуючись в енторінальну[7] кору *(поле BA 28)*, формують впливи на нейрони перфорантного шляху. І навпаки — через енторінальну кору реалізується основний шлях впливу гіпокампа на мозок. У такий спосіб з гіпокампом пов'язані кінцеві відділи вентрального шляху зорової системи[8], а також кіркові ділянки сприйняття смакової, нюхової й соматосенсорної інформації. Через задню частину парагіпокампальної звивини[9], нейрони котрої проектуються в енторінальну і навколонюхову кору, з гіпокампом двобічно пов'язане поле BA 7[10], а також задні відділи

[1] Пірамідні нейрони поля CA1 дорослого щура отримують одночасно прямі входи від основних нейронів III-го шару енторінальної кори *(перфорантний шлях)* і від пірамідних нейронів CA3 *(колатералі Шафера),* деякі інтернейрони, повністю занурені у *str. moleculare et substratum lacunosum* поля CA1 отримують лише входи від перфорантного шляху *(R. Kajiwara та співавт., 2008)*.

[2] Пірамідні нейрони *subiculum*, у свою чергу, віддають збуджувальні проекції на пірамідні нейрони III-го і V-го шарів енторінальної кори, нейрони *presubiculum* — на нейрони II-го, III-го і V-го шарів енторінальної кори *(E. T. Rolls, 2018)*.

[3] Поки що без зворотних прямих проекцій із зубчастої звивини в енторінальну кору.

[4] Zn^{2+} концентрується у синаптичних везикулах так званих *"цинк-ергічних" (зазвичай, глутаматергічних)* терміналей, чинить співмедіаторний вплив на постсинаптичні нейрони і тому бере участь у реалізації різноманітних функцій мозку, в тому числі — у запам'ятовуванні нової інформації й у навчанні.

[5] Ймовірно, йдеться про ділянки TH і TF за C. von Economo і G.N. Koskinas *(1925; von Economo C, Koskinas GN. Die Cytoarchitectonic de Hirnrinde der erwachsenen Menschen.Vienna (Berlin): Springer Verlag; 1925)*. **Термін *g. parahippocampalis* тут і надалі залишаємо у транскрипційному/транслітераційному перекладі; смисловий переклад — *"приморськоконикова звивина".***

[6] *Perirhinalis*.

[7] **Тут і надалі залишаємо транскрипційний/транслітераційний переклад; смисловий переклад — внутрішньонюхова кора.**

[8] Син. — вентральний потік, англ. — *ventral stream*; шлях *"що?"*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis.* Послідовність ділянок кори, що формують шлях, наступна: поля V1, V2, V4, задня нижня скронева кора *(posterior inferior temporal cortex, PIT, поле BA 20),* передня нижня скронева кора *(anterior inferior temporal cortex, AIT, поле BA 20),* тобто PIT і AIT; орбітофронтальна кора, кора передньої *(поле BA 32)* й підколінної *(поле BA 25)* частини поясної звивини; асоціативні зони слухової кори *(поле BA 22)*.

[9] Ймовірно, йдеться про поля TH і TF за C. von Economo та G.N. Koskinas, 1925 *[von Economo C, Koskinas GN. Die Cytoarchitectonic de Hirnrinde der erwachsenen Menschen.Vienna (Berlin): Springer Verlag; 1925.]*.

[10] Кінець дорзального шляху зорової системи, син. — дорзальний потік, англ. — *dorsal sream*, шлях "*де?*" або "*як?*"; *https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis.* Послідовність ділянок кори, що формують шлях, наступна: V1, V2, дорзомедіальне поле *(dorsomedial area, DM/V6; https://en.wikipedia.org/wiki/Visual_cortex#V6)* і серединне скроневе зорове поле *(middle temporal visual area, MT/V5; https://en.wikipedia.org/wiki/Visual_cortex#V5),* медіальне верхнє скроневе поле *(medial superior temporal area; MST),* бічна внутрішньотім'яна кора *(lateral intraparietal cortex; LIP; https://en.wikipedia.org/wiki/Parietal_lobe)* й вентральна внутрішньотім'яна кора *(ventral intraparietal*

поясної кори[1] *(поля BA 23 і BA 31)*, ретроспленіальна кора[2] *(у людини — поля BA 26, BA 29 і BA 30)* і поле BA 46 префронтальної кори *(E. T. Rolls, 2018)*.

Загалом, гіпокамп у співучасті з асоціативними зонами кори головного мозку виконує функцію просторової і часової асоціації найрізноманітніших типів інформації, забезпечує її оперативне запам'ятовування і відтворення. Найбільш досліджуваними на даний час функціями гіпокампа є формування епізодичної пам'яті, просторово-часове і соціальне пізнання, фізична і соціальна навігація, формування соціоафективних атрибутів поведінки і регуляція сну[3]. Існує думка[4], що дорзальна *(у приматів — задня)* частина гіпокампального комплексу разом з дорзальною частиною підставки, пре- і запідставкою, передньою частиною поясної кори і ретроспленіальною[5] корою, передніми ядрами таламуса, неостріатумом, *nc. accumbens*, блідою кулею, чорною речовиною, VTA, ядрами перегородки і сосочковими ядрами бере участь у реалізації насамперед функції когнітивної сфери; вентральна *(у приматів — передня)* частина CA1 разом з вентральною частиною підставки, *nc. accumbens*, мигдалеподібним комплексом, BNST, ростральною і вентральною частинами бічного перегородкового комплексу і MPFC беруть участь у функції емоційно-афективної сфери.

Гіпокамп є основною локацією ряду активно досліджуваних фундаментальних нейробіологічних явищ і об'єктів — довготривалої потенціації[6], θ-ритму, хвильових ЕЕГ-корелятів сну[7], важливих для консолідації пам'яті[8], основних нейронних елементів навігаційної системи мозку *(див. див. далі)*, а також нейрогенних стовбурових клітин *(див. див. далі)*. Патологія гіпокампа — ключовий елемент патогенезу ішемічних[9] і травматичних[10] уражень головного мозку, епілепсії[11], дементивних[12] та інших психічних захворювань[13], хронічного больового синдрому[14].

Думаємо, такого переліку принад достатньо, щоб переконатись у значимості цієї невеликої смужки лімбічної кори.

---

cortex; VIP; https://en.wikipedia.org/wiki/Parietal_lobe).

[1] Відіграє ключову роль у формуванні мережі оперативного спокою мозку *(рос. — сеть пассивного режима работы мозга, сеть оперативного покоя, default mode network; https://en.wikipedia.org/wiki/Default_mode_network; див. том III, с. 153-155),* у запам'ятовуванні й навчанні, формуванні енграм просторової й емоційної пам'яті, процесуальної пам'яті, медитативної поведінки, корелятів уваги і психічної активації *(arousal)* та усвідомлення *(awareness),* балансу зовнішньої і внутрішньої уваги, інтеграції елементів пам'яті про переживання й оточення, формуванні сигналів для зміни поведінкової стратегії, внутрішньо спрямованого мислення *(internally directed thought);* перфузія крові і метаболічна активність через цю ділянку кори на 40 % вища, ніж у середньому через цю частку кори й кори преклину *(Ibid., з посиланням на: R. Leech, D. J. Sharp, 2014; M. E. Raichle та співавт., 2001),* причому когнітивна напруга зменшує перфузію задньої поясної кори на ~6 % *(R. Leech, D. J. Sharp, 2014 з посиланням на A. Pfefferbaum та співавт., 2011);* патологія задньої частини поясної звивини відіграє ключову роль у патогенезі ЧМТ, хвороби Альцгеймера, сенільної енцефалопатії й старіння мозку, розладів спектра аутизму, шизофренії, синдрому гіперактивності/дефіциту уваги, депресивного розладу *(R. Leech, D. J. Sharp, 2014)*.

[2] Відіграє значну роль у формуванні епізодичної пам'яті, просторової пам'яті, у запам'ятовуванні з використанням просторової уяви, у навігації, в уявленні майбутніх подій та у формуванні уявлення про загальний контекст поточної події; *https://ru.wikipedia.org/wiki/Ретроспленіальная_кора.*

[3] Участь гіпокампальної формації у функції мозкової мережі виконавчого контролю — приміром, пригнічення аберантних відповідей під час виконання цілеспрямованих дій *(responce inhibition; https://en.wikipedia.org/wiki/Inhibitory_control, 27.09.2019) — на даний час не настільки активно вивчається (https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus#Function, 27.09.2019)*.

[4] M. S. Fanselow, H.-W. Dong, 2010; див. також R. Vos de Wael та співавт., 2018.

[5] **Тут і надалі залишаємо транскрипційно-транслітераційний переклад оригінального терміна *regio retrosplenialis;* смисловий переклад — заваликова, або позадваликова кора.**

[6] Англ. — *long-term potentiation*.

[7] Йдеться про різкі хвилі і брижі — англ. *sharp waves and ripples*.

[8] *https://en.wikipedia.org/wiki/Sharp_waves_and_ripples (27.09.2019).*

[9] M. El Amki та співавт., 2015; F. Woitke та співавт., 2017; N. V. Gulyaeva, 2019; C. Kathner-Schaffert та співавт., 2019; Z. Ritchey та співавт., 2019; M. A. Ahad та співавт., 2020.

[10] J. C. Frankowski та співавт., 2019; N. V. Gulyaeva, 2019; S. Meysami та співавт., 2019; L. B. Ngwenya, S. C. Danzer, 2019; H. Ben-Moshe та співавт., 2020.

[11] C. F. Cavarsan та співавт., 21018; A. Fitsiori та співавт., 2019; V. R. Santos та співавт., 2019.

[12] S. H. Choi, R.E. Tanzi, 2019; Y. Yang та співавт., 2016; M. Heyck, A. Ibarra, 2019; L. Dahan та співавт., 2020; M. Verny, C. Duyckaerts, 2020.

[13] S. Nakahara та співавт., 2018; J. C. Bartsch та співавт., 2019; G. Davies та співавт., 2020.

[14] V. Fasick та співавт., 2015; M. Grilli, 2017; V. Vasic, M. H. H. Schmidt, 2017.

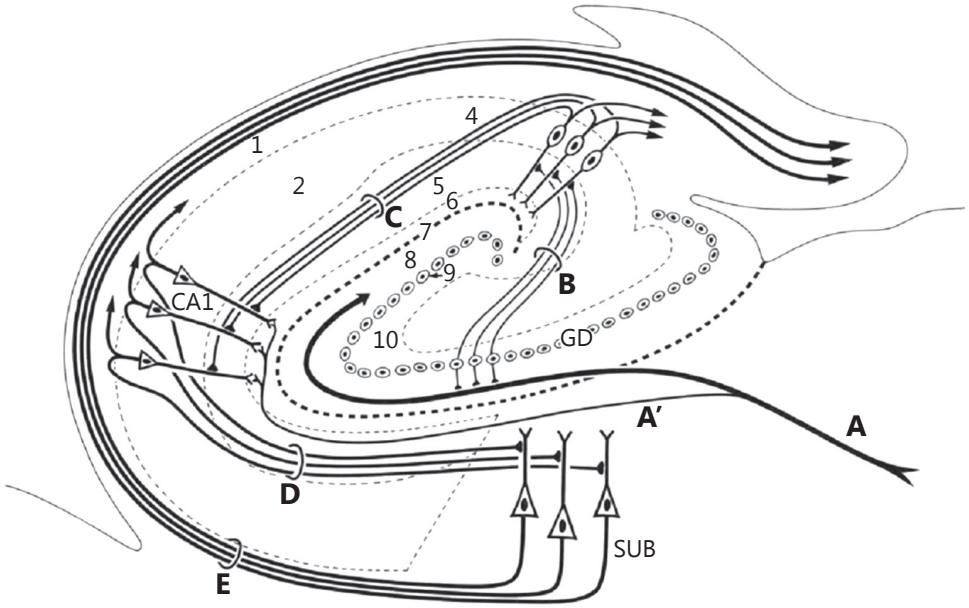


Рис. 12. Базова функціональна топологія нейронної мережі гіпокампа згідно з H. M. Duvernoy *(1988)*[1].
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: 1 — alveus; 2 — stratum pyramidale; 3 — axon of pyramidal neurons; 4 — Schaffer collateral; 5 — stratum radiatum and lacunosum; 6 — stratum moleculare; 7 — hippocampal sulcus; 8 — stratum moleculare; 9 — stratum granulosum; 10 — polymorphic layer; gd — gyrus dentatus; CA3, CAl — fields of the cornu ammonis; sub — subiculum

[1] H. M. Duvernoy. The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1988. 166 p.

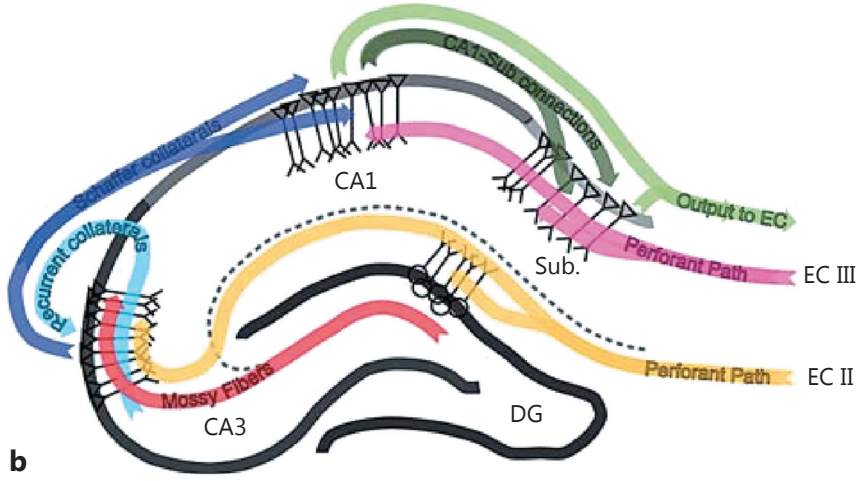


Рис. 13. Базова функціональна топологія нейронної мережі гіпокампа згідно з M. P. Witter та співавторами *(2017 b)*.
Умовні позначення: DG — dentate gyrus; Sub — subiculum; EC — entorhinal cortex

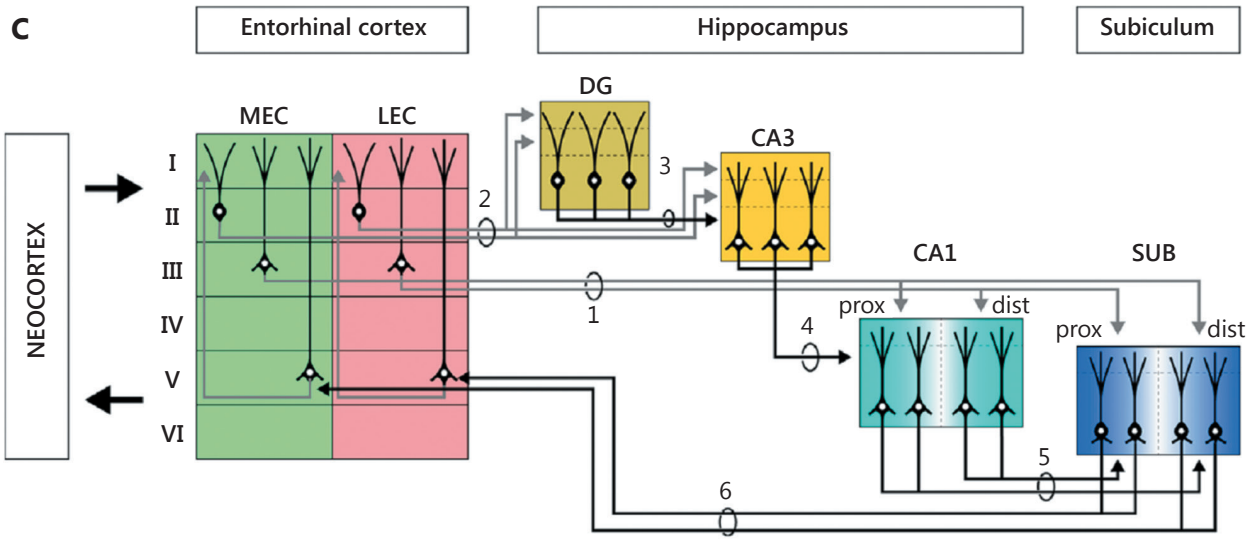


Рис. 14. Базова функціональна топологія нейронної мережі гіпокампа згідно з K. M. Igarashi *(2016)*. Деякі умовні позначення: DG — dentate gyrus; dist — distal part; SUB — subiculum; MEC — medial entorhinal cortex; LEC — lateral entorhinal cortex; prox — proximal part

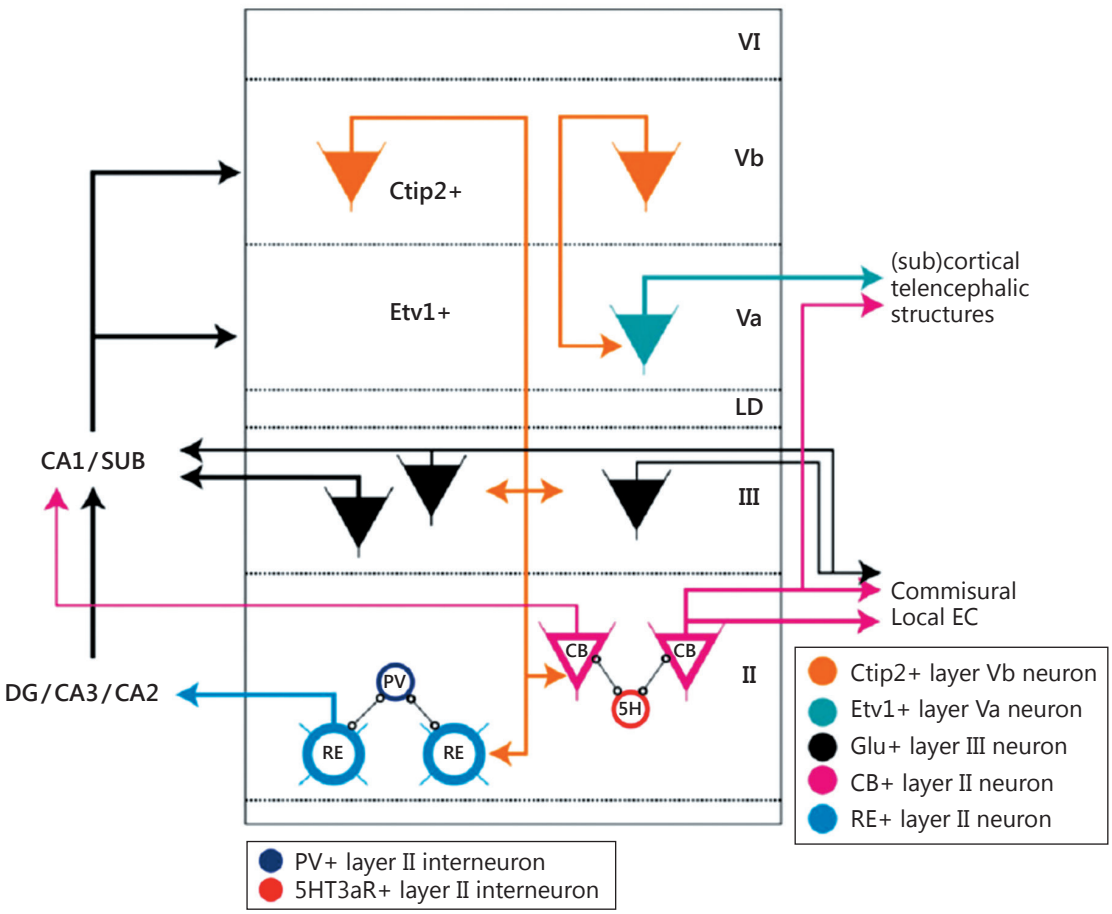


Рис. 15. Базова функціональна топологія нейронної мережі гіпокампа згідно з E. S. Nilssen та співавторами *(2019)*. Деякі умовні позначення *(мовою оригіналу)*: CA3, CA2, CA1 — поля власне гіпокампа; CB — calbindin-positive neuron; DG — dentate gyrus; EC — entorhinal cortex; LD — lamina dissecans; RE — reelin-positive neuron

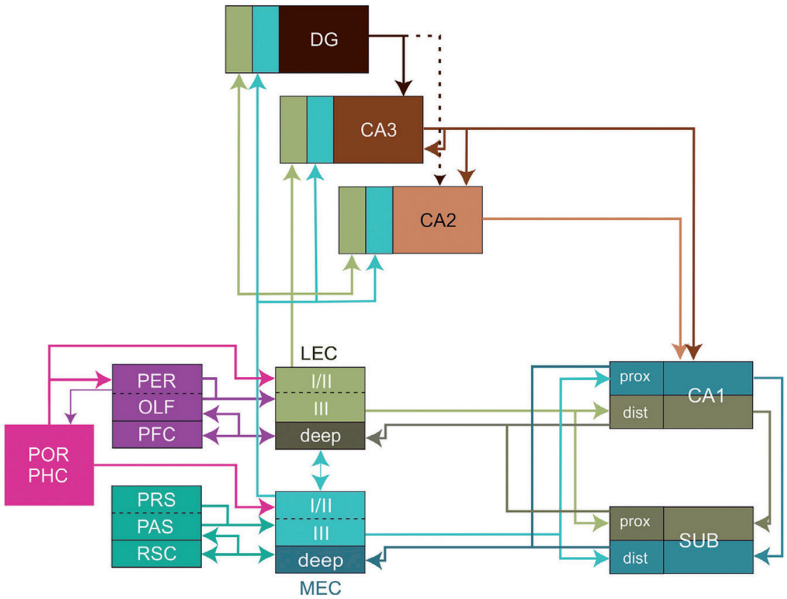


Рис. 16. Базова функціональна топологія нейронної мережі гіпокампа згідно з E. S. Nilssen та співавторами *(2019)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу, з доповненнями)*: DG — dentate gyrus; dist — distal part; LEC — lateral entorhinal cortex; MEC — medial entorhinal cortex; OLF — olfactory structures including the olfactory bulb and the olfactory or piriform cortex; PAS — parasubiculum; PER — perirhinal cortex; PFC — orbitofrontal, medial prefrontal and insular cortices; POR/PHC — postrhinal/parahippocampal cortex; prox — proximal part; PRS — presubiculum; RSC — retrosplenial cortex

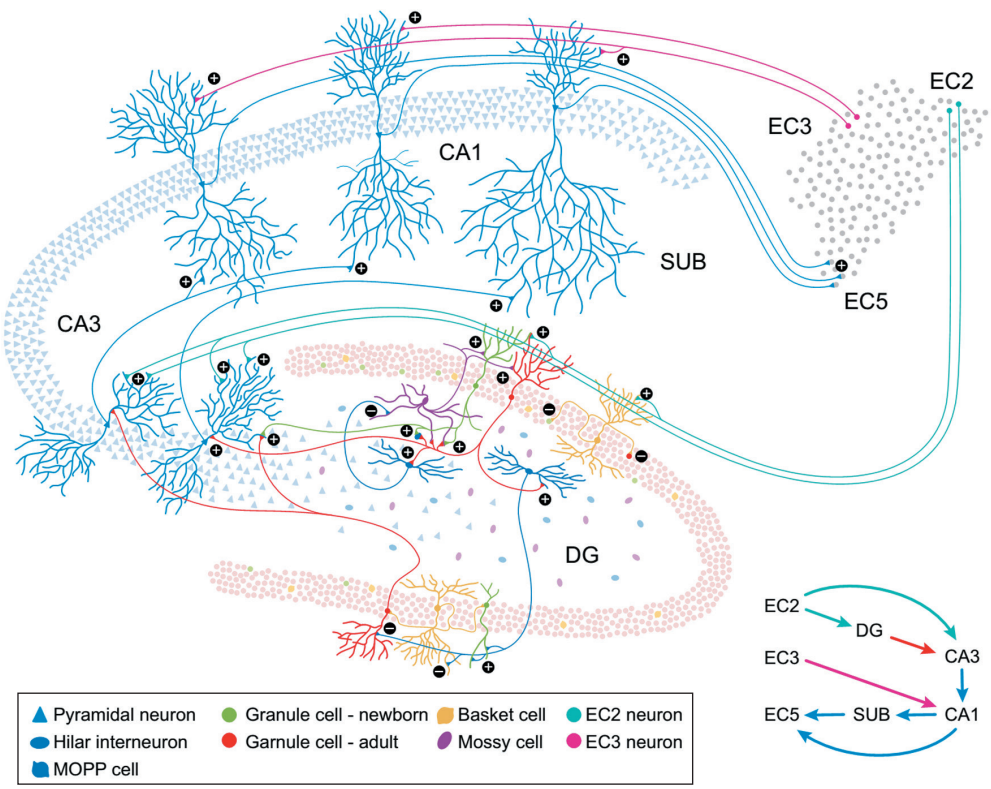


Рис. 17. Гіпокампальна мережа у виконанні J. B. Aimone та співавторів *(2014)* з урахуванням можливого нейроногенезу. Умовні позначення — очевидні. MOPP cell — найімовірніше, molecular layer perforant path cells; знаком "+", як можна здогадатися, позначено збуджувальні синаптичні впливи, знаком "–" — гальмівні

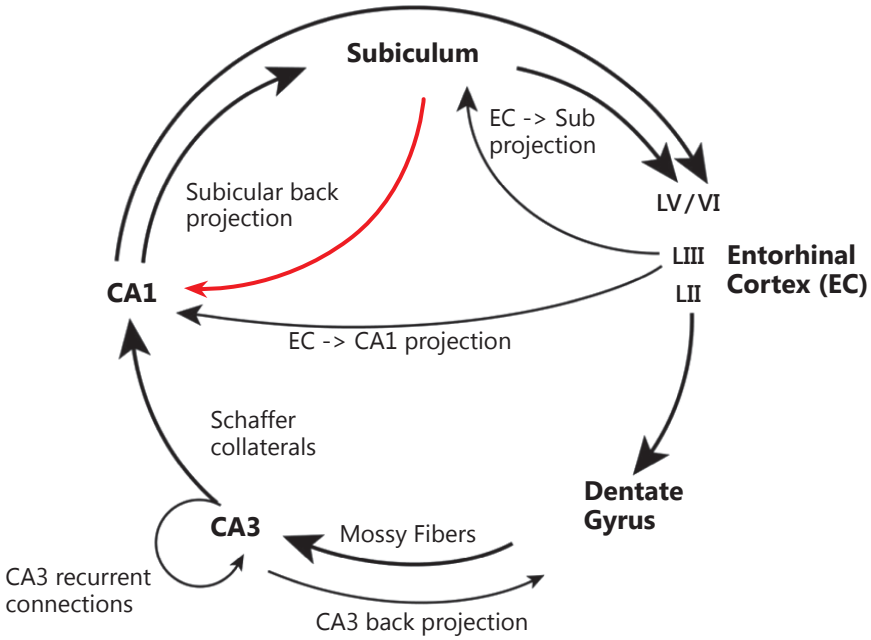


Рис. 18. Базова функціональна топологія нейронної мережі гіпокампа згідно з X. Xu та співавторами *(2016).* На схемі не показано прямі проекції енторінальної кори у CA3, а також підставки на зубчасті нейрони. На даний час не відома можливість проектування CA1 у CA3 *(її ймовірність через систему локальних зв'язків істотна),* а також проектування клітин-зерен у енторінальну кору.

Різні варіанти відомої топологічної схеми

Дещо про анатомію і фізіологію морських коників, або мозкова флора і фауна

шлях, що пронизує[15]

Термін *"перфорантний шлях"* запропонував, найімовірніше, S. Ramon y Cajal у праці 1893-го року[16]; зв'язки між енторінальною корою та зубчастою звивиною було описано ним у праці 1911-го року[17].

Шлях сформований[18] аксонами нейронів II-го і III-го шару енторінальної кори; містить також аксони V-го і VI-го шарів[19]; нейрони шару II[20] і, можливо, шару VI проектуються у зубчасту звивину і поле CA3, пірамідні

[15] *"Пронизний шлях."*

[16] Навед. за D. G. Amaral та співавт., 2007: Ramón y Cajal, S. *(1893)* Estructura del asta de Ammon y fascia dentata. Ann. Soc. Esp. Hist. Nat., 22.

[17] Навед. за M. P. Witter, 2007 b: Ramón, Y. and Cajal, S. 1911. Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres.Maloine, Paris.

[18] Наводимо згідно з даними, оглянутими у: D. G. Amaral та співавт., 2007; M. P. Witter, 2007 b; G. Neves та співавт., 2008; K. M. Igarashi, 2016; X. Xu та співавт., 2016; M. P. Witter та співавт., 2017 b.

[19] Перфорантний шлях щонайменше щура містить невелику кількість проекційних волокон від пре- і припідставки *(D. G. Amaral та співавт., 2007, з посиланням на C. Kohler, 1985),* які, зважаючи на наведені у першоджерелі морфограми, потрапляють у зону зубчастої звивини, огинаючи край sulc. hippocampalis й не перфоруючи її; постсинаптичні клітини щодо цих волокон невідомі; ймовірно, вони передають інформацію, яка надходить у препідставку від переднього таламічного ядра *(D. G. Amaral та співавт., 2007).*

[20] У зрілого щура у II шарі енторінальної кори ~112 тис. основних клітини *(principal cells; J. Lopez-Rojas, M.R. Kreutz, 2016; першоджерело не вказано). M. Witter (2011): "... the neurons that are among the main recipients of incoming axons and constitute the major source of entorhinal output to a variety of cortical and subcortical structures, are generally pyramidal cells or modified versions, the so-called stellate cells (in LEC these are often referred to as fan cells; Canto CB, Wouterlood FG, Witter MP (2008) What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? Neural Plas 2008:381243; Moser EI, Witter MP, Moser M-B (2010) Entorhinal cortex. In: Handbook of Brain Microcircuits. Shepherd GM, Grillner, S Eds. Oxford Univ Press, Oxford, UK pp. 175–192). These mainly utilize glutamate as an excitatory neurotransmitter." (M. Witter, 2011,*

нейрони шару III і, можливо, шару V проектуються у поле CA1 і підставку[1]. Щонайменше у щура шлях містить невелику кількість проекційних волокон від *presubiculum* та *parasubiculum (D. G. Amaral та співавт., 2007 з посиланням на C. Kohler, 1985)*, котрі, зважаючи на наведені у першоджерелі морфограми, потрапляють у зону зубчастої звивини, огинаючи край *sulc. hippocampalis*, тобто не пронизують її[2]. Більшість проекцій у межах шляху — іпсилатеральні *(M. P. Witter, 2007 b)*.

Стосовно нейронних джерел і ймовірного імуногістохімічного профілю перфорантного шляху на даний час можна припускати наступне[3]. Reelin-позитивні зірчасті глутаматергічні нейрони шару II енторінальної кори *(і, можливо, нейрони шару VI)* проектуються у зубчасту звивину, поля CA3[4] і CA2 гіпокампа *(N. Matsumoto та співавт., 2019; E. S. Nilssen та співавт., 2019)*. Кальбіндинпозитивні пірамідні глутаматергічні нейрони шару II енторінальної кори, а також пірамідні нейрони шару III[5] проектуються у поле CA1 і підставку *(у тому числі контрлатерально)* у складі скронево-аммонового шляху[6]. Серед проекційних нейронів II-го шару енторінальної кори наявні пірамідні і зірчасті[7]; іхні проекції у поле CA3[8] — глутаматергічні; проекційні волокна від латеральної енторінальної кори *(латеральний перфорантний шлях)* — енкефалінпозитивні, від медіальної *(медіальний перфорантний шлях)* — ймовірно, холецистокінінпозитивні[9] *(G. Neves та співавт., 2008)*.

Стосовно площинної топографії проекцій відомо наступне. У щура нейрони, розташовані в енторінальній корі латерально, проектуються у дорзальну частину зубчастої звивини; нейрони, розташовані медіальніше — у вентральніші ділянки зубчастої звивини; дорзальні ділянки зубчастої звивини отримують проекції від латеральних ділянок енторінальної кори, а також від латеральних і каудальних ділянок медіальної енторінальної кори, вентральні ж ділянки зубчастої звивини отримують проекції від медіальніше розташованих нейронів обох частин енторінальної кори *(M. P. Witter, 2007 b)*. При виокремленні в енторінальній корі перпендикулярно до лінії поділу на медіальну та латеральну частини трьох стрічок описують наступну специфіку проектування: нейрони вентромедіальної стрічки проектуються у вентральну частину гіпокампа, нейрони дорзолатеральної стрічки — у дорзальну частину гіпокампа *(O. J. Ahmed, M. R. Mehta, 2009)*. Крім усього цього, особливості походження і проектування перфорантного шляху мають видову специфіку[10].

Зона поширення терміналей одного проекційного волокна нейрона II-го шару енторінальної кори щура уздовж зубчастої звивини не перевищує 25 % її довжини *(M. P. Witter, 2007 b),* за даними, цитованими R. S. Sloviter і T. Lomo *(2012)*, складає менше ~1.0–1.9 мм[11], що узгоджується з концепцією поздовжньої пластинчастої *(ламелярної)* організації гіпокампа.

Аксони перфорантного шляху у зубчастій звивині синапсують в основному з дендритними шипиками нейронів гранулярного шару; невелика кількість синапсує на терміналях ГАМК-ергічних інтернейронів *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*, а також на соматостатинпозитивних і нейропептид-Y-позитивних інтернейронах ворітної зони[12] *(M. P. Witter, 2007 b)*. Аксони латеральної і медіальної частини енторінальної кори синапсують, відповідно, з зовнішньою і середньою третинами дендритного дерева нейронів гранулярного шару зубчастої звивини *(G. Neves та співавт., 2008)*. Відомо, що 85 % аксо-шипикових синапсів волокон перфорантного шляху зосереджено у зовнішніх двох третинах молекулярного шару; тонкі[13] аксональні гілки

Scholarpedia, 6(10):4380; http://www.scholarpedia.org/article/Entorhinal_cortex).

[1] Формують так званий скронево-аммоновий шлях *(англ. — temporo-ammonic pathway),* котрий у деяких випадках схильні розглядати як окрему гілку перфорантного шляху *(G. Neves та співавт., 2008)*; щодо просторової структури проектування і електрофізіологічних властивостей проекційних нейронів енторінальної кори — див. також працю U. Heinemann та співавт., 2006.

[2] Постсинаптичні щодо цих волокон нейрони невідомі; ймовірно, вони передають інформацію, яка надходить у *presubiculum* від передніх таламічних ядер *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

[3] Йдеться про те, що належність перелічених далі видів волокон до перфорантного шляху слід припускати як найбільш імовірну.

[4] Проекції у CA3 — глутаматергічні; проекційні волокна від латеральної порції енторінальної кори *(латеральний перфорантний шлях)* — енкефалінпозитивні *(leu-enkephalin; J. P. Pierce та співавт., 2014 з посиланням на C. T. Drake та співавт., 2007),* від медіальної *(медіальний перфорантний шлях)* — ймовірно, холецистокінінпозитивні *(https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path)*.

[5] І, можливо, шару V.

[6] Див. виноску 60.

[7] Англ. — *stellate cells*.

[8] Волокна перфорантного шляху, що іннервують поле CA3, експресують також енкефалін *(J. P. Pierce та співавт., 2014, з посиланням на C. T. Drake та співавт., 2007)*.

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path.*

[10] *https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path.*

[11] За даними D. G. Amaral та M. P. Witter *(1989)* — ~4 мм.

[12] Враховуючи ймовірну коекспресію обох пептидів, або нейропептиду-Y і парвальбуміну, серед постсинаптичних нейронів ворітної зони зубчастої звивини превалює ГАМК-ергічний фенотип.

[13] Діаметр ~0.1 мкм.

у межах молекулярного шару володіють періодичними варикозитатами[1] *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Питання щодо кількості нейронів зубчастої звивини, охоплених одним проекційним аксоном ентoрінальної кори[2], а також існування колатералей цих аксонів у інші зони іпси- чи контрлатерального гіпокампа залишаються відкритими.

Глутаматергічні синапси волокон перфорантного шляху з дендритами нейронів гранулярного шару зубчастої звивини кроля були першим нейрофізіологічним об'єктом, на якому реєстровано явище довготривалої потенціації[3] *(T. Lømo, 1966[4]; T. V. P. Bliss, T. Lomo, 1973)*.

Стосовно загальної функціональної специфіки проекцій у межах перфорантного шляху коротко зазначимо, що, найімовірніше, латеральна ентoрінальна кора надає у мережі гіпокампа інформацію про зовнішні, не пов'язані з суб'єктом стимули і їхнє розташування у просторі згідно з так званими *"егоцентричними координатами"*; медіальна ентoрінальна кора надсилає інформацію про сам суб'єкт, його розташування у просторі згідно з *"алоцентричними координатами"*, побудованими на співвідношеннях між зовнішніми щодо суб'єкта елементами просторового улаштування[5], а також про поточну рухову активність та її цілі. До цих питань ми ще повернемось згодом.

зубаста звивака

Зубчаста звивина усіх досліджених видів на поперечному зрізі містить три шари клітин *(навед. за D. G. Amaral та співавт., 2007)*[6]. Зовнішній[7] — молекулярний *(str. moleculare),* містить в основному дендрити клітин-зерен, з котрими синапсують волокна перфорантного шляху, невелику кількість інтернейронів та інші волокна. У щура товщина шару складає ~250 мкм. Основний, або шар гранулярних клітин *(str. granulosum),* товщиною ~60 мкм, тобто у 4–8 тіл гранулярних нейронів, містить і інші клітинні фенотипи, сома яких розташовується на межі з наступним, поліморфним шаром. Третій шар *(поліморфний, багатоморфний; str. multiforme)* містить значну кількість нейронів; найбільшою популяцією є мохоподібні клітини[8]. У деяких роботах саме цей шар зубчастої звивини розглядають як поле CA4, у інших — поле CA4 вважають частиною гіпокампального шару кори, вміщеною у ворота зубчастої звивини; у зв'язку з цим пропонується не вживати термін *"поле CA4" (D. G. Amaral та співавт., 2007);* більшість авторів позначають цю ділянку як ворота *(hilus)* зубчастої звивини[9].

Форма нейронно-волоконної пластинки звивини щура на поперечному перерізі у ростральному напрямку наближається до V-подібної, у каудальному — до U-подібної. Шар пірамідних нейронів поля CA3 на поперечному зрізі дозволяє виокремлювати надпірамідну і підпірамідну[10] зони звивини, з'єднані між собою гребенем.

У щура однобічна загальна кількість клітин зернистого шару звивини — ~1.2 млн[11] *(P. R. Rapp, M. Gallagher, 1996)*, у мавп — удесятеро, у людини — в тринадцять разів більша[12]; попри це, об'єм гіпокампа разом із зубчастою звивиною у людини встократ перевищує такий у щура *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Ранні підрахунки *(R. Insausti, D. G. Amaral, 2012[13])* однобічної кількості клітин-зерен зубчастої звивини у людини фіксували її на рівні $\sim 9 \times 10^6$, пізніші[14] — на рівні $\sim 15 \times 10^6$, причому з двадцятивідсотковою перевагою праворуч *(Ibid.[15])*.

---

[1] Діаметр одного варикозитату — 0.5–1.0 мкм.

[2] Як і показники конвергентності проекцій ентoрінальної кори на проекційні нейрони зубчастої звивини.

[3] *"Long-term potentiation."*

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Long-term_potentiation: Lømo T (1966). "Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation."* Acta Physiologica Scandinavica. 68 *(Suppl 277):* 128.

[5] J. E. Lisman та співавт., 2007; C. Wang та співавт., 2018, з посиланням на: H. Eichenbaum та співавт., 2007; J. J. Knierim та співавт., 2014; E. I. Moser та співавт., 2017.

[6] Ймовірно, йдеться щонайменше про клас ссавців — В. М.

[7] Формує випуклу поверхню клітинноволоконного шару звинини, на відміну від внутрішнього шару, котрий формує увігнуту, ворітну частину.

[8] Англ. — *mossy cell*.

[9] У людини — багата клітинними елементами, містить ~2 млн. нейронів *(M. J. West, H. J. G. Gundersen, 1990)*.

[10] Транслітераційний переклад оригінальних термінів — *"супрапірамідна й інфрапірамідна зони".*

[11] Практично не змінюється впродовж життя; за деякими іншими даними — ~2 млн., M. J. West та співавт., 1991, *Tabl. 6.*

[12] За даними M. J. West, H. J. G. Gundersen *(1990)* — ~15.4 млн нейронів.

[13] З посиланням на: Seress L. Interspecies comparison of the hippocampal formation shows increased emphasis on the regio superior in the Ammon's horn of the human brain. J Hirnforsch. 1988;29(3):335–40.

[14] M. J. West, H. J. G. Gundersen, 1990; оглянуто у: R. Insausti, D. G. Amaral, 2012.

[15] З посиланням на: M. J. Sa´ та співавт., 1999.

Окрім аферентів від ентorінальної кори, які надходять перфорантним шляхом, зубчаста звивина отримує проекції від ядра діагональної смуги Брока *(nc. striae diagonalis),* медіальної частини перегородкового комплексу, гіпоталамуса, надсосочкових ядер і від ряду ядер стовбура *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Перегородкові волокна інтенсивно іннервують клітини поліморфного шару, у його прилеглій до зернистого шару частині, а також широко представлені у молекулярному шарі; 30–40 % нейронів *nc. septalis medialis* і 50–75 % нейронів *nc. striae diagonalis,* котрі проектуються у гіпокамп, є холінергічними, багато інших проекційних нейронів *nc. septalis medialis* ГАМК-ергічні, закінчуються переважно на ГАМК-ергічних інтернейронах поліморфного шару зубчастої звивини, наприклад, на корзинчастих клітинах *(Ibid.)*. Холінергічні проекції перегородки синапсують в основному з клітинами-зернами, з шипиками їхніх дендритів у внутрішній третині молекулярного шару; лише 5–10 % перегородкових холінергічних проекцій закінчуються синапсами з інтернейронами зубчастої звивини *(Ibid., а також G. Sharma, S. Vijayaraghavan, 2003)*. Великі мохоподібні нейрони поліморфного шару звивини теж отримують холінергічні впливи *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

Більшість гіпоталамічних проекцій у зубчасту звивину надходять від популяції великих нейронів *area supramammillaris*[1], закінчуються переважно одразу над поверхнею зернистого шару, меншою мірою — в інших ділянках молекулярного шару і у поліморфному шарі *(Ibid.)*. Здебільшого такі проекції формують збуджувальні синапси[2] з проксимальною частиною дендритного дерева клітин-зерен *(Ibid.)*. Більшість стовбурових аферентів — норадренергічні, від *nc. locus coeruleus,* закінчуються переважно у поліморфному шарі, поширюються у *str. lucidum* поля CA3, де закінчуються переважно у зоні, охопленій мохоподібними волокнами *(Ibid.)*. Дофамінергічні аференти — міноритарні, дифузно роповсюджені у поліморфному шарі, надходять переважно від нейронів VTA *(Ibid.)*. Серотонінергічні входи — теж міноритарні, закінчуються у поліморфному шарі і у субгранулярній зоні, часто на гальмівних інтернейронах[3], зокрема на корзинчастих нейронах з пірамідною морфологією соми і на кальбіндинпозитивних веретеноподібних нейронах; надходять від медіальної і дорзальної частини комплексу ядер шва[4] *(Ibid.)*.

При детальному розгляді, холінергічні волокна від медіальної частини перегородкового комплексу іннервують внутрішню частину молекулярного шару зубчастої звивини, тонкі волокна виявляють у ворітній зоні *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Рецептори M_1 локалізовані на поверхні соми і дендритів клітин-зерен зубчастої звивини, їх активація супроводжується залежною від G_q-білка стимуляцією фосфоліпази С і відповідного каскаду сигнальної трансдукції з продукцією інозитол-3-фосфату і діацилгліцеролу; M_2 рецептори експресуються аксональними терміналями парвальбумінпозитивних корзинчастих клітин; їхня активація супроводжується залежним від G_i-білка пригніченням утворення цАМФ *(Ibid.)*. Загалом, активація мускаринових рецепторів збільшує збудливість клітин-зерен. Нікотинові рецептори широко експресуються інтернейронами зубчастої звивини, на поверхні соми і дендритів клітин-зерен, особливо — незрілих *(M. Grybko et al., 2010);* активація нікотинових рецепторів уможливлює довготривалу потенціацію синапсів між волокнами медіальної частини перфорантного шляху і клітинами-зернами зубчастої звивини *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

Терміналі норадренергічних проекцій блакитного місця синапсують, окрім іншого, з клітинами-зернами і мохоподібними інтернейронами ворітної зони; норадренергічні впливи реалізуються через α_1-, α_2-, і β-адренорецептори[5]; пре- і постсинаптична експресія β-адренорецепторів виявлена для клітин-зерен та інтернейронів зубчастої звивини, причому β_1-рецептори експресуються парвальбумінпозитивними інтернейронами, β_2-рецептори — нейропептид-Y-позитивними інтернейронами *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Загалом, норадреналін зменшує збудливість основних клітин і лише у деяких випадках збільшує, полегшує індукцію геббової довготривалої потенціації у різних синаптичних системах гіпокампа, зокрема, уможливлює довготривалу потенціацію синапсів між волокнами медіальної частини перфорантного шляху і клітинами-зернами зубчастої звивини *(Ibid.)*. Норадренергічні вибірковіше, ніж холінергічні, збільшують збудливість нейронів, котрі беруть участь у енграмуванні нової інформації, чим сприяють запам'ятовуванню *(Ibid.)*.

---

[1] Частково оточує і вкриває *("caps and partially surrounds") nc. mamillaris medialis*.

[2] Ймовірно, глутаматергічні, більшість коекспресує кальретинін, деякі — ще й речовину Р.

[3] Преферентно іннервовані серотонінергічними аферентами.

[4] Значна кількість шовних аферентів зубчастої звивини — невідомого медіаторного фенотипу.

[5] Активовані α_1-адренорецептори діють у G_q-залежний спосіб, збільшують внутрішньоклітинну концентрацію IP3 і діацилгліцеролу; α_2-адренорецептори діють через G_i, пригнічують аденілатциклазу й продукцію цАМФ; β-адренорецептори стимулюють G_s, аденілатциклазу і збільшують внутрішньоклітинний рівень цАМФ *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

Дофамінергічні входи надходять від VTA і компактної частини чорної речовини, а також від блакитного місця[1]. D_1- і D_5-рецептори[2] експресуються, окрім іншого, зрілими клітинами-зернами, D_2-рецептори найінтенсивніше експресуються мохоподібними нейронами ворітної зони *(Ibid.)*. Загалом, дофамінова стимуляція збільшує збудливість мохоподібних клітин, як і норадреналін- та ацетилхолінергічна стимуляція, уможливлює довготривалу потенціацію синапсів між волокнами медіальної частини перфорантного шляху і клітинами-зернами зубчастої звивини.

Серотонінергічні проекції нейронів *nc. raphe medianus* і *nc. raphes dorsalis* іннервують, окрім іншого, полiморфний шар зубчастої звивини. Продукція серотоніну в тканині гіпокампа залежить від активності нейронів шва на тлі циклу *"сон – неспання" (L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на B. L. Jacobs, C. A. Fornal, 1999)*. Серотоніновий рецептор 5-HT_1[3], через $G_{i/o}$ пригнічує активність аденілатциклази і його підтип 5-HT_{1A} інтенсивно експресується також клітинами-зернами і парвальбумінпозитивними інтернейронами зубчастої звивини *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*. 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}[4] експресуються, окрім іншого, клітинами-зернами та інтернейронами зубчастої звивини *(Ibid.)*. Рецептори 5-HT_4 і 5-HT_7 через G_s стимулюють синтез цАМФ, експресуються клітинами-зернами; експресія 5-HT_4 зменшується на тлі консолідації пам'яті *(Ibid.)*. Рецептори 5-HT_3 — неселективні катіонні канали, експресуються холецистокінінпозитивними корзинчастими нейронами, обумовлюють швидкі деполяризуючі струми *(Ibid.)*. Загалом, серотонінергічні впливи на нейрони гіпокампа модулюють індукцію геббової довготривалої потенціації, пригнічують активність синапсів між волокнами латеральної частини перфорантного шляху і нейронами зубчастої звивини *(Ibid.)*.

зерна

Клітини-зерна — нейрони, що володіють невеликими еліптичними[5] тілами товщиною ~10 мкм і висотою ~19 мкм[6] *(C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*, тісно впаковані у однойменному шарі зубчастої звивини. Щільність розташування клітин-зерен більша у перегородковому[7] напрямку, менша — у скроневому *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*; у перегородковій частині звивини співвідношення кількості клітин-зерен та нейронів CA3 — 12:1, у скроневій — 2:3, що, зважаючи на синаптичні контакти клітин-зерен з нейронами поля CA3[8], свідчить про зменшення ймовірності контактів у перегородковому напрямку[9] *(Ibid.)*.

Дендрити відходять від соми апікально, одим стовбуром, який швидко галузиться, найчастіше на 2 гілки; загальна кількість біфуркацій вздовж дерева — 4–8, ширина дендритного дерева на поперечному зрізі гіпокампа — ~0,3 мм, на поздовжньому зрізі — ~0,2 мм, сумарна довжина дендритних стовбурів клітини — ~3 мм *(B. J. Claiborne та співавт., 1990[10])*. Клітини-зерна у щура володіють лише апікальним дендритом, у мавп і людини — часто ще й базальним *(D. G. Amaral та співавт., 2007[11])*. Поздовжня щільність дендритних шипиків для клітин-зерен надпірамідної зони — 1.6 одиниць/мкм, підпірамідної зони — 1.3 одиниці/мкм *(Ibid.[12])*, розрахункова загальна кількість шипиків на дендритному дереві клітини-зерна надпірамідної зони — ~5600, підпірамідної — ~3640, причому, ймовірно, усі шипикові контакти — збуджувальні *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

Загальна довжина аксональної системи[13] однієї клітини-зерна щура складає ~9.2 мм, максимальна пряма відстань від соми до пресинаптичної терміналі[14] — 1.5 мм, найбільша довжина односпрямованої

---

[1] L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на: C. C. Smith, R. W. Greene, 2012; N. Lemon, D. Manahan-Vaughan, 2012; T. Takeuchi та співавт., 2016.

[2] D_1 і D_5 *(сімейство D_1-подібних рецепторів)* рецептори діють через $G_{s\alpha}$, активують аденілатциклазу і запускають цАМФ-залежний шлях трансдукції; рецептори D_2, D_3 і D_4 *(сімейство D_2-подібних рецепторів)* — через $G_{i\alpha}$ пригнічують продукцію цАМФ аденілатциклазою *(https://en.wikipedia.org/wiki/Dopamine_receptor)*.

[3] Див. том I, с. 47.

[4] Через $G_{q/11}$ активує фосфоліпаза-C/інозитол-3-фосфатний шлях трансдукції; *https://en.wikipedia.org/wiki/Gq_alpha_subunit*.

[5] Сказати б, краплеподібними відносно апікального дендриту.

[6] Ядро — ~10–12 мкм у діаметрі.

[7] Септальному, ростральному.

[8] Мохоподібні проективні волокна.

[9] Англ. — *contact probability*; йдеться про показник, який характеризує ймовірність існування синапсу між двома довільно вибраними нейронами обох ділянок у межах розглядуваного поперечного зрізу гіпокампа.

[10] Цитометричні дані для гранулярних нейронів різної локалізації у межах одного зрізу дещо різняться.

[11] Існує й ряд інших міжвидових відмінностей у структурі зубчастої звивини *(Ibid.)*.

[12] З посиланням на: N. L. Desmond, W. B. Levy, 1985.

[13] Сумарна довжина усіх стовбурів і термінальних колатералей, що разом складають єдину аксональну систему нейрона — розгалуження єдиного *(первинного)* аксонального стовбура. У даному випадку йдеться про аксони, відомі у полі CA3 як мохоподібні волокна.

[14] Англ. — *euclidean distance*.

вздовжстовбурної траєкторії від соми до пресинаптичної терміналі[1] — ~3.5 мм, загальна кількість біфуркацій стовбура — 35, максимальний біфуркаційний ранг терміналі[2] — 17, середня довжина стовбура між біфуркаціями — ~0,13 мм *(R. Scorcioni та співавт., 2004[3], 2005)*.

Медіаторний фенотип клітин-зерен зрілих ссавців — змішаний, більшість синаптичних везикул мохоподібних волокон — глутаматергічні. У щурів протягом перших 3 тиж. постнатального життя пресинаптичні зони *(філоподії і мимохідні синапси)* клітин-зерен містять везикули ГАМК і глутамату, причому, ймовірно, у більшості випадків виділяють обидва медіатори одночасно, а постсинаптичні поверхні експресують одночасно рецептори глутамату[4] й ГАМК[5]; у більш зрілому віці фенотип таких синапсів — глутаматергічний з невеликою кількістю ГАМК-ергічних везикул і відповідно ГАМК-рецепторів постсинаптичних поверхонь; повернення фенотипу до змішаного спостерігають на тлі надзбудливості гіпокампа під час епілептичного процесу *(оглянуто R. Gutiérrez, 2003, 2016)*. Мохоподібні волокна також здатні формувати з пірамідними нейронами СА3 електричні синапси *(C. Vivar та співавт., 2012; A. Münster-Wandowski та співавт., 2013)*[6].

Клітини-зерна разом з клітинами нюхової цибулини[7], гіпоталамуса[8] і, ймовірно, стріатума[9] є тією рідкісною нейронною популяцією зрілого мозку ссавців, для котрої продемонстровано постійне поповнення шляхом диференціювання нащадків персистуючих нейрогенних стовбурових клітин (НСК). Гіпокампальні НСК розташовуються у субгранулярній зоні зубчастої звивини[10]. Новоутворені молоді клітини-зерна хоча б у гризунів експресують *doublecortin*, розташовуються поряд з тілами НСК, не володіють апікальним дендритом, діаметр їхньої соми — ~6 мкм, цитоплазма — тонка, бідна на органели; у ході дозрівання майбутні клітини-зерна випускають апікальний відросток вздовж материнського радіарного гліоцита у товщу зернистого шару, куди поступово зміщуються сомою, у більшості випадків втрачаючи базальні дендрити[11] *(C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*.

Гіпокампальний нейрогенез, його регуляція, роль у запам'ятовуванні нової інформації і навчанні, у здійсненні широкого спектра психічних функцій чи поведінкової активності, а також у мозковій патології досить добре вивчені на нижчих ссавцях[12]. Об'єм накопиченого на даний час матеріалу — гігантський і вартує окремого розгляду. Ми ж дозволимо собі перелічити лише найзагальніші дані, котрі, тим не менш, вдало характеризують саме явище гіпокампального нейроногенезу.

Ось, наприклад, відомо, що в зубчастій звивині дорослого щура утворюється ~9000 нових клітин-зерен за добу[13], у мавпи — ~1300[14]; у людини гіпотетична добова частка оновлення популяції клітин-зерен складає 0.004 % *(оглянуто M. Augusto-Oliveira та співавт., 2019)*. Ймовірно, ці цифри відображають лише кінцевий результат нейроногенезу: відомо, що близько 50 % незрілих клітин-зерен гине *(H. M. Jahn, M. Bergami, 2017)*. У гризунів утворення і дозрівання нової клітини-зерна триває протягом 2-х міс *(Ibid.)*. У регуляції гіпокампального нейроногенезу безпосередню участь беруть більшість відомих нейромедіаторів і нейромодуля-

---

[1] Англ. — *maximal path distance*.

[2] Максимальна кількість біфуркацій вздовж однієї вибраної односпрямованої траєкторії від соми до пресинаптичної терміналі.

[3] Методологічна робота.

[4] AMPAR, NMDAR, каїнатні рецептори і метаболічні рецептори глутамату.

[5] $ГАМК_A$.

[6] Пластичність медіаторного фенотипу клітин-зерен, вочевидь, є прикладом глибшого, на даний час слабко дослідженого механізму *(D. Dulcis, N. C. Spitzer, 2012; N. C. Spitzer, 2012; N. C. Spitzer, 2015; L. N. Borodinsky, Y. H. Belgacem, 2015)*.

[7] T. Imai та співавт., 2014; M. Sakamoto та співавт., 2014; A. Gengatharan та співавт., 2016; T. Kosaka, K. Kosaka, 2016; P. M. Lledo, M. Valley, 2016.

[8] T. Goodman, M. K. Hajihosseini, 2015; R. Maggi та співавт., 2015; M. Migaud та співавт., 2015; M. Batailler та співавт., 2016; L. Butruille та співавт., 2017; A. Paul та співавт., 2017; S. Yoo, S. Blackshaw, 2018; M. Batailler та співавт., 2014, 2015, 2018.

[9] A. Ernst та співавт., 2014.

[10] Фактично, субгранулярна *(підзернриста)* зона охоплює глибокі відділи зернистого шару і/або зовнішні відділи поліморфного шару.

[11] Базальні дендрити описано у деяких клітин-зерен інтактного зрілого мозку приматів і людини, а також у на тлі епілептичного процесу; C. E. Ribak, L.A. Shapiro, 2007.

[12] Для ознайомлення з темою пропонуємо нашу роботу *(Цымбалюк В.И., Медведев В.В. Нейрогенные стволовые клетки. К.: Коваль, 2005. 596 с.)*, а також новіші огляди: C. T. Ekdahl та співавт., 2009; S. Robel та співавт., 2011; C. T. Ekdahl, 2012; M. G. Ruscio та співавт., 2015; A. Alunni та L. Bally-Cuif, 2016; Z. Chaker та співавт., 2016; V. Chesnokova та співавт., 2016; E. Gebara та співавт., 2016; M. M. Holmes, 2016; D. A. Lim та A. Alvarez-Buylla. 2016; D. B. McKim та співавт., 2016; M. Opendak та співавт., 2016; C. Catavero та співавт., 2017; M. Faykoo-Martinez та співавт., 2017; H. M. Jahn, M. Bergami, 2017; C. Navarro-Sanchis та співавт., 2017; A. Pistikova та співавт., 2017; F. R. Tang та співавт., 2017; K. V. Adams, C. M. Morshead, 2018; W. T. Allison, 2018; P. Baptista, J. P. Andrade, 2018; M. Bedos та співавт., 2018; I. Farhy-Tselnicker, N. J. Allen, 2018; H. M. Jahn, M. Bergami, 2018; G. Kempermann та співавт., 2018; V. Martínez-Cerdeño, S. C. Noctor, 2018; J. Medina, J. L. Workman, 2018; G. Ponti та співавт., 2018; T. Toda, F. H. Gage, 2018; J. P. Andreotti та співавт., 2019; M. Augusto-Oliveira та співавт., 2019; C. Arcuri та співавт., 2019; K. Obernier, A. Alvarez-Buylla, 2019; S. A. Redmond та співавт., 2019; J. S. Snyder, 2019; Y. D. Teng, 2019; S. Yagi, L. A. M. Galea, 2019.

[13] 0.003 % усієї популяції; у миші — 0.03–0.06 % усієї популяції за добу *(оглянуто M. Augusto-Oliveira та співавт., 2019)*.

[14] За іншими підрахунками — 0,02 % усієї популяції *(оглянуто M. Augusto-Oliveira та співавт., 2019)*.

торів, статеві гормони, фактори росту і цитокіни, контактні фактори міжклітинної взаємодії, міжклітинний матрикс, макро- і мікроглія, імуноцити, васкулатура, фактори цереброспінальної рідини[1].

Основним нервом дослідження гіпокампального нейроногенезу двох останніх десятиліть є пошук тканинного субстрату пам'яті і пластичності психіки, вужче — пластичності мереж гіпокампа[2] й мозку *(T. Toda, F. H. Gage, 2018)*. З'явились цікаві патофізіологічні моделі участі нейрогенної ланки у формуванні захворювань мозку, наприклад, *"нейробластозу"*: надмірного нейрогенезу на тлі нейродегенерації, котрий супроводжується появою нейробластів поза нейрогенними нішами, у ділянках патологічного процесу *(M. Kandasamy, L. Aigner, 2018 a, b; M. Kandasamy та співавт., 2019)*. І, незважаючи на фанфари торжеств з нагоди *"повалення кахалівської догми" (котрі тривали щонайменше років десять),* сучасні дані все більше й виразніше аргументують позицію щодо дуже слабкої нейрогенної активності *(J. S. Snyder, 2019)* або й взагалі її відсутності у зубчастій звивині дорослої людини. Ситуація у цьому питанні від літа 2018-го року склалася пікантна, щоб не зказати шокова: остання філігранна і воістину монументальна праця S. F. Sorrells та співавторів *(2018),* виконана під керівництвом ключового фахівця з вивчення нейроногенезу у зрілому мозку ссавців — A. Alvarez-Buylla, показала, що у зрілої людини утворення нових нейронів у ділянці зубчастої звивини відсутнє, хоча експериментальний матеріал тривалий час свідчив про його наявність щонайменше на тлі епілепсії, і саме у осіб зі скроневою формою епілепсії отримували зразки S. F. Sorrells та співавтори *(2018)*. Ці результати буквально обнулили сподівання чи, краще сказати, уповання цілого покоління нейрофізіологів на ключову роль гіпокампального нейроногенезу в епізодичній та просторовій пам'яті, пластичності нейронних мереж. Альтернативні дані щодо гіпокампального нейроногенезу у людини, опубліковані дещо раніше *(M. Boldrini та співавт., 2018)* чи одразу ж після *(A. B. Nogueira та співавт., 2018)* інформаційного вибуху S. F. Sorrells та співавторів *(2018)*, ніяк не компенсують кислуватого присмаку від ознайомлення зі станом справ навколо *"спровергання іспанського чобітка"*[3]. Цікаво, що у зрілому мозку дельфіна нейроногенна активність, імовірно, ще нижча, ніж та, яку все ще припускають[4] для мозку дорослої людини *(R. Parolisi та співавт., 2018)*. Більш того, час від часу зринають думки щодо невиправданого захоплення гіпотезою нейрогенної природи пам'яті й пластичності мереж гіпокампа *(R. W. Oppenheim, 2019[5])*. Ситуацію ускладнюють дані, котрі свідчать про можливість трансформації нейрогенних прогеніторів постнатального мозку у повноцінні НСК[6], про реалістичність репрограмування зрілих ненейрональних клітин мозку у нейрони[7], про наявність у дорослому мозку ссавців[8] *"перманентно-незрілих" doublecortin*-позитивних нейронів, котрі не є результатом нейроногенної активності *de novo (M. Piumatti та співавт., 2017)*, а також дані про псевдомітотичну активність зрілих нейронів кори головного мозку ссавців[9] та щодо міграції і диференціації у нейрони зубчастої звивини МСК

---

[1] H. Suh та співавт., 2009; R. M. Walton, 2012; P. Duarte-Guterman та співавт., 2015; R. Mahmoud та співавт., 2016; J. Song та співавт., 2016; C. Catavero та співавт., 2017; I. Farhy-Tselnicker, N. J. Allen, 2018; T. Toda, F. H. Gage, 2018; C. Arcuri та співавт., 2019; M. Ito та співавт., 2019.

[2] Причому йдеться не лише про енграмування інформації за участю нових клітин-зерен, а й про її роздільне енграмування, так звану сепарацію патернів енграмованої інформації *(pattern separation; S. Becker, 2017; T. F. A. França та співавт., 2017),* у чому, як вважають, важливу роль відіграє нейронна мережа зубчастої звивини *(див. далі)*.

[3] Стриманого тону *(на відміну від попереднього обнадійливого)* раптом набули сучасні коментарі щодо ролі порушень нейрогенної активності зрілого мозку людини у формуванні патології мозку, наприклад, психічної *(C. Weissleder та співавт., 2019)*.

[4] Щоправда, з помітно меншим завзяттям — J. S. Snyder, 2019.

[5] Уже сама назва статті розкриває її лейтмотив: *"Adult hippocampal neurogenesis in mammals (and humans): The death of a central dogma in neuroscience and its replacement by a new dogma." Із резюме: "The review is a critical appraisal of the history and present status of the phenomenon of adult hippocampal neurogenesis (AHN) in the mammalian and human brain. Previous as well as most current studies of AHN have focused on highly inbred domestic mice and rats that are examined in rigorously controlled laboratory environments using psychology-based behavioral tests. However, this approach cannot reveal the adaptive significance of AHN, a key unresolved question in the field. After the publication of several thousand articles in the field over the last 20 years, little progress has been made in our understanding of the biological utility of AHN in the real world."*

[6] На тлі травми мозочка постнатальної миші; A. Wojcinski та співавт., 2017; J.P. Andreotti та співавт., 2018. Нагадаємо, що прогенітор — мітотично активна клітина, котра, однак, втратила здатність до асиметричного поділу з відтворенням собі подібної серед дочірніх. Відповідно, стовбурова клітина такою властивістю володіє, отже, здатна *"самовідтворюватися"* у наступному клітинному поколінні.

[7] Йдеться про процедуру так званого прямого репрограмування фібробластів *(потенційно — будь-яких "доступних" для отримання клітин — оглянуто D. Kwon та співавт., 2018)* у, приміром, нейрони шляхом уведення необхідних векторів, що експресують протягом певного часу потрібні онтогенетичні фактори транскрипції *(оглянуто N. Yang та співавт., 2011),* або й узагалі епігенетичними впливами, приміром, під дією так званих малих молекул *(вальпроєвої кислоти, натрієвої солі масляної кислоти, аскорбінової кислоти, ретиноєвої кислоти, різноманітних синтетичних інгібіторів білків, що модифікують гістоновий апарат, — транілципроміну [tranylcypromine], Bix01294, RG108, азацитидину [azacytidine], речовин, що пригнічують трансдукцію TGF-β-каскадом — A83–01, Repsox, SB431542, LDN193189, а також каскадом Glycogen synthase kinase-3β — CHIR99021 чи MAPK-каскадом — PD0325901, SP600125, агоністів SHH-шляху, інгібіторів кінази Rho-associated protein kinase (ROCK) тощо; оглянуто D. Liu та співавт., 2018)* чи малими РНК та РНК-зв'язуючими білками *(оглянуто S. Gopalakrishnan та співавт., 2015)*. Наявність таких механізмів *in vivo* поки що не спростовано, однак і не доведено.

[8] Виявлено у вівці.

[9] Йдеться про явище реекспресії зрілими нейронами маркерів клітинного циклу і каріокінез, котрий, однак, закінчується апоптотичною загибеллю поліплоїдного нейрона. Епізодичні дослідження кількох десятиліть дозволили верифікувати такий механізм загибелі нейронів голов-

(оглянуто D. Dennie та співавт., 2016) і спонтанного злиття клітин кістковомозкового походження і нейронів головного мозку *(клітин Пуркіньє; K. Кетр та співавт., 2011, 2012, 2014, 2016)*. Словом, у цій частині нейробіології склалася саме та ситуація, коли у прямому смислі для з'ясування істини потрібен час.

Основні аференти клітин-зерен надходять від ентoрінальної кори перфорантним і так званим *"альвеарним"* шляхом[1], а також пучком комісуральних волокон *(D. G. Amaral та співавт., 2014[2]);* загальні топографічні особливості аферентації залишаються незмінними від народження *(Ibid.)*.

Окрім ентoрінальних *(~65 % від усіх аферентів) і* локальних аферентів від інтернейронів зубчастої звивини *(~12 % від усіх аферентів)*, клітини зерна отримують прямі проекції від проксимальної та дистальної частин поля CA3 *(~11 %)*, від непірамідних шарів поля CA1 *(~1 %)*, від навколонюхової кори *(perirhinal cortex, ~3 %)*, від *nc. septalis medialis*, *nc. striae diagonalis*[3] і підставки *(~0.3 %)*[4], від *nc. supramamillaris (~0.6 %)* і ядер шва *(~0.06 %; Y. Sun та співавт., 2017)*.

ного мозку ссавців, у тому числі людини *(Y. B. Yurov та співавт., 2011; T. Arendt, 2012; A. Kuhla та співавт., 2015).* У зрілих нейронах головного мозку ссавців можлива реплікація частин ядерного геному у відповідь на активацію деяких регуляторів клітинного циклу на тлі різноманітних екзогенних впливів і дії позаклітинних патологічних факторів *(наприклад, β-амілоїдного пептиду; K. Herrup, Y. Yang, 2007).* Результатом є апоптотична елімінація; часовий проміжок між обмеженою реплікацією геному і загибеллю нейрона складає не менше 6–12 міс. *(Ibid.)*. Гіперплоїдію виявлено у нейронах мозочка *(клітини Пуркіньє),* кори великого мозку, нюхової цибулини, гіпокампа, у мотонейронах спинного мозку, у нейронах спинномозкових вузлів різних видів ссавців *(T. Arendt, 2012).* При цьому, попри анеуплоїдність третини нейробластів *(S.C. Rehen та співавт., 2001),* у зрілому мозку людини кількість анеуплоїдних нейронів становить ~11,5 % з тенденцією до вікового зменшення *(H.-G. Fischer та співавт., 2012).* Дебют хвороби Альцгеймера корелює зі збільшенням частки таких клітин, розвиток клінічної картини — з неухильним зменшенням; близько 10 % нейронів, розташованих у вогнищах дегенеративного процесу при хворобі Альцгеймера, реекспресують ключові фактори прогресії клітинного циклу: цикліни A, B, D і E, циклінзалежні протеїнкінази, субодиницю репліказного комплексу PCNA *(proliferating cell nuclear antigen), фактор Ki67, інгібітори циклінзалежних кіназ із сімейства Ink та Cip/Kip (K. Herrup, Y. Yang, 2007).* Подібні явища відмічають і у вогнищах нейродегенерації при бічному аміотрофічному склерозі, атаксії-телеангіектазії, хворобі Паркінсона, ішемічному інсульті і вірусному енцефаліті (Ibid.). Можливо, описаний механізм має спільну основу з іншим явищем — обмеженою реплікацією *(ендореплікацією)* внаслідок надмірної активації репараз після значного мутаційного процесу у клітині *(М. Сингер, П. Берг, 1998, с. 306–314; D. T. Fox, R. J. Duronio, 2013).* Такого роду ситуація може виникати на тлі тривалої екзайтації нейронів унаслідок тривалої неефективної трансформації нейронних мереж. Ряд регуляторів клітинного циклу експресуються у зрілих нейронах, де виконують нетипові функції: білки Rb *(retinoblastoma protein)* і фактор транскрипції E2F1 виявляють у цитоплазмі і дендритах, клітинний стрес супроводжується швидкою їх транслокацією із ядра у цитоплазму *(G. D. Strachan та співавт., 2005); протеїнкіназу Cdk5 (cyclin-dependent kinase 5)* виявляють у синапсах, де вона бере участь у регуляції активності білків цитоскелета *(J. Zhang та співавт., 2008),* під час абортивного клітинного циклу спостерігають її транслокацію з ядра у цитоплазму; елементи пререплікативного комплексу ORC *(origin recognition complex)* виявлені серед білкових фракцій синапсів зрілих нейронів *(Z. Huang та співавт., 2005).* Деякі автори називають механізм квазімітотичної загибелі старіючих нейронів *"senescence after differentiation" (оглянуто C. Osorio та співавт., 2019)* і розглядають у якості маркерів цього явища збільшення експресії β-галактозидази, ліпофусцину, SASP і IL-6 *(D. Jurk та співавт., 2012; R. M. Naylor та співавт., 2012; F. C. C. Tan та співавт., 2014; A. C. M. Paquola та співавт., 2017; M. J. McConnell та співавт., 2017; B. M. Verheijen та співавт., 2018).* Ми пропонуємо стрункішу назву — реплікоз. Такий механізм загибелі описано для оксинергічних, холінергічних і дофамінергічних нейронів проміжного мозку, стовбура і базальних ядер *(L. Panossian та співавт., 2011);* маркери клітинного циклу виявляють у нейронах головного мозку літніх осіб і на тлі хвороби Альцгеймера *(L. A. van Leeuwen, J. J. Hoozemans, 2015; J. M. Frade, N. López-Sánchez, 2017; N. Musi та співавт., 2018),* Cdk5 фосфорилює як pRb, так і τ-протеїн *(D. Mao, P. W. Hinds, 2010);* ядерна локалізація Cdk5 необхідна для підтримання постмітотичного статусу нейронів *(J. Zhang та співавт., 2008),* вихід цієї протеїнкінази за межі ядра під впливом мікробних антигенів чи ліпополісахариду на тлі хвороби Альцгеймера *(P. Zhang та співавт., 2016; E. Pretorius та співавт., 2018)* ініціює програму клітинного циклу *(M. Hamdane та співавт., 2005; L. Crews та співавт., 2011; A. C. Hradek та співавт., 2015; Y. R. Na та співавт., 2015),* приміром, через фактор NLRP3 *(nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat family pyrin domain containing 3; експериментальні дані; B. D'Angelo та співавт., 2017; B. Bai, 2018; A. Wilkaniec та співавт., 2018),* що може потенціюватися у присутності йонів заліза *(K. Nakamura та співавт., 2016; A. Ashraf та співавт., 2018; V. Manickam та співавт., 2018).* Ініціація клітинного циклу без його реалізації, мозаїчна активація його складових обертається активацією апоптотичної елімінації клітини *(I. I. Kruman та співавт., 2004),* що виявлено й для зрілих міоцитів *(R. Sharma та співавт., 2017).* Інгібітори клітинного циклу за таких умов можуть мати позитивний ефект у лікуванні хвороби Альцгеймера *(J. H. Hor та співавт., 2018).* Однак аналогічний механізм може призводити й до каріокінезу з появою поліплоїдних *(J. M. Frade, N. López-Sánchez, 2017; E. Barrio-Alonso та співавт., 2018)* чи ширше — анеуплоїдних нейронів *(явище соматичного мозаїцизму, A. C. M. Paquola та співавт., 2016; M. J. McConnell та співавт., 2017; R. Sharma та співавт., 2017; J. Caneus та співавт., 2018; M. Leija-Salazar та співавт., 2018; B. M. Verheijen та співавт., 2018; D. Villela та співавт., 2018).* Одним із наслідків такої ситуації може бути збільшення кількості експресованих копій APP *(D. M. Bushman та співавт., 2015).* Полегшення завершення клітинного циклу, приміром, кардіоміоцитів, сприяє їх збереженню від реплікозу *(P. Anversa, A. Leri, 2013; M. Hesse та співавт., 2017; P. Locatelli та співавт., 2018),* що стимулює використання такого підходу й стосовно мозку *(J. M. Frade, N. López-Sánchez, 2017).* Однак цілком очевидно, що більш вагомою є тактика зменшення промітотичного впливу чи експресії перерахованих вище факторів клітинного циклу у нейронах *(J. Zhang та співавт., 2008; M. Carvalho та співавт., 2013)*.

[1] На поперечному зрізі проходить ближче до ворітної поверхні поля CA1, прилягає до дорзальних волокон перфорантного шляху, і таким чином у працях S. Ramon y Cajal віднесений до макроскопічної *(й цитоархітектонічної)* частини гіпокампа, названої *alveus hippocampi,* ймовірно, через відповідну форму поверхні саме цієї частини гіпокампа з боку порожнини бічного шлуночка *(T. Deller та співавт., 1996) [alveus — заглиблення; рос. — лоток; інші варіанти — човен, лодь, ліжко, русло, річище, таз; https://uk.glosbe.com/la/uk/alveus].* Цитоархітектонічно термін *"alveus"* відображає найближчий до вентрикулярної поверхні власне гіпокампа шар його поперечного зрізу *(див. поле CA3)*.

[2] "*We found that the three fiber bundles originating from the entorhinal cortex (the perforant path, the alvear pathway, and the commissural connection)...*".

[3] Припадає ~8 % від усіх аферентів; причому ~69 % аферентів — холінергічні, ~5 % — ГАМК-ергічні.

[4] X. Xu та співавтори *(2016),* спираючись на дані A. Deshpande та співавторів *(2013)* і C. Kohler *(1985)*, свідчать про можливість прямих проекцій нейронів підставки щура на клітини-зерна.

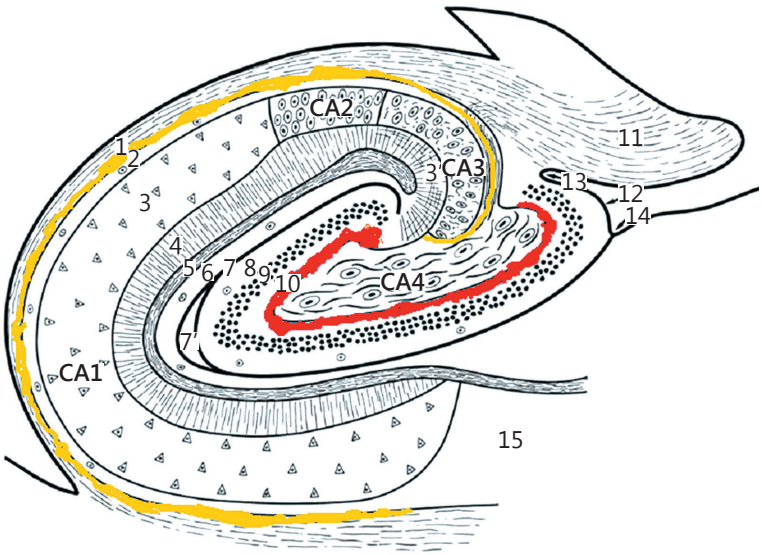


Рис. 19. Ділянка приблизного розташування популяції НСК зубчастої звивини дорослої людини *(якщо така популяція дійсно існує)* — позначено червоним. Якби популяція НСК існувала і у власне гіпокампі, вона розташовувалася б так, як позначено жовтим, тобто фактично у субвентрикулярній зоні. Порожнина скроневого рогу переднього шлуночка на цій схемі поперечного перерізу гіпокампа — ліворуч. Створено нами на основі схеми H. M. Duvernoy *(1988)*[1]. Умовні позначення *(мовою оригіналу)* **для cornu ammonis:** 1 — alveus; 2 — stratum oriens; 3 — stratum pyramidale; 3' — stratum lucidum; 4 — stratum radiatum; 5 — stratum lacunosum; 6 — stratum moleculare; 7 — hippocampal sulcus *(note a residual cavity, 7');* CA1, CA2, CA3, CA4 — fields of the cornu ammonis; **для gyrus dentatus:** 8 — stratum moleculare; 9 — stratum granulosum; 10 (частково замальовано) — polymorphic layer; 11 — fimbria; 12 — margo denticulatus; 13 — fimbriodentate sulcus; 14 — hippocampal sulcus; 15 — subiculum

[1] H. M. Duvernoy The human hippocampus: an atlas of applied anatomy. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1988. 166 p.

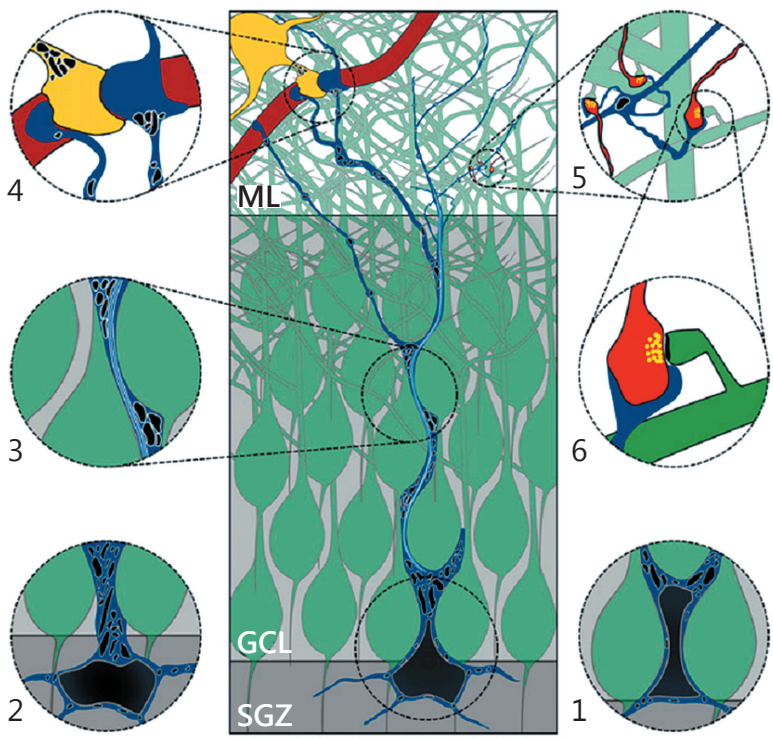


Рис. 20. Напевне, ви уявляли собі НСК зубчастої звивини зовсім не такою. Тим не менше — перед вами радіарно-гліальний варіант НСК зубчастої звивини. Уявіть, які рецептивні можливості цієї клітини і як тонко вона може відслідковувати тканинну ситуацію, зі станом синапсів і васкулатури включно. А від неї залежить народження нових клітин-зерен. Схема J. Moss та співавторів *(2016)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*:
GCL — granule cell layer;
ML — molecular layer;
SGZ — subgranular zone

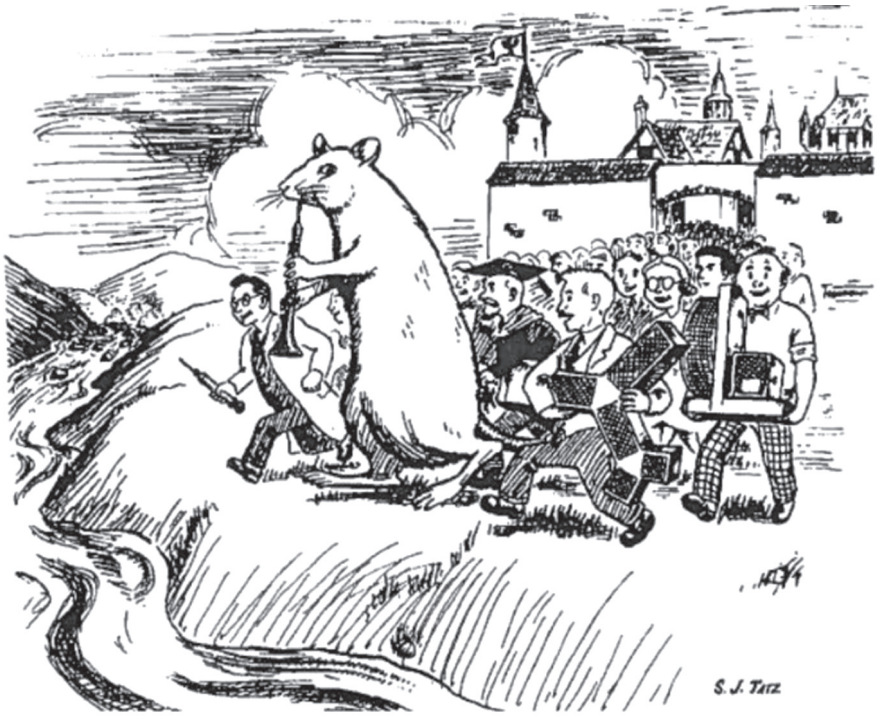


Рис. 21. Цю стару карикатуру можна було б назвати *"Шляхи сучасної нейронауки"*. За словами R. W. Oppenheim *(2019)*, вона створена як іронічна зарисовка стану американської експериментальної нейропсихології 40–50-х років минулого століття[1]. Навіть без коментарів R. W. Oppenheim *(2019)* ясно, що цей сатиричний сюжет на базі відомої легенди про Гамельнського щуролова залишається напрочуд актуальним. Нагадаємо, що згідно з оригінальною історією флейтист-щуролов, *"строкатий дудар"*, умовившись із магістратом про винагороду, за допомогою чарівної флейти зібрав до себе і завів у річку Везер усіх щурів міста Гамельн, нахабності котрих буквально бракувало меж. Після того, як магістрат роздумав віддячити флейтисту, той у вбранні мисливця знову з'явився у місті і помстився за кривду, повторивши свій *"сеанс музичної магії"* з міськими дітьми. Зачаровані дорослі не змогли цьому завадити[2]. Отаке.

[1] Підрисунковий підпис R. W. Oppenheim *(2019): "This cartoon first appeared in an important 1950 review by the late American comparative psychologist Frank Beach (1911–1988) in which he warned that the lion's share of the studies and theories in American psychology are based on a narrow evolutionary foundation focused on "laboratory studies of learning in the white rat and college sophomores." The cartoon depicted a twist on the story of the Pied-Piper of Hamelin in which the white rat is now leading psychologists with their mazes to ultimate extinction. The original figure, which is now in the public domain, appeared in the American Psychologist 1950, v. 5:115–124."*

[2] *https://uk.wikipedia.org/wiki/Гамельнський_щуролов (23.05.2020 р.).*

Одна клітина-зерно надпірамідної частини зубчастої звивини щура містить ~5600 дендритних шипиків, підпірамідної частини — ~3600; загальна розрахункова кількість шипиків на поверхні дендритів клітин-зерен[1] — ~4.6 млн в одній півкулі; на зону розташування пресинаптичних терміналей волокон перфорантного шляху[2] припадає ~3.5 млн шипиків, тобто один проекційний нейрон ентorінальної кори[3] формує ~17 700 синапсів; якщо навіть кожен синапс на поверхні дендрита клітини-зерна утворений проекцією іншого нейрона ентorінальної кори, лише ~2% популяції останніх[4] синапсують з клітинами-зернами *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*.

[1] При кількості цих клітин у одній півкулі — 1 млн *(D. G. Amaral та співавт., 1990); ця цифра близька до озвученої вище — ~1.2 млн (P. R. Rapp, M. Gallagher, 1996)*.

[2] Зовнішні три чверті молекулярного шару.

[3] Їхня загальна кількість у щура приймається на рівні ~200 тис. у одній півкулі *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*.

[4] За таких умов підрахунку — найвищий з можливих показників.

Синаптичні входи на клітини зерна переважно глутамат- й ГАМК-ергічні, перебувають під суттєвим впливом астроцитарної[1] і NG2-глії[2] *(A. Albrecht та співавт., 2016; G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018)* і рецептуються резидентними НСК *(J. Moss та співавт., 2016)*. Синапси волокон медіальної частини перфорантного шляху з клітинами-зернами модулюються також норадренергічними проекціями блакитного місця, котрі, у свою чергу, перебувають під впливом, щонайменше, глутамат-, холін- і орексинергічних впливів, а також локальних стовбурових впливів, зокрема від PGi *(оглянуто R. Rajkumar та співавт., 2017)*.

Основні еференти клітин-зерен — мохоподібні волокна — проектуються на пірамідні нейрони поля CA3 і колатерально іннервують інтернейрони поліморфного шару зубчастої звивини. Поширеність зони термінального галуження мохоподібного волокна уздовж ростроаудальної осі — ~0.2–1.3 мм *(оглянуто R. S. Sloviter, T. Lømo, 2012)*.

корзини

На даний час у зубчастій звивині описано щонайменше 9 морфоімуногістохімічних видів інтернейронів *(S. A. Booker, I. Vida, 2018)*. Першими у поле нашої уваги потрапляють гальмівні, так звані корзинчасті нейрони[3], котрих нараховують щонайменше 5 морфологічних видів *(Ibid.[4])*. Їхні соми розташовані у зернистому[5] або у поліморфному шарі, мають пірамідну, горизонтальну, веретеноподібну чи мультиполярну форму *(Ibid.)*. Розмір сом — 20–35 мкм; характерне велике ядро зі значною кількістю еухроматину і великим ядерцем, внутрішньоядерними філаментарними та ламелярними структурами, інвагінаціями нуклеолеми; навколоядерний простір *(перикаріон)* значного об'єму, заповнений багатьма цистернами гранулярного ендоплазматичного ретикулуму; комплекс Гольджі добре розвинений, мітохондрії, лізосоми і вільні рибосоми численні *(C. E. Ribak, L. Seress, 1983; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. Аксон значно галузиться у зернистому шарі, меншою мірою — на межі з молекулярним шаром, терміналі містять мітохондрії і поодинокі плейоморфні синаптичні везикули, формують навколо тіл і проксимальних відділів дендритів клітин-зерен корзиноподібні сплетення, у межах яких синапсують; також корзинчасті клітини синапсують між собою, рідко — з дендритними шипиками клітин-зерен, а у молодих щурів — з початковим сегментом аксона *(Ibid.)*. Одна корзинчаста клітина зубчастої звивини щура розкидує аксональні терміналі більш ніж на 0,9 мм у площині поперечного зрізу і на ~1.5 мм вздовж ростроаудальної осі[6], охоплюючи при цьому майже 10 000 *(1 %)* клітин-зерен *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Дендрити корзинчастих клітин не містять шипиків, наявні в усіх шарах зубчастої звивини, несуть асиметричні[7] й симетричні[8] синапси; деякі терміналі, що синапсують з базальними дендритами пірамідних і веретеноподібних корзинчастих клітин, є похідними мохоподібних волокон *(D. G. Amaral та співавт., 2007; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. Джерела аферентів корзинчастих клітин — клітини-зерна, аксони перфорантного шляху, нейрони контрлатеральної зубчастої звивини, збуджувальні нейрони CA3 і гальмівні нейрони перегородки *(C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. У септальних[9] відділах співвідношення кількості корзинчастих клітин та клітин-зерен — 1:100 *(надпірамідна частина)* і 1L. S180 *(підпірамідна частина)*; у темпоральних[10] відділах, відповідно — 1L. S150 *(надпірамідна частина)* і 1L. S300 *(підпірамідна частина)*.

---

[1] Популяція астроцитарних гліоцитів гіпокампа гетерогенна; один астроцит клітинними виростами оточує і регулює функцію понад 100 000 синапсів *(G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018);* окрім функції *"гомеостазування"* синаптичної активності, для астроцитів виявлено можливість накопичення, утримання у складі спеціалізованих везикул і реалізації медіаторів, що отримали назву *"гліотрансмітерів" (глутамат, АТФ, D-серин тощо; https://en.wikipedia.org/wiki/Gliotransmitter);* ці медіатори чинять суттєвий вплив на синаптичну передачу й функцію нейронів *(G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018).* Останній факт аргументує використання терміна *"трипартитний синапс"* для означення більшості синапсів ЦНС *(Ibid.; M. M. Halassa та співавт., 2006)*.

[2] Популяція, окрім іншого, цікава тим, що її члени зберігають здатність до проліферації й отримують синаптичні входи від нейронів гіпокампа *(G. Seifert, C. Steinhäuser, 2018)*.

[3] '*Basket cells*"; гальмівні; експресують глутаматдекарбоксилазу, ГАМК або парвальбумін; відповідають щонайменше за зворотне гальмування клітин-зерен *(D. G. Amaral та співавт., 2007; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*.

[4] З посиланням на: C. E. Ribak, L. Seress, 1983.

[5] На відстані 50 мкм від основи шару.

[6] За даними, узагальненими R. S. Sloviter та T. Lømo *(2012)*, — на ~1–1.5 мм.

[7] В основному збуджувальні; *https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_synapse.*

[8] В основному гальмівні; *https://en.wikipedia.org/wiki/Chemical_synapse.*

[9] Каудальних.

[10] Ростральних.

комірки моху

Збуджувальні мохоподібні клітини[1] превалюють у воротах зубчастої звивини[2], володіють сомою трикутної або мультиполярної форми, діаметром 25–35 мкм *(D. G. Amaral та співавт., 2007; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. Ядро кругле, без інвагінацій нуклеолеми, навколоядерна ділянка цитоплазми товста, багата органелами; 3–4 первинні дендрити відходять від соми товстими стовбурами урізнобіч, їхні дистальні ділянки формують густе волокнисте плетиво у ворітній зоні *(Ibid.)*. Проксимальні відділи дендритів, а також сома містять шипики специфічної геометрії — так звані тернисті розростання[3]; дистальні відділи дендритів містять шипики ніжкоподібної[4] форми *(Ibid.)*. Більшість синапсів на дендритах мохоподібних клітин — від однойменних волокон клітин-зерен, збуджувальні *(Ibid.)*. Аксон мохоподібної клітини здебільшого біфуркує, поширений уздовж рострокаудальної осі звивини[5], проектується у внутрішню частину молекулярного шару[6] і у ворітну зону, формує збуджувальні, асиметричні синапси, відповідно, на дендритних шипиках клітин-зерен[7] і на дендритах ГАМК-ергічних та інших інтернейронів ворітної зони. За узагальненими H. E. Scharfman *(2018)* даними, мохоподібні клітини проектуються у внутрішню частину молекулярного шару іпси- або контрлатерально, демонструють високу активність під час просторової навігації, поведінковий стрес пригнічує їхню активність; ці клітини вразливі до екзайтотоксичних впливів, володіють властивостями просторового налаштування *(spatial tuning)*, причому у відмінний від клітин-зерен спосіб, що, ймовірно, збільшує мережеву базу для диференційного енграмування у гіпокампі патернів схожої інформації[8]. Мохоподібні клітини іннервують як клітини-зерна, так і гальмівні інтернейрони зубчастої звивини, отримують холінергічні синапси від *nc. septalis medialis* і *nc. striae diagonalis*[9], потужні глутаматергічні впливи від клітин-зерен та інших інтернейронів зубчастої звивини, а також від інтернейронів і пірамідних нейронів поля CA3[10]. У мережевому сенсі вони активують гальмівні та збуджувальні впливи на клітини-зерна; величина збуджувальних впливів, ймовірно, обмежується у залежний від частоти спосіб[11] *(H. E. Scharfman, 2018[12])*. Важливо, що мохоподібні нейрони утворюють синапси також і з новоутвореними клітинами-зернами дорослих ссавців *(оглянуто H. E. Scharfman, H. L. Bernstein, 2015)*.

Нещодавно було виявлено[13], що мохоподібні клітини розряджаються з великою частотою[14] у різних просторових точках за різних варіантів упорядкування й оформлення оточення[15]. У той же час клітини-зерна демонструють надзвичайно рідкісні епізоди розрядження[16], причому лише у певній точці одного з конструйованих варіантів оточення[17]; їхня активність майже не змінюється на тлі трансформації ідентифікаційної метрики[18] околу. Активність мохоподібних клітин загалом вища, можливо, менш просторово вибіркова, зі

---

[1] Англ. — *mossy cells*; глутаматергічні нейрони.

[2] Тобто у поліморфному шарі зубчастої звивини.

[3] Англ. — *thorny excrescences*; див. далі.

[4] Англ. — *pedunculate*.

[5] Аксони мохоподібних клітин будь-якої окремо взятої точки покривають 75 % довжини зубчастої звивини, і при цьому ближні проекції у молекулярний шар слабкі *(D. G. Amaral та співавт., 2007);* поширеність уздовж септотемпоральної осі за даними, узагальненими R. S. Sloviter та T. Lømo *(2012)*, — ~6.6 мм.

[6] Внутрішня третина шару отримує проекції виключно від іпси- і контрлатеральних нейронів поліморфного шару.

[7] Лише 0.7 % від усіх входів на клітини-зерна припадає на мохоподібні інтернейрони; Y. Sun та співавт., 2017.

[8] *"Pattern separation."*

[9] ~3 % від усіх входів, причому 75 % з них — холінергічні; *Y. Sun* та співавт., 2017.

[10] Серед аферентів мохоподібної клітини 38 % припадає на ворітні ГАМК-ергічні інтернейрони, 22 % — на ГАМК-ергічні інтернейрони зернистого шару, ~4 % — на ГАМК-ергічні інтернейрони молекулярного шару, ~2.5 % — на ГАМК-ергічні непірамідні нейрони поля CA3 *(Y. Sun та співавт., 2017)*. Найбільшу кількість входів мохоподібні клітини отримують від клітин-зерен *(~57 % від усіх входів),* найменшу — від енторінальної кори *(0.1 ± 0.06 %)* і *nc. septofimbrialis (1.5 ± 0.7 %; Y. Sun та співавт., 2017)*.

[11] *"Frequency depression."*

[12] З посиланням на: Y. Sun та співавт., 2017.

[13] D. GoodSmith та співавт., 2017; Y. Senzai, G. Buzsaki, 2017; N. B. Danielson та співавт., 2017; N. B. Danielson та співавт., 2016; оглянуто K. Nakazawa, 2017.

[14] *"Fire frequently."*

[15] *"Have multiple place fields in different environments" (K. Nakazawa, 2017)*; важливо, що вид активності залежить від оточення.

[16] *"Extremely sparse firing."*

[17] *"With only one place field in an environment" (K. Nakazawa, 2017)*. Це узгоджується з припущенням щодо ключової ролі клітин-зерен у диференційному енграмуванні патернів просторової інформації.

[18] Метричні орієнтири нанесено на підлогу і бічні стінки експериментального поля. Особливості улаштування поля для тестування: *"The open field was a 46x46 cm square arena surrounded by 21-cm-high, black walls. Open field A had a black artificial leather floor and black plastic walls on which words were taped (Figure S6A). Open field B was placed in the same place as the open field A. Open field B had black plastic floor*

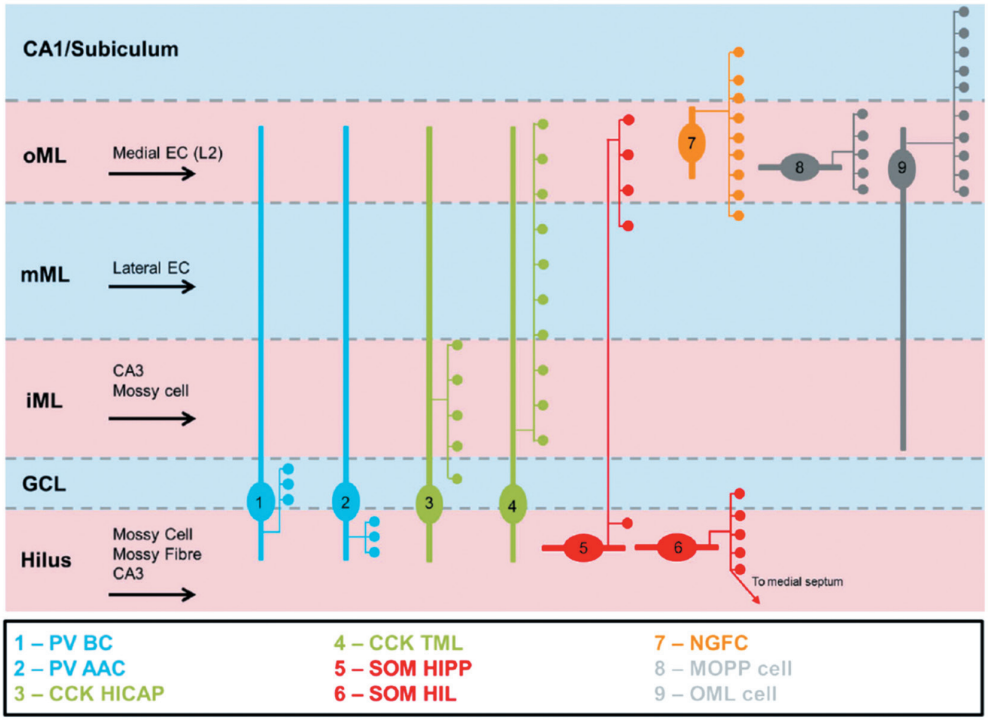


Рис. 22. Інтернейрони зубчастої звивини, згідно з узагальненням S. A. Booker і I. Vida *(2018)*. Деякі умовні позначення: EC — entorhinal cortex; назви деяких шарів зубчастої звивини *(мовою оригіналу):* GCL — granule cell layer; iML — inner molecular layer; mML — medial molecular layer; oML — outer molecular layer. Абревіатури, використані для позначення наведених видів інтернейронів *(редакція наша — В.М.):* AAC — axo-axonic cells; BC — basket cells; CCK — cholecystokinin; HICAP — hilar commissural/associational path *(cells);* HIL — hilar-associated interneurons; HIPP — hilar perforant path *(cells);* NGFC — neurogliaform cells; MOPP — molecular layer perforant path *(cells);* OML — outer molecular layer (cells); PV — parvalbumin; SOM — somatostatin; TML — total molecular layer *(cells)*

слів авторів, корелює із перебуванням тварини у кількох суміжних місцях експериментального поля. Загалом, на думку K. Nakazawa *(2017)*, активність мохоподібних[1] корелює з варіантами деталізованої метричної просторової інформації, активність клітин-зерен — із глобальними особливостями улаштування поведінкового середовища[2]. Мохоподібні клітини проявляють загалом більшу, аніж клітини-зерна, гнучкість активності під час змін оточення — здатність до так званого перекартування[3], відіграють певну *"інструктуючу"* роль у забезпеченні диференційного енграмування просторової інформації за таких умов[4]. Незважаючи на те, що мохоподібні клітини отримують найбільшу кількість впливів саме від клітин-зерен, вони чомусь не виявляють суттєвих електрофізіологічних ознак *"успадкування"* просторових патернів активності їхніх пресинаптичних партнерів[5]. Це може бути наслідком впливу пірамідних нейронів поля CA3c[6], котрі інтенсивно

with black stripes taped in a grid manner and black plastic walls on which white lines were taped. The mice explored the open fields in the order of A–B–A' for 20 min each, separated by 5 min breaks in the home cage. Each mouse also explored the open field A and B in another room or in the same room surrounded by the curtain." Зміни метрики здійснювали у межах тієї ж експериментальної кімнати: "*Granule cells exhibited sparse firing, had a single place field, and showed only modest changes when the mouse was tested in different mazes in the same room*", див. *Fig. 6A, B.*

[1] І пірамідних нейронів CA3c; див. далі.

[2] Як відкритого поля, так і експериментальної кімнати загалом; " *... pattern separation for subtle local cue discrimination may undergo greater implementation in CA3c cells when the granule cells differentiate the global cues.*"; "*granule cells are less sensitive to local cue changes compared to the mossy and CA3 cells.*"

[3] Англ. — *remapping*.

[4] Дослівно: "*... mossy cell remapping is more robust than that of granule cells, suggesting an instructive role of mossy cells in pattern separation.*" — K. Nakazawa, 2017; або: "*... mossy cells were more active, had multiple place fields and showed stronger remapping of place fields under the same conditions.*" — Y. Senzai, G. Buzsaki, 2017.

[5] "*Low probability of place field inheritance from granule to mossy cells.*"

[6] Розташована у воротах зубчастої звивини ділянка кори гіпокампа *(D. Kubota та співавт., 2003, fig. 2; D. Ropireddy та співавт., 2011),*

іннервують мохоподібні клітини *(H. E. Scharfman, 2007[1])* і, окрім мохоподібних волокон клітин-зерен, отримують прямі енторінальні проекції. Крім того, півмісяцеві глутаматергічні клітини-зерна[2], розташовані у внутрішній частині молекулярного шару зубчастої звивини, теж можуть опосередковувати енторінальні впливи на популяцію мохоподібних клітин *(оглянуто K. Nakazawa, 2017)*. Нарешті, новоутворені клітини-зерна зрілої зубчастої звивини виявляють загалом більшу активність, однак парадоксально меншу, аніж зрілі клітини-зерна, гнучкість в умовах зміни просторового контексту і слабший зв'язок з просторовою інформацією взагалі *(K. Nakazawa, 2017, з посиланням на N. B. Danielson та співавт., 2016)*. Можливо, мохоподібні клітини, які є первинним стосовно незрілих клітин-зерен джерелом прямих глутаматергічних і дисинаптичних ГАМК-ергічних впливів *(J. H. Chancey та співавт., 2014)*, поширюють на них характерний вид просторової вибірковості[3] *(K. Nakazawa, 2017)*. З дозріванням клітин-зерен усе змінюється: їхні електрофізіологічні властивості суттєво трансформуються *(W. Deng та співавт., 2010; J. Lopez-Rojas, M. R. Kreutz, 2016)*.

веретена

Веретеноподібні клітини[4] — інтернейрони зубчастої звивини, розташовані у ворітній зоні, у смузі шириною 100 мкм при основі зернистого шару. Є найчисленнішою нейронною популяцією субгранулярної зони, володіють біполярною овальною морфологією соми; дендрити поширюються у площині, паралельній зернистому шару, містять різну кількість шипиків *(D. G. Amaral та співавт., 2007; C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007)*. Шипуваті *(spiny)* веретеноподібні клітини отримують більшість аферентів від колатералей мохоподібних волокон, володіють шипиками не лише на дендритах, але й на сомі; нешипуваті веретеноподібні клітини *(sparsely spiny, aspiny)* володіють малою кількістю шипиків, ядрами, що структурно нагадують ядра корзинчастих клітин, отримують поліморфні синаптичні входи *(Ibid.)*.

панікадила

Кандиляброві, або панікадильні клітини[5] володіють унікальною для гальмівних інтернейронів особливістю: їхні аксональні терміналі — так звані ряди бутонів[6], котрі утворюють *"каскадні"* симетричні синапси виключно з початковими сегментами аксонів *(C. E. Ribak, L. A. Shapiro, 2007; M. C. Inda та співавт., 2008)*. Сома розташована у зернистому шарі або одразу біля нього, дендрити пронизують увесь молекулярний шар, на сомі і позбавлених шипиків дендритах розташована значна кількість синапсів *(Ibid.)*. Формують густу сітку волокон у ворітній зоні, інтенсивно іннервують клітини зернистого шару *(Ibid.)*. Описано також три види канделябрових клітин ворітної зони, які проектуються на клітини-зерна у вузьких межах вздовж ростро-каудальної осі *(Ibid.)*.

спайкові й інші

Спайкові, або комісуральні інтернейрони віддають проекції у контрлатеральну зубчасту звивину; описують два морфологічні типи *(Ibid.)*. *Перший тип* — схожі на мохоподібні клітини, містять кругле чи овальне ядро без включень, несуть виключно симетричні синапси на поверхні соми; основні дендрити — товсті, конічно звужуються *(Ibid.)*. *Другий тип* — подібні на корзинчасті клітини, ймовірно, ГАМК-ергічні, містять внутрішньоядерні фібрилярні чи ламелярні структури, несуть на поверхні соми симетричні та асиметричні синапси, володіють дендритами меншої товщини, переважно нешипиковими *(Ibid.)*.

фактично, відповідає поняттю *"поле CA4"*, вжиток якого деякими авторами вважається анахронічним.

[1] Цей шлях зв'язку названо автором "*CA3 "backprojection" to the dentate gyrus"*.

[2] Англ. — *semilunar granule cells*.

[3] "*... mossy cells may rather be the primary source of spatial selectivity of adult-born granule cells.*" *(K. Nakazawa, 2017)*.

[4] Англ. — *fusiform cells*; ймовірно, соматостатинпозитивні, при тому що 90 % соматостатинпозитивних ворітних нейронів — ГАМК-ергічні, ~50 % — експресують нейропептид Y.

[5] Англ. — *chandelier cells*; ГАМК-ергічні експресують глутаматдекарбоксилазу, ГАМК-транспортер-1 і парвальбумін; широко розповсюджені у корі головного мозку. Про канделяброві нейрони головного мозку загалом — Y. Wang та співавт., 2016.

[6] Англ. — *rows of boutons*; терміналь являє собою вервицю з 3–5, інколи 12 розширень, розміщену паралельно початковому сегменту аксона іннервованої клітини *(Y. Wang та співавт., 2016)*; кожне розширення є, фактично, окремою пресинаптичною терміналлю. Оскільки ряди бутонів орієнтовані перпендикулярно шарам кори і паралельно довгій осі соми, створюється враження, що клітина має аксон, котрий, слідуючи вертикально вглиб і поступово розкидуючи гілля вшир, несе на них вертикальні свічки.

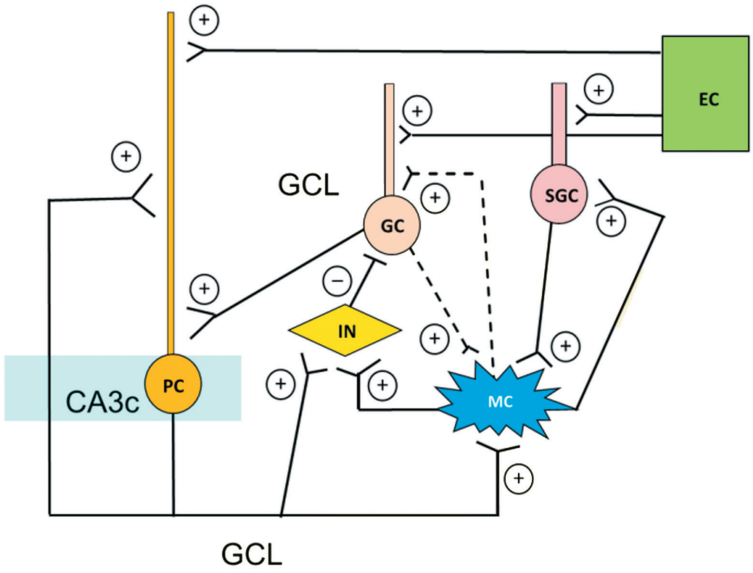


Рис. 23. Нейронна мережа за участю мохоподібних клітин *('mossy cell') зубчастої звивини.* Схема K. Nakazawa *(2017).*

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: EC — entorhinal cortex; GC — granule cell; MC — mossy cell; SGC — semilunar granule cell; IN — interneuron; PC — pyramidal cell; GCL — granule cell layer

Інші фенотипи включають ГАМК-ергічні ворітні нейрони, аксони яких галузяться у зовнішніх двох третинах молекулярного шару[1] — так звані HIPP-клітини[2], а також ГАМК-ергічні інтернейрони молекулярного шару — MOPP-клітини[3], з аналогічними попереднім зонами термінального галуження аксонів і дендритів *(Ibid.)*. MOPP-клітини отримують ГАМК-позитивні і ГАМК-негативні аферен ти, їхні аксони формують симетричні синапси виключно на дендритних стовбурах, причому у 60 % — шипикові *(Ibid.)*.

зубасті функції

Зубчаста звивина виконує ряд важливих для навчання, епізодичної і просторової пам'яті функцій *(оглянуто R. P. Kesner, 2018 a, b)*. Дуже коротко зазначимо, що дорзальна частина звивини відповідальна за інтегральне кодування просторової інформації, отимуваної різними аналізаторами *("conjunctive encoding")*, а також за диференційне енграмування просторово відмінної інформації *("spatial pattern separation")*[4] і залучення в енграмування контекстуальної інформації *(Ibid.)*. Вентральна частина звивини бере участь у залежному від функції пам'яті відокремленні патернів нюхової інформації, у виявленні рівня підкріплення і в соціальному розпізнанні *(упізнанні; "social recognition"; Ibid.)*. Звивина забезпечує також залучення просторового контексту для розпізнання об'єктів; розпізнання просторових властивостей межі за відтінками сірого; темпоральну інтеграцію запам'ятовуваної інформації і, можливо, формування тривалих енграм за участю механізмів нейрогенезу[5] *(Ibid.)*.

[1] Зона термінального розгалуження волокон перфорантного шляху.

[2] *Hilus/perforant pathway cells*.

[3] *Molecular layer/perforant pathway cell.*

[4] Значимість зубчастої звивини у сегрегації та інтеграції інформаційних потоків дискутується; J. W. Lee і M. W. Jung *(2017),* приміром, вважають, що для звивини більш характерна саме функція асоціації сенсорної інформації різної модальності. На думку Y. Senzai *(2019)*, роль клітин-зерен зубчастої звивини у функції сепарації патернів слабка, її реалізація відбувається за участю інших ділянок гіпокампальної формації, насамперед, мереж поля CA3.

[5] N. Madronal та співавтори *(2016)* у фармакогенетичних дослідах на мишах показали, що клітини-зерна відіграють визначальну роль в утриманні, але не у відтворенні енграмованої епізодичної інформації; ця функція критично залежить від енторінальних входів на мережі поля CA1. Втрата функції утримання енграмованої інформації *(умовний кліпальний рефлекс — "eye-blink conditioning", і умовний рефлекс страху — "fear conditioning")*, спостерігається не лише при селективному пригніченні активності клітин-зерен, а й при активації гальмівного рецептора цих нейронів до нейропептиду Y.



Рис. 24. Якщо хто сумнівається — ось вам ошатне, розкішне кіркове панікадило, або полікандильон[1] — канделябровий інтернейрон *(Y. Wang та співавт., 2016)*. А також, для порівняння, скромніше — справа рук людських[2]

[1] Панікадило грецькою — *πολυκάνδηλον*, дослівно — багатосвіччя.

[2] *https://sofrino.ru/upload/resize_cache/medialibrary/a96/1200_900_1/izdelie_panikadila_3.jpg.*

волокна моху

Назву *"мохоподібні волокна"*[1] надано S. Ramon y Cajal *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*, ймовірно, завдяки особливій світлооптичній морфології їхніх синапсів з тернистими розростаннями[2] дендритів пірамідних нейронів поля CA3[3]. Щонайменше у гризунів мохоподібні волокна — єдиний засіб проектування зубчастої звивини на поле CA3. Мохоподібні волокна, ймовірно, не іннервують пірамідні нейрони CA2 *(Ibid.)*.

Мохоподібні волокна — довгі тонкі немієлінізовані аксони клітин-зерен з початковим діаметром 0.2–0.5 мкм; схожі на вервицю чи коралі, оскільки володіють незвично великими пресинаптичними бутонами, розташованими по ходу стовбура, котрі у поліморфному шарі зубчастої звивини формують так звані мимохідні синапси[4] з мохоподібними клітинами, а у зоні CA3 — з пірамідними нейронами *(Ibid.)*.

[1] Англ. — *mossy fibers*.

[2] Англ. — *thorny excrescences*; постсинаптичні структури з аналогічною назвою наявні на проксимальних частинах дендритів мохоподібних клітин зубчастої звивини.

[3] За даними, оглянутими M. Blaabjerg та J. Zimmer *(2007),* мохоподібні волокна, попри відсутність проекцій у поле CA1 у багатьох видів, володіють такими проекціями у деяких порід домашньої кішки, є звичними для їжака звичайного *(Erinaceus europaeus)* і, нарешті, для щура *(Rattus norvegicus)* у скроневих відділах гіпокампа.

[4] Англ. — *en passant synapses*.

У поліморфному шарі мохоподібні волокна віддають колатералі, котрі потужно іннервують резидентні інтернейрони; кожне мохоподібне волокно дає початок близько 7 таким колатералям *(Ibid.)*, їхня загальна довжина становить 1.5–2.3 мм *(Ibid.*[1]*)*. Дочірні гілки колатералей у поліморфному шарі володіють двома видами варикозитатів — 1) численними нерівномірно розподіленими по довжині стовбура невеликими *(~2 мкм)* сфероїдної форми[2], котрі формують синапси із резидентними дендритами; 2) розташованими у кінцевих ділянках колатералей, різної форми, розміром 3–5 мкм *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*. Колатералі мохоподібних волокон у поліморфному шарі формують синапси з проксимальними частинами дендритів мохоподібних клітин, базальними дендритами пірамідних корзинчастих клітин та іншими, неідентифікованими клітинами; велика кількість постсинаптичних нейронів — ГАМК-ергічні; кількість синапсів колатералей з інтернейронами поліморфного шару більша, ніж кількість синапсів одного мохоподібного волокна з пірамідними нейронами поля CA3 *(Ibid.)*. Іноді колатералі мохоподібних волокон виявляють у молекулярному шарі зубчастої звивини[3]; колатералі, які розташовуються у зернистому шарі, очевидно, закінчуються переважно на апікальних дендритних стовбурах пірамідних корзинчастих клітин *(Ibid.)*.

На поперечному зрізі гіпокампа мохоподібні волокна, прямуючи до зони синапсування у полі CA3, у проксимальній частині шляху розташовані під шаром пірамідних клітин *(інфрапірамідний пучок),* далі — перфорують цей шар *(інтрапірамідний пучок)* і розташовуються у відносно вузькій ділянці відразу над шаром пірамідних клітин *(супрапірамідний пучок)* — у прозорому шарі поля CA3 *(str. lucidum);* у товщі цього шару мохоподібні волокна поширюються до кордону між полями CA3 і CA2 *(Ibid.)*. Інфра- й інтрапірамідний пучки найбільш виразні у проксимальній щодо воріт зубчастої звивини частині поля CA3, у середній і дистальній частині — поступово зникають *(Ibid.)*. Участь кожного мохоподібного волокна у тому чи іншому пучку визначається позицією тіла клітини-зерна на поперечному зрізі зубчастої звивини — в інфрапірамідній частині, гребені чи супрапірамідній частині *(Ibid.)*.

Мохоподібні волокна кожної точки зубчастої звивини розповсюджуються перпендикулярно до основної осі гіпокампа[4] з показником поширення у скроневому чи перегородковому напрямку на відстань ~1 мм[5] *(D. G. Amaral та співавт., 2007),* що свідчить на користь гіпотези ламелярної функціональної організації гіпокампа *(R. S. Sloviter та T. Lømo, 2012)*. Мохоподібні волокна, які проектуються у підполя CA3c і CA3b, відхиляються у скроневому напрямку від зони розташування соми на ~1.1 мм; волокна, котрі поширюються далі *(у дистальну частину CA3b і у CA3a)*, відхиляються у скроневому напрямку ще на 1–2 мм *(M. Blaabjerg, J. Zimmer, 2007*[6]*)*. Ряд даних свідчить, що мохоподібні волокна, дійшовши до дистальних щодо воріт зубчастої звивини відділів поля CA3, тобто до межі з полем CA2, можуть набувати скроневого поширення на ~2–3 мм, причому величина такого розповсюдження кінцевих відділів волокна залежить від локалізації клітини-зерна вздовж основної осі гіпокампа *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 2007*[7]*)*.

Основні синапси мохоподібних волокон — комплексні, сформовані мохоподібними терміналями *(бутонами)* і так званими тернистими розростаннями[8] дендритів пірамідних нейронів поля CA3 *(рис. 25–32)*; одне мохоподібне волокно контактує з багатьма тернистими розростаннями *(A. Evstratova, K. Tóth, 2014, з посиланням на A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010).* Крім того, від кожної мохоподібної терміналі відходить ще й кілька філоподій, котрі формують синапси з резидентними інтернейронами *(Ibid.)*. Синапси мохоподібних волокон містять цинк *(G. Danscher, J. Zimmer, 1978*[9]*)*.

---

[1] З посиланням на: B. J. Claiborne та співавт., 1986.

[2] Кількість таких варикозитатів — ~160–200 одиниць на всю сукупність колатералей аксона однієї клітини-зерна у поліморфному шарі.

[3] На тлі темпоральної форми епілепсії спостерігають драматичний спраутинг і збільшення кількості таких колатералей *(D. G. Amaral та співавт., 2007)*.

[4] Йдеться про його скронево-перегородкову вісь.

[5] ~0.2–1.3 мм за даними, узагальненими R. S. Sloviter та T. Lømo, 2012.

[6] За даними L. Acsady та співавторів *(1998),* у дорослого щура відхилення мохоподібного волокна у темпоральному напрямку при проходженні усього поля CA3 сягає ~3.24 мм, з яких 0.80 мм припадає на ділянку CA3c, 1.05 мм — на ділянку CA3b і 1.39 мм — на ділянку CA3a *(наведено за M. Blaabjerg, J. Zimmer, 2007)*.

[7] Зокрема, з посиланням на: L. Acsady та співавт., 1998.

[8] Англ. — *thorny excrescences*. Тернисті розростання вперше описані S. Ramon y Cajal *(1904; Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Tomo II. Imprenta y libreria de Nicolas Moya, Madrid);* фактично це пучки шипиків, котрі походять від дендрита однією шийкою *(R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на: M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992; див. далі)*.

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mossy_fiber_(hippocampus).*

Загальна площа поверхні однієї мохоподібної терміналі у дорослого щура складає 58.5 ± 0.37[1] мкм^2, кількість активних зон[2] — ~20, площа однієї активної зони — 0.11 ± 0.07[3] мкм^2, відстань між ними — 0.48 ± 0.19[4] мкм, сумарна площа активних зон становить ~10 % площі просторового контакту мохоподібної терміналі і тернистого розростання *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010[5])*. Середній об'єм мохоподібної терміналі складає 8.2 ± 0.6 мкм^3, середня кількість синаптичних везикул — ~25 000 у місячного щура[6] і ~16 000 у дорослого щура[7] *(Ibid.)*. На легковивільнюваний пул[8] для всієї терміналі загалом припадає ~1200 везикул[9] у одномісячного щура і ~600 везикул[10] у дорослого щура, тобто ~4 % усіх синаптичних везикул терміналі *(Ibid.)*. Відновлюваний пул[11] мохоподібної терміналі у дорослого щура складає ~3700 везикул[12], резервний

[1] "*When compared with other central synapses MFBs have approximately the same size as cerebellar mossy terminals (69–200 μm^2; Xu-Friedman and Regehr, 2003; 168–266 μm^2; Hamori and Somogyi, 1983), but are signifi cantly smaller than the giant calyx of Held endterminal (2500 μm^2; Sätzler et al., 2002) and signifi cantly larger than thalamic (Bodor et al., 2008; Wanaverbecq et al., 2008) and neocortical synapses (7–17 μm^2; for review see Rollenhagen and Lübke, 2006). The size and shape of a synapse may infl uence in part the properties in synaptic transmission and plasticity and is also a very useful parameter for realistic numerical simulations of synaptic behavior. However, whether a direct relationship between the geometry of the terminal and the number, size and distribution of AZs and the pool of synaptic vesicles exists, remains to be investigated (see below).*" *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*.

[2] Англ. — *release sites*; ділянки виділення медіатору; середнє значення *(mean)* — 18.30, межі розкиду *(range)* 7–34; *"Whereas the size of the AZs [active zones] in MFBs [mossy fiber boutons] was comparable to that in other central synapses, the number and density of AZs were substantially different when compared with other central synapses investigated so far (cerebellar climbing fi ber synapse: 67; cerebellar mossy fi ber bouton: range 113–440; nigrothalamic terminal: range 2–26; cortical synapses: range 1–3). The average number of AZs at individual MFBs was ~20, and the largest number of AZs found was 45." (A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*.

[3] "*The size (surface area) of the AZ [active zones] in MFBs [mossy fiber boutons] was comparable with those in the calyx of Held in young rats (0.10 μm^2; Sätzler et al., 2002), adult deaf cats (0.14 μm^2; Ryugo et al., 1997), to that in climbing fi ber synapses (0.14 μm^2; Xu-Friedman et al., 2001) and parallel fi ber synapses of rat cerebellum (0.13 μm^2; Xu-Friedman et al., 2001). However, AZs in MFBs were larger than those in the endbulb of Held in rats (0.06 μm^2; Nicol and Walmsley, 2002), the calyx of Held in cats (0.07 μm^2 ; Rowland et al., 2000), GABAergic nigrothalamic terminals (0.029 μm^2; Bodor et al., 2008), input synapses from the nucleus reticularis thalami (0.05 μm^2) and anterior pretectal nucleus (0.04 μm^2) to the posterior thalamic nucleus (Wanaverbecq et al., 2008) and glutamatergic synapses in the hippocampal CA1 region (0.06 μm^2; Harris and Stevens, 1989; Schikorski and Stevens, 2001; Marrone et al., 2005), but signifi cantly smaller than input synapses terminating on layer 5 pyramidal neurons (0.20 μm^2; Rollenhagen et al., 2007b).*" *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*.

[4] "*In MFBs, the nearest neighbor distance was on average 0.48 ± 0.19 μm, comparable with values estimated for the cerebellar MF synapse (0.46 μm; Xu-Friedman and Regehr, 2003), but different from the endbulb of Held (0.15 μm; Nicol and Walmsley, 2002), the calyx of Held (0.59 μm; Sätzler et al., 2002), nigrothalamic synapses (rat: 0.17 μm, monkey: 0.18 μm; Bodor et al., 2008) and ribbon-associated (1.66 μm) and ribbon-free (1.53 μm) goldfi sh bipolar synapses (Midorikawa et al., 2007). ... 80 % of the distances between neighboring AZs at individual MFBs were in the range between 0.32 and 0.60 μm.*" *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*.

[5] "*Whereas the size of the AZs [active zones — B. M.] in MFBs [mossy fiber boutons —* B. M.*] was comparable to that in other central synapses, the number and density of AZs were substantially different when compared with other central synapses investigated so far (cerebellar climbing fi ber synapse: 67; cerebellar mossy fi ber bouton: range 113–440; nigrothalamic terminal: range 2–26; cortical synapses: range 1–3). The average number of AZs at individual MFBs was ~20, and the largest number of AZs found was 45. ... In contrast, in the calyx of Held ~550 AZs [active zones] contributed only ~5 % to the apposition area between the pre- and postsynaptic membranes (Sätzler et al., 2002).*" *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*. Чашечка Хелда, один із видів комплексного електрохімічного міжнейронного з'єднання між кульовими нейронами *(globular bushy cells) nc. cochlearis anterior* і нейронами контрлатерального *nc. medialis corporis trapezoidei (https://en.wikipedia.org/wiki/Calyx_of_Held)*.

[6] Діапазон значень — 11 000–48 000.

[7] Діапазон значень — 7600–25 000.

[8] Англ. — *readily releasable pool (RRP)* поняття із класичної моделі *"трьох пулів синаптичних везикул";* S. O. Rizzoli, W. J. Betz *(2005): "... synaptic vesicles that are immediately available on stimulation. These vesicles are generally thought to be docked to the presynaptic active zone and primed for release, although it should be stressed that docked vesicles are not all necessarily immediately releasable (see below and REF. 7). The RRP is depleted rapidly by 5–15 shocks of highfrequency electrical stimulation[4,8–10], a few milliseconds of depolarization[11,12] or about 1 s of hypertonic shock in hippocampal boutons[13] (note that the hypertonic shock is not a physiological stimulus)."* У роботі A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke *(2010)* у якості RRP розглядають сукупність везикул, що розташовуються впритул до мембрани активної зони, на відстані у межах двох середніх діаметрів синаптичної везикули, тобто ~60 нм.

[9] Діапазон значень — ~350–2800.

[10] Діапазон значень — 370–1000.

[11] Англ. — *recycling pool (RP)* у даному контексті — відновлюваний пул: *"... pool of vesicles that maintain release on [тривалої — B. M.] moderate (physiological) stimulation. This pool is thought to contain about 5–20 % of all vesicles. Physiological frequencies of stimulation cause it to recycle* ***continuously****[8,19–21], and it is refilled by newly recycled vesicles." (S. O. Rizzoli, W.J. Betz, 2005; виділено нами — B. M.);* при інтенсивній стимуляції пул вичерпується протягом кількох секунд. У роботі роботі A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke *(2010)* у якості RP розглядають сукупність везикул, що розташовуються у ділянці шириною у 5 середніх діаметрів синаптичної везикули, ймовірно, від краю зони RRP, тобто у проміжку 60–200 нм від активної зони *(див. table 2, p. 7)*.

[12] Діапазон значень — 1500–4700; у місячного щура — ~5700 везикул з діапазоном значень — 1800–13100; загалом до цього пулу належить ~21 % усіх синаптичних везикул.

пул[1] — ~12 000[2] везикул. З розрахунку на одну активну зону мохоподібної терміналі щура середня кількість везикул усіх трьох пулів складає ~850[3], у тому числі[4] ~40 легковивільнюваного і ~210 відновлюваного пулу *(Ibid.)*[5]. Для порівняння: загальна кількість синаптичних везикул у малій філоподії мохоподібного волокна — ~200–700 *(Ibid.)*, причому кожна філоподія містить 1–2 активні зони *(A. Evstratova, K. Tóth, 2014)*. Важливо, що між окремими активними зонами у межах однієї мохоподібної терміналі астроцитарні відростки відсутні, натомість вони розмежовують терміналі між собою *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*. Особливості будови мохоподібної терміналі свідчать про можливість електрохімічної та макромолекулярної взаємодії поміж елементарними синапсами комплексу *(A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*.

За даними *L. Acsady* та співавторів *(1998)*, одна клітина-зерно формує мохоподібні синапси із 7–12 воріт-ними мохоподібними клітинами й 11–18 пірамідними нейронами поля CA3[6], а також 120–150 дрібних мимохідних і філоподійних синапсів у воріт-ній зоні і 40–50 — у полі CA3 *(A. Evstratova, K. Tóth, 2014)*. Враховуючи, що пірамідні нейрони поля CA3 отримують синапси від мохоподібних волокон лише у межах мохоподібних терміналей *(Ibid.)*, одна клітина-зерно формує синапси з 11–18 пірамідними нейронами поля CA3[7] *(Ibid.)*. Дендритне дерево однієї пірамідної клітини поля CA3 містить 41 функціональне тернисте розростання[8], тобто отримує входи приблизно від 41 клітини-зерна *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*; загалом, одне мохоподібне волокно формує з одним дендритом пірамідної клітини поля CA3 близько 37 елементарних синапсів[9], здебільшого у межах одного тернистого розростання[10] *(Ibid.)*.

Синапсування з тернистими розростаннями відбувається, ймовірно, як у товщі *str. oriens* і *str. lucidum*[11], так і у *str. radiatum*, тобто на базальних і апікальних дендритах пірамідних нейронів поля CA3 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*. Мохоподібні волокна, що синапсують з тернистими розростаннями базальних дендритів пірамідних нейронів поля CA3, є аксонами клітин-зерен, локалізованих поблизу гребеня у супрапірамідній частині зернистого шару зубчастої звивини, власне у гребені та в інфрапірамідній частині. Мохоподібні волокна, що синапсують з тернистими розростаннями апікальних дендритів, надходять від клітин-зерен усіх перелічених частин зубчастої звивини *(R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням B. J. Claiborne та співавт., 1986)*.

---

[1] Англ. — *reserve pool: "... depot of synaptic vesicles from which release is only triggered during intense stimulation. These vesicles constitute the majority (typically ~80–90 %) of vesicles in most presynaptic terminals." (S.O. Rizzoli, W.J. Betz, 2005);* у звичайному діапазоні стимуляції пресинаптичної терміналі — не залучається, при значній інтенсивності стимуляції вичерпується протягом кількох десятків секунд або кількох хвилин. У роботі A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke *(2010)* в якості RP розглядають сукупність везикул, що розташовуються у проміжку 200–500 нм від активної зони.

[2] Діапазон значень — 5560–19 000.

[3] Усереднено для місячних і дорослих щурів.

[4] Для дорослого щура.

[5] Варіації показників у межах мозку та поміж видами: "*A very different scenario was found in the calyx of Held, where ~70,000 vesicles were distributed over ~550 release sites with ~125 synaptic vesicles per AZ. In cerebellar MF synapses, fluctuation analysis of synaptic currents suggested a total pool size of 200,000 synaptic vesicles distributed over ~330 release sites (Saviane and Silver, 2006). Thus, the number of synaptic vesicles per AZ would be ~600 at cerebellar MF synapses. Interestingly, the total pool per AZ in the large MFB (~900) appears to be larger than the pool in the endbulbs emerging from filopodial extensions of the same terminal (200–700 vesicles per AZ). This may contribute to target-cell specific differences in synaptic dynamics (Maccaferri et al., 1998; Tóth et al., 2000; Pelkey and McBain, 2005; Pelkey et al., 2006). At the calyx of Held, taking the 60 nm criterion, the total RRP was ~10,000 distributed over ~550 AZs, equivalent to ~18 synaptic vesicles per AZ. Similarly, the putative RP was ~5700 vesicles for P28 MFBs, ~3700 vesicles for adult MFBs and ~25,000 for the calyx of Held. When estimated for individual AZs, the RP was four fold larger in MFBs than in the calyx of Held (Figure 4C). Finally, the putative reserve pool was ~18,000 vesicles for P28 MFBs, ~12,000 for adult MFBs and ~25,000 for the calyx of Held.When estimated for individual AZs the reserve pool was 10-fold larger in MFBs than in the calyx of Held (Figure 4C). The large size of the RRP, RP, and reserve pool at each AZ may be a key structural correlate of presynaptic efficacy and plasticity at hippocampal MFBs (Salin et al., 1996; Geiger and Jonas, 2000)." (A. Rollenhagen, J. H. R. Lübke, 2010)*.

[6] Точніше, аксональне дерево однієї клітини-зерна формує лише 7–12 мохоподібних бутонів у воріт-ній зоні і 11–18 — у полі CA3: "*A single granule cell gave rise to only 7–12 large mossy boutons in the hilus and 11–18 boutons in the CA3 region. In contrast, the number of small terminals (en passant and filopodial) was considerably higher both in the hilus (120–150) and the CA3 region (40–50)." (L. Acsady та співавт., 1998)*.

[7] За розрахунковими даними *D. G. Amaral* та співавторів *(1990)*, цей показник — ~14, що становить 0.0046 % від популяції пірамідних нейронів CA3 щура *(яких у щура в одній півкулі ~304 тис. Ibid.)*.

[8] Цифра усереднена й округлена; на думку D. G. Amaral та співавторів *(1990)*, цей показник — 46, що, як це не дивно, становить 0.0046 % від популяції клітин-зерен.

[9] R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на: M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992; L. Acsady та співавт., 1998. За даними L. Acsady та співавт., 1998, цей показник становить 30–40.

[10] "*We also know that although a single bouton may contact 1 or several excrescences, all of these excrescences are derived from the same parent dendrite and hence the same pyramidal neuron." (R. B. Gonzales та співавт., 2001)*.

[11] *High frequency stimulation.*

Співвідношення кількості основних нейронів та інтернейронів серед постсинаптичних клітин мохоподібних волокон[1] складає від 1 : 4 до 1:6[2], що, на думку L. Acsady та співавторів *(1998)*, свідчить про 50-кратне перевищення синапсування клітин-зерен з ГАМК-ергічними інтернейронами порівняно із синапсуванням з основними клітинами. Отже, припускають[3], що стосовно популяції пірамідних нейронів поля CA3 мохоподібні волокна забезпечують конвергентні проекції[4], стосовно ж популяції інтернейронів — дивергентні.

У гризунів виявлено суттєву спадкову міжлінійну варіабельність основних кількісних і морфометричних показників гіпокампа, у тому числі особливостей поля термінального галуження мохоподібних волокон *(W. E. Crusio та співавт., 2007)*, причому вона корелює з варіативністю поведінки *(W. E. Crusio, 2001)*, найбільшою мірою — просторового навчання[5].

Філоподійні відгалуження мохоподібних волокон, а також дрібні мимохідні пресинаптичні варикозитати синапсують з ГАМК-ергічними[6] інтернейронами ворітної зони і поля CA3 *(A. Evstratova, K. Tóth, 2014)*, містять здебільшого везикули глутамату і невелику кількість везикул ГАМК *(оглянуто у: M. C. Walker et al., 2002; R. Gutiérrez, 2003, 2016)*; частка елементів обох медіаторних фенотипів клітини-зерна залежить від періоду постнатального розвитку[7] і наявності патології гіпокампальних мереж[8] *(Ibid.)*. Існують дані щодо експресії деякими мохоподібними волокнами динорфіну й енкефаліну *(C. T. Drake та співавт., 2007)*: у мохоподібних терміналях виявляють малі світлі глутаматвмісні синаптичні везикули[9], великі пептидвмісні везикули зі щільним ядром[10], а також великі світлі везикули[11] *(A. Evstratova, K. Tóth, 2013)*. Крім того, високоймовірне формування мохоподібними терміналями електричних синапсів з пірамідними нейронами поля CA3 *(C. Vivar та співавт., 2012)*. Роль ГАМК-ергічного та електричного щілинного компонентів передачі збудження за участю мохоподібних волокон у зрілому гіпокампі потребує детального з'ясування[12].

Відсутність мієлінізації мохоподібних волокон робить їх чутливими до медіаторів, які продукуються клітинним оточенням і можуть реалізувати впливи через $ГАМК_А$-рецептори, рецептори гліцину та глутамату *(каїнатний тип)* — усі вони експресуються на поверхні аксональних стовбурів *(оглянуто у S. Ohura, H. Kamiya, 2018)*. Проведення потенціалів дії мохоподібними волокнами також залежить від їхньої частоти[13] *(Ibid.)*.

Для різноманітних синапсів мохоподібних волокон виявлено різні види довготривалих змін активності: для елементарних синапсів з пірамідними нейронами поля CA3 у межах мохоподібних терміналей за високочастотної стимуляції[14] характерний розвиток довготривалої потенціації (*LTP*[15]), за низькочастотної[16] — формування довготривалої депресії *(LTD*[17]*)*; для синапсів філоподій мохоподібних терміналей з інтернейронами поля CA3 за інтенсивної стимуляції характерний розвиток LTD *(оглянуто у A. Evstratova, K. Tóth, 2014)*.

Нарешті, за узагальненими R. Koyama та Y. Ikegaya *(2018)* даними, ріст мохоподібних волокон спрямовується у необхідному напрямку завдяки існуванню градієнту дифузійних хемоатрактантів, що продукуються у полі CA3[18], у тому числі локальних[19], завдяки градієнту дифузійних репілентів, що продукуються у полі

---

[1] *"Ratio of interneurons versus principal cell targets of the mossy fibers."*

[2] Для інших ділянок кори — від 1:10 до 1:20 *(L. Acsady та співавт., 1998)*.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Mossy_fiber_(hippocampus).*

[4] Кількість клітин-зерен однієї зубчастої звивини щура взято ~1.2 млн., кількість пірамідних нейронів CA3/CA2 нейронів занижене — ~226 тис. *(M. J. West та співавт., 1991, tabl. 6; P.R. Rapp, M. Gallagher, 1996; порівняйте з даними, наведеними у D.G. Amaral та співавт., 1990)*.

[5] H. Schwegler, W. E Crusio, 1995; W. E Crusio, H. Schwegler, 2005; D. M. Yilmazer-Hanke, 2008.

[6] Котрі експресують парвальбумін, рецептор речовини-P і mGluR1A.

[7] Протягом перших 3-х тижнів обидва фенотипи представлені еквівалентно.

[8] Йдеться про епілептичний процес.

[9] Діаметр ~40 нм; колокалізують АТФ/аденозин і Zn^{2+}.

[10] Містять динорфін, енкефалін, нейропептид Y і нейрокінін-β.

[11] Діаметр ~200 нм, можливо, ГАМК-вмісні.

[12] R. Gutiérrez, 2003, 2016; *C. Vivar та співавт., 2012; A. Münster-Wandowski та співавт., 2013.*

[13] Повторювана стимуляція з частотою 20 або 100 Гц спричиняє прогресивне зменшення амплітуди генерованих ПД, обумовлене, ймовірно, залежною від натрієвих каналів зміною електричних характеристик мембрани у фазі післядеполяризації *(afterdepolarization)*.

[14] *High frequency stimulation.*

[15] *Long term potentiation.*

[16] *Low frequency stimulation.*

[17] *Long term depression.*

[18] DCC/Netrin-1-залежна атракція *(R. Muramatsu та співавт., 2010)*; цАМФ-сигнальна трансдукція у конусі росту *(S. Mizuhashi та співавт., 2001)*.

[19] Глутамат, що діє через метаботропний рецептор глутамату mGluR2 *(R. Koyama та співавт., 2002)*; нейротрофіни, що діють через тирозинкіназні рецептори *(M. Tamura та співавт., 2006)*.

CA1[1], завдяки фасцикуляції по поверхні уже існуючих мохоподібних волокон[2], а також завдяки контактним атрактантам, експресованим у напрямку до CA3 і в самому полі[3], локальним контактним[4] чи контактним/дифузійним репелентам[5] поля. Порушення цих механізмів, ймовірно, відіграє ключову роль у аберантній колатералізації і проектуванню аксонів клітин-зерен при епілепсії *(R. Koyama, Y. Ikegaya, 2018)*.

мозкова пастораль: поле CA3

архітектоніка

Однобічна кількість нейронів поля CA3 щура — 0.33×10^6 *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 1990)*, людини — $\sim 2.1 \times 10^6$, CA2–CA3 — $\sim 2.8 \times 10^6$, з правопівкульною перевагою на 14 %; пірамідних нейронів CA2 — $\sim 0.22 \times 10^6$ *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. R. Lorente de No *(1934)*[6], ґрунтуючись на різниці у частоті формування колатералей Шафера аксонами пірамідних нейронів, виокремивши у полі CA3 три підполя: CA3c — розташоване найближче до воріт зубчастої звивини, майже всі пірамідні нейрони віддають колатераль Шафера; CA3b — серединна ділянка, близько половини пірамідних нейронів віддають колатераль Шафера, відмежована від CA3c ще й місцем закінчення інфрапірамідного пучка мохоподібних волокон; CA3a — межує з полем CA2, представництво пірамідних нейронів, котрі віддають колатераль Шафера, дуже мале. За спостереженнями автора[7], пірамідні нейрони, котрі не володіють колатералями Шафера, формують натомість одну чи дві мієлінізовані колатералі, які піднімаються до *str. radiatum*, потрапляють у ділянку над *str. pyramidale* поля CA2 і CA3a й галузяться на дрібні немієлінізовані волокна; ці дрібні волокна формують густе сплетення у товщі CA2 і CA3a, а також у CAlc *(навед. за N. Ishizuka та співавт., 1990[8])*. Однак просторо-

[1] цГМФ-сигнальна трансдукція у конусі росту *(S. Mizuhashi та співавт., 2001)*.

[2] PSA-NCAM *(polysialylated neuronal cell adhesion molecule; оглянуто у R. Koyama та співавт., 2004)*.

[3] Фосфакан *(C. D. Butler та співавт., 2004)*.

[4] Ephrin-B3 через SH2/SH3-адаптерний білок Grb4, фактор Dock180 і Rac унеможливлює приєднання інфрапірамідних волокон до пучка супрапірамідних *(N. J. Xu, M. Henkemeyer, 2009);* система семафорин-6A/плексин-A4: експресія конусами росту мохоподібних волокон plexin-A4 попереджає їх входження у Sema6A-позитивний супрапірамідний шар поля CA3 і обмежує їх ріст у проксимальнішій частині; експресія plexin-A2 послаблює репілентний вплив Sema6A *(F. Suto та співавт., 2007)*.

[5] Система семафорин3F/neuropilin-2 *(H. Chen та співавт., 2000)*.

[6] Lorente de No, R. *(1934)* Studies on the structure of the cerebral cortex 11. Continuation of the study of the ammonic system. J. Psychol. Neurol. *(Leipzig)* 46:113–117.

[7] На основі аналізу препаратів поперечних зрізів гіпокампа, забарвлених за Гольджі.

[8] Цитата з праці R. Lorente de No *(1934),* наведена N. Ishizuka та співавторами *(1990): "... one or two collaterals which ascend to the Str. radiatum*

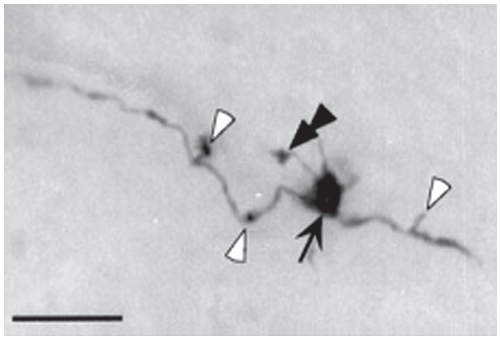


Рис. 25. Ось чому терміналі аксонів клітин-зерен названі мохоподібними. Зліва направо позначені наступні види терміналей мохоподібного волокна: філоподійна терміналь, пресинаптичний варикозитат мимохідного синапсу, мохоподібне розростання з філоподійною терміналлю *(подвійна чорна стрілка)*, дрібна філоподійна терміналь. L. Acsady та співавтори *(1998)*

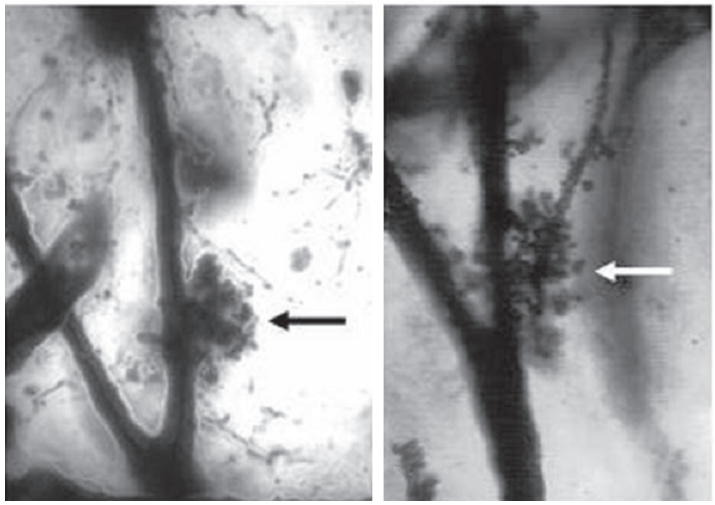


Рис. 26. Кластери тернистих розростань на дендритах пірамідних нейронів поля CA3 людини *(забарвлення: Golgi – Bubenaite silver impregnation technique, збільшення ×300)* M. Lauer, D. Senitz *(2006)*

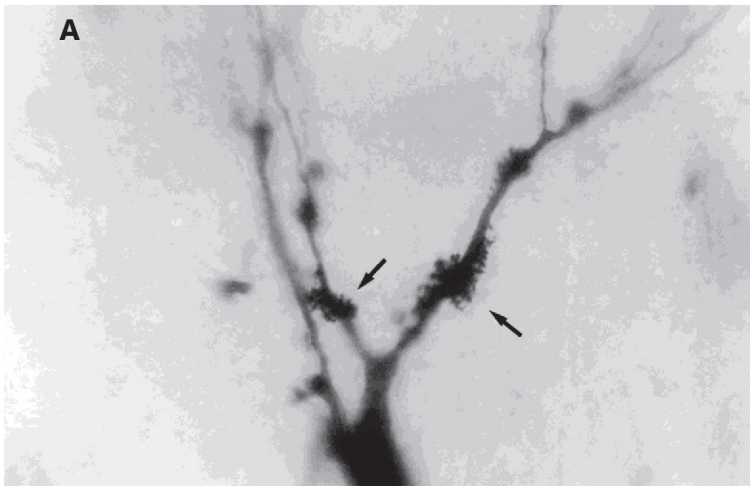


Рис. 27. Кластери тернистих розростань на дендритах пірамідних нейронів поля CA3 щура, наповнених пероксидазою хрону і візуалізованих за допомогою діамінобензидину *(diaminobenzidine)* R. B. Gonzales та співавтори *(2001)*

вий розподіл проекцій нейронів поля CA3 вздовж радіарної осі гіпокампа континуально градуальний, що, на думку N. Ishizuka та співавторів *(1990)*, не дозволяє виокремлювати у ньому дискретні підполя[1].

На поперечному зрізі для всіх полів загалом характерна картина чіткої багатошарової структури; шари — *strata hippocampi* — у напрямку від вентрикулярної[2] до піальної[3] поверхні розташовані в наступному порядку: *alveus*[4], *str. oriens*[5], *str. pyramidale*[6], *str. lucidum*[7], *str. radiatum*[8], *str. moleculare et substr. lacunosum*[9].

---

and constitute immediately above the Str. pyramidale of CA2 and CA3a a powerful (hitherto undescribed) association path which runs parallel to the axis of the Ammonshorn. The branches of these myelinated fibers constitute an extremely wealthy plexus of unmyelinated fibers, chiefly in front of CA2 and CA3a, but also extending itself into CAlc."

[1] Ось їхня позиція: "*As we shall describe in the following sections, the distribution of intrahippocampal projections arising in CA3 differs depending on the location of the CA3 cells in the transverse" axis of the field. It will be necessary, therefore, to employ a nomenclature which indicates where. along the transverse extent of CA3, an injection is focused. Our observations of the CA3 field, however, do not allow a partitioning into discrete subfields. Our connectional studies indicate, in fact, that differences in projection patterns change gradually as one proceeds from the CA3 cells located closest to the dentate gyrus to those located adjacent to the CA2 field.* ***We have chosen, therefore, not to employ Lorente de No's nomenclature, with its emphasis on three discrete subfields, and to view CA3 as a single entity that nonetheless varies its pattern of connectivity in a gradient fashion along the transverse axis. In accordance with this view, we will indicate position in CA3 by employing a proximodistal*** *(relative to the dentate gyrus) terminology. Proximal CA3 is that portion located closest to the dentate gyrus, and distal CA3 is closest to field CA2. Injections approximately equidistant from the two borders will be described as mid CA3." (квінтесенцію думки виділено нами — В. М.).*

[2] Дорзальної, зовнішньої щодо підковоподібної кривизни власне гіпокампа *("hippocampus proper")*.

[3] Вентральної, внутрішньої, ворітної стосовно підковоподібної кривизни власне гіпокампа *("hippocampus proper")*.

[4] Визнається цитоархітектонічним шаром власне гіпокампа не у всіх джерелах. Alveus *(укр. — заглиблення; рос. — лоток; інші варіанти — човен, лодь, ліжко, русло, річище, таз [https://uk.glosbe.com/la/uk/alveus])* hippocampi — назву надано, ймовірно, через відповідну форму поверхні саме цієї частини вентрикулярної поверхні гіпокампа, тобто при огляді з боку порожнини бічного шлуночка *(T. Deller та співавт., 1996)*. Цитоархітектонічно термін "*alveus*" відображає найближчий до вентрикулярної поверхні власне гіпокампа шар його поперечного зрізу.

[5] Крайовий, або орієнтований шар, містить початкові відділи і петлі аксонів пірамідних нейронів, їхні базальні дендрити, з якими контактують передусім колатералі аксонів пірамідних нейронів CA3.

[6] Містить тіла пірамідних нейронів.

[7] Світлий шар, наявний лише у полі CA3, містить мохоподібні волокна, їхні терміналі і синапси.

[8] Променистий шар, містить дендрити пірамідних нейронів і їх розгалуження, а також зворотні аксональні колатералі; деякі автори *(N. Ishizuka та співавт., 1990)* виокремлюють поверхневу чверть — проективну зону, де волокна проксимальної частини CA3 прямують у поле CA1, практично не контактуючи з дендритами пірамідних клітин, а також внутрішні три чверті — асоціативну зону, або зону активного синапсування волокон з численними гілками дендритів пірамідних клітин; N. Ishizuka та співавтори *(1995)* за цим же принципом виділяють поверхневу п'яту та внутрішні чотири п'яті частини.

[9] Молекулярний шар і затоковий, або лакунарний підшар; містить дистальні частини дендритів пірамідних нейронів, а також терміналі аксонів перфорантного шляху, які, проходячи через *substr. lacunosum*, закінчуються у *str. moleculare (https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Stratum+oriens; https://en.wikipedia.org/wiki/Hippocampus; N. Ishizuka та співавт., 1990; В. Г. Черкасов та співавт., 2010)*.

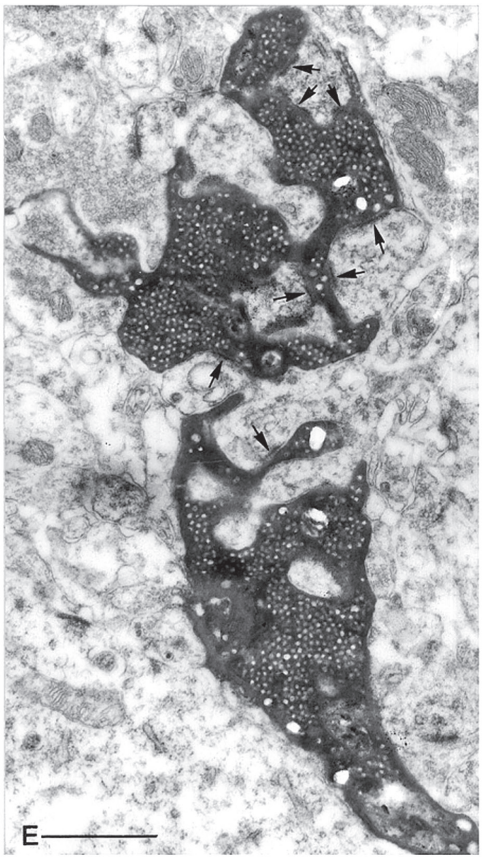


Рис. 28. Це — суперсинапс мохоподібної терміналі з тернистим розростанням пірамідного нейрона поля CA3 дорослого щура. При погляді на такі комплексні синаптичні структури виникає запитання до тих наївних біофізиків, котрі, розраховуючи інформаційну ємність мозку, для параметра стану одного середньостатистичного синапсу обирають множину значень із двох (!) елементів *(умовно — "0" і "1")*. Що тут скажеш. Цікаво, скільки сотень чи тисяч функціонально значимих варіантів стану є у синаптичного монстра, представленого на цій електронограмі. L. Acsady та співавтори *(1998)*

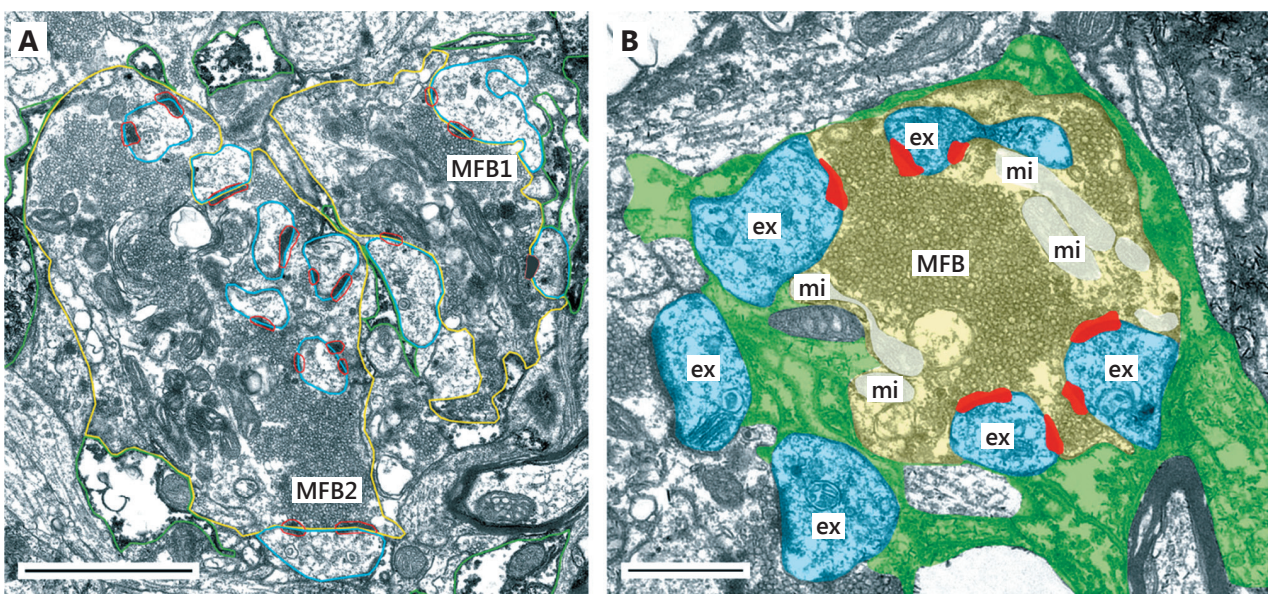


Рис. 29. Умовні позначення: ex — postsynaptic spiny excrescences; MFB — mossy fiber bouton; mi — mitochondria. Ліворуч жовтими лініями обведено контури MFB, синім — контури елементів тернистих розростань, червоними — активні зони синапсів, зеленими — астроцитарні відростки; масштабна смужка — 2.5 мкм. Праворуч червоним позначено активні зони синапсу, зеленим — астроцитарні відростки, світло-синім — тернисті розростання; масштабна смужка — 1 мкм

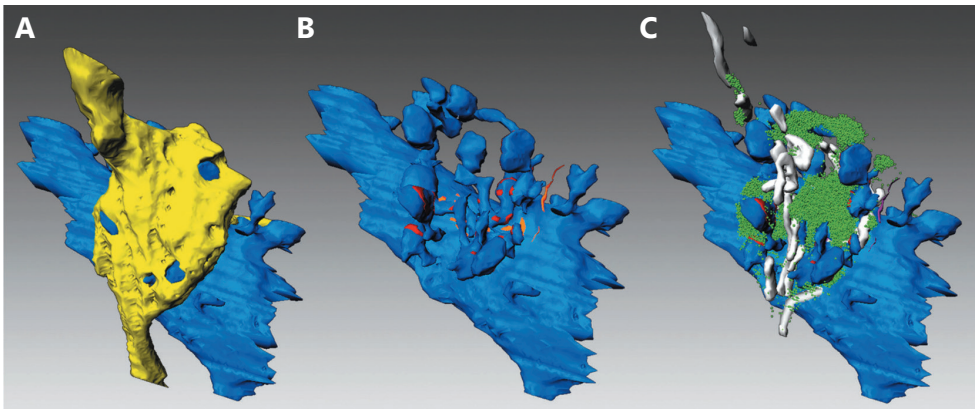


Рис. 30. Ті ж самі суперсинапси мохоподібної терміналі, ймовірно, з тернистим розростанням пірамідного нейрона поля CA3 дорослого щура, лише з новітньою реконструкцією електронно-мікроскопічного зображення. A. Rollenhagen і J. H. R. Lübke *(2010)*. Червоним позначено активні зони синапсу, жовтим — *puncta adherentia*; зеленими точками — синаптичні везикули, синім — постсинаптична частина дендрита

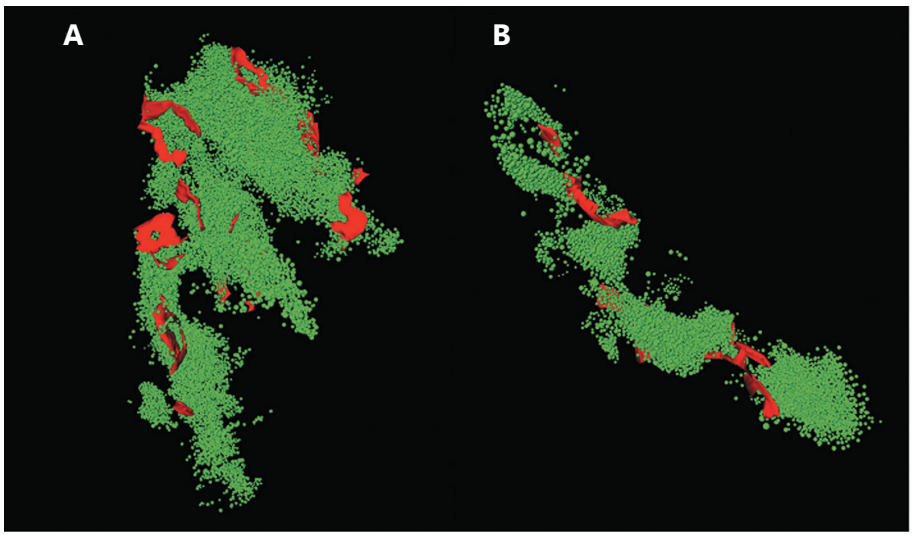


Рис. 31. А ось так розподілені пули синаптичних везикул у об'ємі мохоподібної терміналі. Якщо бути точним, ліворуч — 17 138 везикул, праворуч — 7559. Найімовірніше, червоним позначено активні зони елементарних синапсів. A. Rollenhagen і J. H. R. Lübke *(2010)*

піраміди і дерева

Пірамідні нейрони CA3 — глутаматергічні, соми формують однойменний шар поля, приблизна їх однобічна кількість у зрілого щура — ~304 тис. *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*, у людини — 2.7 млн. *(S. R. Schultz, E. T. Rolls, 1999, з посиланням на M. J. West, H. J. G. Gundersen, 1990)*. Містять один апікальний дендрит, спрямований до внутрішньої *(увігнутої)* сторони клітинної смуги власне гіпокампа[1], значну кількість базальних дендритів, які відходять безпосередньо від соми й спрямовані назовні від клітинної смуги власне гіпокампа. Відстань від соми до найвіддаленішої терміналі базального дендрита на поперечному зрізі гіпокампа — не перевищує 0.5 мм, для апікального дендрита — 1 мм *(D. A. Turner та співавт., 1995)*. Середня сукупна довжина елементів дендритної системи одного пірамідного нейрона CA3 — ~15 ± 1 мм, її апікальної частини — ~11.1 ± 0.4 мм, базальної її частини — 3.4 ± 1.5 мм, число термінальних гілок апікальної частини — ~87,

[1] Англ. — *hippocampus proper*; тобто гіпокампа без зубчастої звивини.

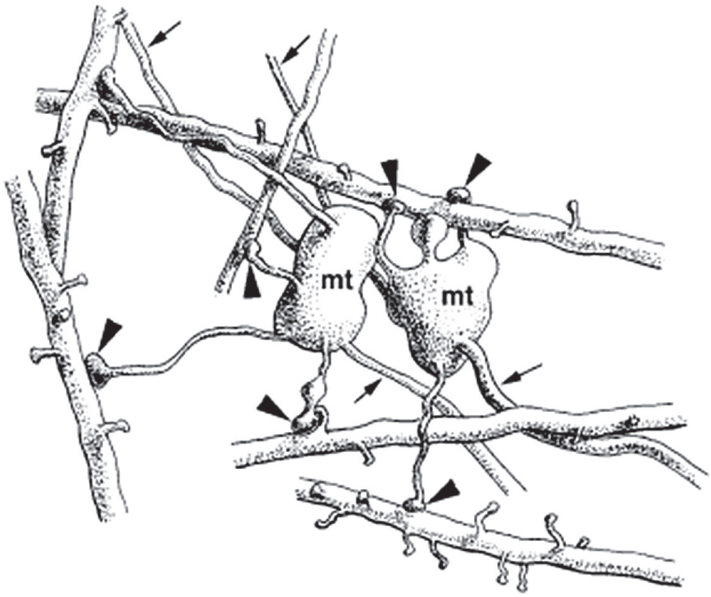


Рис. 32. Схематична зарисовка філоподійних відгалужень мохоподібних терміналей *(mt).* Це ще більше ускладнює картину. L. Acsady та співавтори *(1998)*

базальної — 27.5 ± 9.1 *(N. Ishizuka та співавт., 1995).* За даними D. G. Amaral та співавторів *(1990),* пірамідні нейрони дистальної частини поля CA3 *(поблизу поля CA2)* володіють найбільшими дендритними системами з середньою загальною довжиною всіх гілок для однієї клітини ~16 мм і локалізацією більшої частини системи у *str. oriens*[1]; на базальну частину системи припадає 8.3 мм, на апікальну частину — 3.9 мм *(str. radiatum) і 3.8 мм (str. moleculare et substr. lacunosum)*[2]. Частка дендритного дерева у *str. lacunosum-moleculare* варіює і залежить від локалізації соми: клітини, що розташовані у межах воріт зубчастої звивини, можуть не мати дендритів у цьому шарі, тоді як розташовані у підполі CA3a володіють однаковою часткою дендритної системи у *str. lacunosum-moleculare* та *str. radiatum (N. Ishizuka та співавт., 1995).*

Згідно з уточненими даними, пірамідні нейрони підполя CA3c — дрібні[3], загальна довжина елементів дендритного дерева — 10–11 мм, діаметр основного апікального дендритного стовбура — 4–4.5 мкм, загальна кількість дендритних гілок — 9.5 ± 3.2, кількість біфуркацій — 95 ± 24, загальна кількість циліндричних ділянок між біфуркаціями — 167 ± 20, загальна кількість терміналей дендритного дерева — 60 ± 3.9 *(D. A. Turner та співавт., 1995)*. Пірамідні нейрони підполя CA3b — більшого розміру[4], загальна довжина елементів дендритного дерева становить 19.1 ± 2.33 мм, діаметр основного апікального дендритного стовбура — 7.1 ± 1.2 мкм, загальна кількість дендритних гілок — 13.5 ± 0.96, кількість біфуркацій — 183 ± 32, загальна кількість циліндричних ділянок між біфуркаціями — 277 ± 43, загальна кількість терміналей дендритного дерева — 94 ± 11 *(Ibid.)*. Пірамідні нейрони підполя CA3a — досить великі[5], загальна довжина еле-

[1] Базальна частина дендритної системи.

[2] Незважаючи на меншу довжину траєкторій від соми до терміналі дендрита у базальній частині дендритної системи, завдяки більшій кількості терміналей і таких траєкторій сумарна довжина дендритних стовбурів дещо перевищує аналогічний показник апікальної частини. Усі зазначені тут і надалі дані отримано методом візуалізації нейронів шляхом накопичення ними мітки у прижиттєвому зрізі гіпокампа *(пероксидази хрону із подальшою її візуалізацією в контексті окислення нею специфічного субстрату — 3,3'–5,5'-діамінобензидину в умовах фіксованих зрізів).* Ці дані суттєво відрізняються *(у бік більших значень)* від результатів дендритометричних обчислень, виконаних на основі аналізу препаратів, забарвлених методом Гольджі. За даними N. Ishizuka та співавторів *(1995),* клітини підполя CA3c *(найближчі до зубчастої звивини)* володіють найменшими дендритними системами *(загальна довжина усіх дендритних стовбурів системи — ~9 мм);* клітини, розташовані поблизу CA2 *(підполе CA3a)* володіють найбільшими дендритними системами з загальною довжиною усіх гілок ~16 мм, причому 42–51 % цієї довжини припадає на на *str. oriens*, ~34 % — *str. radiatum*.

[3] Згідно з інтерпретацією M. P. Witter *(2007 a)* даних D. A. Turner та співавторів *(1995),* діаметр соми становить ~20 мкм, площа соми на поперечному зрізі гіпокампа — ~300 мкм^2; згідно з первинними даними D. A. Turner та співавторів *(1995)* сумарна площа соми та дендритів на поперечному зрізі гіпокампа — 4340 ± 12.6 мкм^2 *(із підпису під tabl. 1: "... cell area is the total summed surface area of the cell body and all dendrites")*.

[4] Площа соми та дендритів на поперечному зрізі гіпокампа — 7780 ± 12.3 мкм^2; D. A. Turner та співавт., 1995.

[5] Згідно з інтерпретацією M. P. Witter *(2007 a)* даних D. A. Turner та співавторів *(1995)* — діаметр соми становить ~30 мкм, сумарна площа соми та дендритів на поперечному зрізі гіпокампа — ~700 мкм^2; згідно з первинними даними D. A. Turner та співавторів *(1995)* — 8260 ± 17.5 мкм^2.

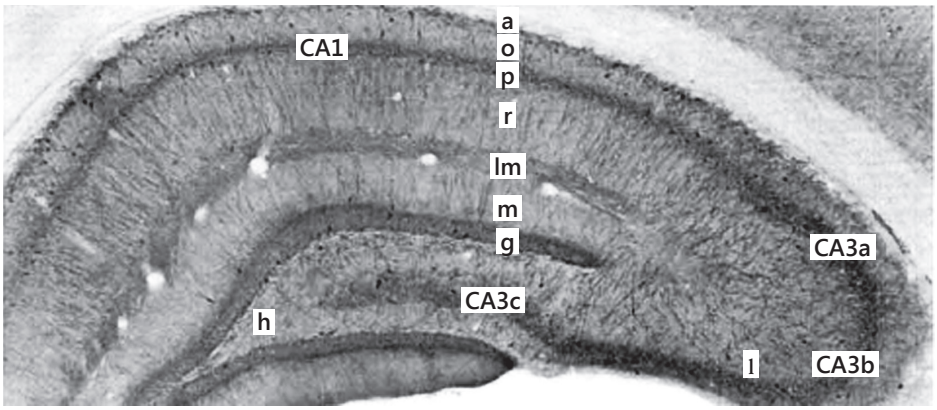


Рис. 33. Поля і шари власне гіпокампа T. F. Freund, G. Buzsaki, 1996. Позначено усі шари, окрім str. lucidum.

Умовні позначення шарів: a — alveus, o — str. oriens, p — str. pyramidale, r — str. radiatum, lm — str. moleculare et substr. lacunosum, m — str. moleculare зубчастої звивини, g — str. moleculare, g — str. granulosum зубчастої звивини, h — hilus proper, або власне ворота зубчастої звивини, l — ймовірно, str. lucidum

ментів дендритного дерева складає 19.8 ± 2.03 мм, діаметр основного апікального дендритного стовбура — 5.3 ± 1.6 мкм, загальна кількість дендритних гілок — 10.3 ± 0.85, кількість біфуркацій — 189 ± 77, загальна кількість циліндричних ділянок між біфуркаціями — 282 ± 49, загальна кількість терміналей дендритного дерева — 93 ± 11 *(Ibid.)*. Клітини поля CA3 вентральної частини гіпокампа значно більші[1], володіють більшим дендритним деревом[2]. Максимальна сумарна довжина стовбурної траєкторії апікального дендритного дерева найбільша у пірамідних нейронів підполя CA3b і поля CA3 вентральної частини гіпокампа[3], найменша — у нейронів підполя CA3c[4]; довжина найдовшої стовбурної траєкторії базального дендритного дерева у більшості ділянок поля CA3 схожа[5] *(Ibid.)*. Загалом, розташовані у вентральних *(скроневих)* відділах гіпокампа пірамідні нейрони поля CA3 володіють більшими дендритними системами, ніж ті, котрі розташовані у дорзальних *(перегородкових)* відділах; ймовірно, пірамідні нейрони поля CA3 вентральних відділів не володіють тернистими розростаннями *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на X. G. Li та співавторів, 1994)*.

терен

Дендрити пірамідних нейронів CA3 володіють двома типами шипикових структур *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*: прості шипики — невеликого розміру, довжиною 0.5–2 мкм, що вкривають базальні та апікальні дендритні стовбури[6], а також комплексні — тернисті розростання.

Тернисті розростання[7] були вперше описані *S. Ramon* y Cajal у 1904 р.[8] у гіпокампі кроля як *"наростии"*, чи власне *"розростання"*[9] на поверхні дендритних стовбурів *(M. Lauer, D. Senitz, 2006)*. Фактично, ці утворення являють собою пучки шипиків[10], кожен з яких відходить від дендритного стовбура однією доволі широ-

[1] Сумарна площа соми та дендритів клітини на поперечному перерізі гіпокампа — 12700 ± 17.6 мкм² *(D. A. Turner та співавт., 1995)*.

[2] Загальна довжина дендритних стовбурів — ~27 мм, діаметр основного апікального дендритного стовбура — 9.1 ± 2.6 мкм, загальна кількість дендритних гілок — 13.3 ± 1.45, кількість біфуркацій — 237 ± 27, загальна кількість циліндричних ділянок між біфуркаціями — 343 ± 30.6, загальна кількість терміналей дендритного дерева — 106 ± 13 *(D. A. Turner та співавт., 1995)*.

[3] Складає ~1.2 мм.

[4] Складає ~0.6 мм.

[5] Складає ~0.5 мм.

[6] На дендритах пірамідних нейронів поля CA3 людини виявляють шипики з суттєво довшою шийкою та більшою головкою, ніж у неокортикальних пірамідних нейронів; у пірамідних нейронів CA2 ні довгошийкових шипиків, ні тернистих розростань чи їхніх кластерів не відмічають *(M. Lauer, D. Senitz, 2006)*.

[7] Англ. — *thorny excrescences*.

[8] Ramon y Cajal S *(1904)* Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados. Tomo II. Imprenta y libreria de Nicolas Moya, Madrid.

[9] Іспанською — "*excrescensias*".

[10] Деякими авторами тернисте розростання означується як *"розгалужений шипик"* — "*branched spine*" *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*.

кою і пласкою ніжкою. Відстань від дендритного стовбура до окремої головки розростання варіює у межах 0.57–6.24 мкм; середня довжина, яку займає розростання на дендритному стовбурі, складає ~4.5 мкм і залежить від кількості головок *(R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992*[1]*)*. На поверхні дендритів часто зустрічають кластери, у межах яких окреслення окремих розростань на світлооптичному рівні утруднене або й неможливе *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*. У одного пірамідного нейрона підполя CA3c і CA3b на одному зрізі товщиною 140 мкм виявляють у середньому ~17 кластерів тернистих розростань[2], довжиною ~8 мкм кожен, розташованих на відстані ~58 мкм від соми *(Ibid.)*. З урахуванням того, що третина кластерів може не візуалізуватися[3], загальна їх кількість для одного пірамідного нейрона поля CA3 становить ~23 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*. Середня кількість розростань у кластері[4] — щонайменше 1.8, отже, середня загальна кількість тернистих розростань у одного пірамідного нейрона поля CA3 — ~41 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*. Ймовірно, одне мохоподібне волокно формує близько 37 елементарних синапсів[5], як правило, у межах одного тернистого розростання чи кількох розростань одного батьківського дендрита пірамідного нейрона CA3[6]; у той же час одне тернисте росростання контактує зазвичай з одним термінальним бутоном мохоподібного волокна[7]; отже, кожен пірамідний нейрон поля CA3 отримує моносинаптичні входи від ~41 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001),* за іншими даними — від ~46 клітин-зерен *(D. G. Amaral та співавт., 1990)*.

Більшість кластерів тернистих розростань розташовані на стовбурах апікальної частини дендритної системи[8] *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*, де вони довші[9] і розташовані далі від соми[10]. Сумарна довжина кластерів більша для апікальних дендритів, ніж для базальних[11], середня для всієї дендритної системи пірамідного нейрона поля CA3 — 134.3 мкм *(Ibid.)*. У пірамідних нейронів проксимальних відділів поля CA3 (тобто, підполя CA3c) кластери тернистих розростань виявляли на стовбурах 1–4-го *(апікальні дендрити)* та 1–3-го порядку *(базальні дендрити)*, кожен нейрон володіє в середньому 20-ма кластерами[12] з середньою довжиною кожного — 6.6 мкм[13] і сумарною довжиною усіх кластерів — 130.7 мкм[14], середньою віддаленістю від соми для апікальних кластерів — 53.7 мкм, для базальних — 31.9 мкм, причому 89% усіх кластерів базальних дендритів розташовано у межах 50 мкм від соми, апікальних — 42% *(Ibid.)*. У пірамідних нейронів середніх відділів CA3 *(фактично, підполе CA3b)* кластери тернистих розростань виявляли на стовбурах 1–6-го *(апікальні дендрити)* та 1–3-го порядку *(базальні дендрити)*, кожен нейрон володіє в середньому 15 кластерами[15] з середньою довжиною кожного — 9.5 мкм[16], сумарною довжиною усіх кластерів — 136.7 мкм[17], середньою віддаленістю від соми для апікальних кластерів — 77.3 мкм, для базальних — 27.2 мкм, причому 93% усіх кластерів базальних дендритів розташовано у межах 50 мкм від соми, апікальних — 20% *(Ibid.)*. Відстань між найбільш віддаленими від соми кластерами для пірамідних нейронів у межах одного поперечного зрізу

---

[1] У роботі M. E. Chicurel та K. M. Harris *(1992)* до кінцевого аналізу залучено розростання з кількістю головок 6 або 12, середня кількість головок в одному розгалуженні — 7 ± 4, причому межі показника — від 1 *(? — В. М.)* до 16 головок. У розраховані в цій роботі середні показники загальної площі поверхні одного шипика — 1.7 мкм^2, тернистого розростання з 6-ма головками — 19 мкм^2 *(тобто на одну головку припадає 2.36 ± 0.84 мкм^2)*, тернистого розростання з 12-ма головками — 22.7 мкм^2; об'єм — 0.13, 1.53 і 1.83 мкм^3, відповідно.

[2] Ймовірно, число залежить від породи щура *(R. B. Gonzales та співавт., 2001)*.

[3] Перекриваючись зображенням дендритного стовбура: "*If we assume about one-third of the excrescences on each neuron were hidden below or above a dendritic shaft (see Feldman and Peters, 1979) and were not visible to the investigator (which may be an overestimate of hidden clusters, given that some clusters extended part-way around a dendrite), then each neuron would have about 23 clusters." (R. B. Gonzales та співавт., 2001)*.

[4] З урахуванням довжини одного розростання у 4.5 мкм — R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992.

[5] R. B. Gonzales та співавт., 2001 з посиланням на: M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992; L. Acsady та співавт., 1998; за даними L. Acsady та співавт., 1998, цей показник становить 30–40.

[6] "*We also know that although a single bouton may contact 1 or several excrescences, all of these excrescences are derived from the same parent dendrite and hence the same pyramidal neuron." (R. B. Gonzales та співавт., 2001)*.

[7] Лише великі розростання отримують синапси від більш ніж одного мохоподібного бутона *(R. B. Gonzales та співавт., 2001 з посиланням на: M. E. Chicurel, K. M. Harris, 1992; L. Acsady та співавт., 1998)*.

[8] На апікальній частині дендритної системи — 12.1, на базальній — 4.8.

[9] 9.0 мкм порівняно з 5.8 мкм для розростань на стовбурах базальної частини.

[10] 69.0 мкм порівняно з 31.1 мкм для розростань на стовбурах базальної частини.

[11] 105.9 мкм і 43.1 мкм, відповідно.

[12] На апікальних дендритах — 10.4, на базальних — 9.5.

[13] На апікальних дендритах — 6.9 мкм, на базальних — 6.2 мкм.

[14] Для апікальних дендритів — 71.5 мкм, для базальних — 59.1 мкм.

[15] На апікальних дендритах — 13.1, на базальних — 1.8.

[16] На апікальних дендритах — 10.2 мкм, на базальних — 4.5 мкм.

[17] Для апікальних дендритів — 128.9 мкм, для базальних — 7.8 мкм.

проксимальної частини поля CA3[1] становила 9.1 ± 9 мкм, у межах поздовжнього зрізу — 54 ± 5 мкм, для нейронів середніх відділів поля[2] — 72 ± 6 мкм і 45 ± 6 мкм, відповідно *(Ibid.)*. У людини тернисті розростання мають тонку шийку і в середньому 4 головки[3], кластери розростань розташовані в основному на дендритах з широким стовбуром[4], характеризуються папіломаподібною морфологією *(M. Lauer, D. Senitz, 2006)*.

Більша густина розташування тернистих розростань у проксимальних відділах дендритів, ампліфікуюче стосовно сумарного результату елементарних синаптичних подій значення їхньої будови аргументує думку щодо тригерної функції мохоподібних волокон: їхні синапси розглядають як *"детонатори"*, активація котрих конче необхідна для суттєвої деполяризації соми пірамідного нейрона поля CA3 на тлі усіх інших впливів *(R. B. Gonzales та співавт., 2001[5])*.

Нещодавно D. L. Hunt та співавтори *(2018)* актуалізували дані щодо специфічного виду пірамідних нейронів поля CA3, котрі не володіють тернистими розростаннями й позбавлені входів від мохоподібних волокон[6]. Вони, як виявилося, відіграють ключову роль в ініціації різких хвильових комплексів[7].

вісники, або аференти

Основними аферентами поля CA3 є глутаматергічні мохоподібні волокна клітин-зерен зубчастої звивини, глутаматергічні ж проекції ентoрінальної кори[8], ГАМК-ергічні проекції поля CA1, проекції підставки, медіальної частини перегородкового комплексу і вертикальної ніжки діагональної смуги Брока[9], проекції мигдалеподібного комплексу і внутрішньогрушоподібного ядра[10], деякі амінергічні ядра *(оглянуто M. P. Witter, 2007 a);* як і зубчаста звивина *(але не CA1 і підставка)*, не отримує прямі таламічні впливи *(Ibid.)*.

За підрахунками D. G. Amaral та співавторів *(1990)*, дендритна система великого пірамідного нейрона поля CA3 у товщі *str. radiatum* і *str. oriens* несе ~12 000 шипиків[11]. Враховуючи, що обидва шари є зоною преферентного синапсування рекурентних *(зворотних)* колатералей пірамідних нейронів CA3 з дендритами нейронів цієї ж популяції, а також зважаючи, що кількість іпси- та контрлатеральних CA3–CA3 проекцій однакова, автори отримують приблизне число іпсилатеральних пірамідних нейронів CA3, які проектуються на один пірамідний нейрон цього ж поля на рівні 6000, тобто ~1.9 % усієї іпсилатеральної популяції пірамідних нейронів CA3 і CA2 *(Ibid.)*. Аналогічний розрахунок для частини дендритної системи великого пірамідного нейрона поля CA3, розташованої у *str. moleculare et substr. lacunosum*, дає загальну цифру у ~3800 шипиків; за умови їх преферентного синапсування з терміналями перфорантного шляху, причому у пропорції *"одне волокно — один синапс"* для одного пірамідного нейрона CA3, отримуємо показник ентoрінальної аферентації великого пірамідного нейрона поля CA3 волокнами перфорантного шляху, співмірний обчисленому для од-

---

[1] Фактично, нейронів підполя CA3c.

[2] Фактично, нейронів підполя CA3b.

[3] У межах від 3 до 14.

[4] *"Dendrite with a broad stem."*

[5] *"Perhaps clustering allows mossy fibers to function as "detonators" (McNaughton and Morris, 1987); earlier simulations demonstrated that a single synapse is not a detonator, but that simultaneous activation of a number of mossy fiber contacts can trigger a somatic spike (Siegel et al., 1992). Whether or not clustering facilitates this action remains to be explored." (R. B. Gonzales та співавт., 2001)*.

[6] Так звані *"нетернисті"* пірамідні нейрони, "*'athorny' pyramid cells*"; описано у щура і миші.

[7] *"Sharp-wave synchronization"*; див. далі.

[8] Йдеться про аксони нейронів II-го шару ентoрінальної кори у складі перфорантного шляху, причому, ймовірно, проекції у поле CA3 і зубчасту звивину починаються від тих самих нейронів *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на N. Tamamaki, Y. Nojyo, 1993);* у деяких порід мишей такі проекції у поле CA3 відсутні *(M. P. Witter, 2007 a);* проекції латеральної частини ентoрінальної кори закінчуються у зовнішній половині *str. moleculare et substr. lacunosum,* медіальної — у глибокій частині; основні синапси формують із шипиками апікальних дендритів пірамідних нейронів, набагато рідше — з інтернейронами *(Ibid.),* нейрони проксимальної стосовно воріт зубчастої звивини частини поля CA3 отримують невелику кількість ентoрінальних проекцій *(Ibid.)*.

[9] Джерела — холінергічні й нехолінергічні, найімовірніше, ГАМК-ергічні нейрони обох зазначених ділянок мозку; проекції двобічні, закінчуються більш щільно у *str. oriens*, меншою мірою — у *str. radiatum*, *str. moleculare et substr. lacunosum*; нехолінергічні волокна переважно синапсують з інтернейронами поля CA3, у тому числі й з ГАМК-ергічними, декотрі з яких експресують соматостатин *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на ряд першоджерел).* Як і щодо інших полів власне гіпокампа щура, латерально-медіальна організація походження перегородкових проекцій *(у тому числі й ГАМК-ергічних)* відповідає вентродорзальній *(скронево-перегородковій)* організації їх закінчення *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на D. G. Amaral, J. Kurz, 1985)*.

[10] Англ. — *endopiriform nucleus*.

[11] На думку D. G. Amaral та співавторів *(1990)*, середня густина розташування шипиків вздовж дендритних стовбурів для пірамідних нейронів CA3 і CA1 схожа і становить ~1 шипик на 1 мкм. Сумарна довжина дендритних стовбурів одного такого нейрона у межах *str. radiatum* і *str. oriens*, згідно з даними, що наведені авторами, складає ~12 мм. Автори не враховують той факт, що певна кількість синапсів у *str. radiatum* і *str. oriens* припадає на мохоподібні волокна.

нієї клітини-зерна зубчастої звивини, тобто ~3600 *(Ibid.)*. Густина синаптичних контактів у str. moleculare поля СА3 щура — 2.7 млрд/мм^3 *(M. J. West, 1990, із посиланням на D. M. G. de Groot, E. P. B. Bierman, 1986)*.

Холінергічні волокна від медіальної частини перегородкового комплексу закінчуються, окрім іншого, у *str. oriens* поля СА3, тонкі холінергічні волокна закінчуються у *str. lucidum (оглянуто G. Sharma, S. Vijayaraghavan, 2003; L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Рецептори M_1 локалізовані на поверхні соми і дендритів пірамідних нейронів поля СА3 і мохоподібних волокон; їх активація супроворджується залежною від G_q-білка стимуляцією фосфоліпази С і відповідного каскаду сигнальної трансдукції з продукцією інозитол-3-фосфату і діацилгліцеролу; M_2 рецептори експресуються інтернейронами str. lucidum, аксональними терміналями парвальбумінпозитивних корзинчастих клітин, рідко — пірамідними нейронами поля СА3; їх активація супроводжується залежним від G_i-білка пригніченням утворення цАМФ *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Загалом, активація мускаринових рецепторів збільшує збудливість пірамідних нейронів поля СА3 і ряду інтернейронів гіпокампа, пригнічує передачу збудження у гальмівних синапсах і зворотних збуджувальних синапсах, меншою мірою впливає на індукцію довготривалої потенціації, непрямо збільшує або пригнічує передачу збудження від мохоподібних волокон у різних часових масштабах *(Ibid.)*. Нікотинові рецептори експресуються пірамідними нейронами поля СА3, інтернейронами *str. lucidum*, терміналями мохоподібних волокон[1] і астроцитами; містять 5 субодиниць α_7[2], високопроникні для йонів кальцію, низькоафінні щодо нікотину й швидко десенситизуються *(M. Grybko та співавт., 2010)*. На поверхні інтернейронів СА1, ймовірно, експресуються функціональні $\alpha_4\beta_2$- і $\alpha_3\beta_4$-нікотинові рецептори *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Загалом, активація нікотинових рецепторів уможливлює незалежне від потенціалу дії вивільнення глутамату бутонами мохоподібних волокон *(M. Grybko та співавт., 2010; L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

Терміналі норадренергічних проекцій блакитного місця синапсують, окрім іншого, з пірамідними нейронами поля СА3 і парвальбумінпозитивними інтернейронами *str. lucidum*; норадренергічні впливи реалізуються через α_1-, α_2-, і β-адренорецептори[3]; β-адренорецептори експресуються на поверхні соми і проксимальних дендритів пірамідних клітин поля СА3, у їх цитоплазмі й у ядрі; β_1-рецептори експресуються на поверхні холецистокінінпозитивних інтернейронів поля СА3 *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Загалом, норадреналін зменшує збудливість пірамідних нейронів поля СА3 і лише у деяких випадках збільшує, він посилює передачу збудження у системі мохоподібних волокон і забезпечує персистенцію довготривалої потенціації *(Ibid.)*. Норадренергічні проекції вибірковіше, ніж холінергічні, збільшують збудливість нейронів, що беруть участь в енграмуванні нової інформації, чим сприяють процесу запам'ятовування *(Ibid.)*.

Дофамінергічні входи на систему *"зубчаста звивина — поле СА3"* надходять від VTA і компактної частини чорної речовини; вони активні насамперед при формуванні мережевого кореляту підкріплення чи нового стимулу *("response to novelty")*. Інше вагоме джерело дофамінергічних входів у гіпокампі — волокна блакитного місця[4]. D_1-рецептори[5] експресуються інтернейронами поля СА3, D_5-рецептори — пірамідними нейронами поля, D_2-рецептори — рідко експресуються парвальбумінпозитивними і нейропептид-Y-позитивними інтернейронами поля; загалом експресія дофамінових рецепторів інтенсивніша у зубчастій звивині, ніж у речовині поля СА3 *(Ibid.)*. Загалом, дофамінова стимуляція потенціює синаптичну передачу мохоподібними волокнами. Іншими дофамінергічними ефектами є полегшення гальмівної пластичності у мережах гіпокампа й забезпечення персистенції довготривалої потенціації.

Серотонінергічні проекції нейронів *nc. raphe medianus (М-волокна)* — товсті, з нерегулярними пресинаптичними варикозитатами, іннервують гіпокамп вздовж усієї дорзовентральної осі, синапсують, зокрема, у товщі *str. moleculare et substratum lacunosum* полів СА1–СА3, а також у товщі *str. radiatum* і *str. oriens* полів СА2 і СА3. Серотонінергічні нейрони *nc. raphes dorsalis* відсилають у гіпокамп широко розгалужені проекції — значну кількість тонких гілок аксонів з веретеноподібними варикозитатами (D-волокна), котрі іннервують, окрім іншого, *str. moleculare et substr. lacunosum* власне гіпокампа. Продукція серотоніну в тканини

---

[1] Обумовлює так зване не залежне від потенціалу дії вивільнення медіатору мохоподібними бутонами у синапсах з пірамідними нейронами поля СА3, "*presynaptic action potential-independent transmission at the mossy fiber — CA3 pyramidal cell synapse*" *(M. Grybko та співавт., 2010, з посиланням на G. Sharma та співавт., 2008)*.

[2] Підвид $(\alpha_7)_5$.

[3] Активовані α_1-адренорецептори діють у G_q-залежний спосіб, збільшують внутрішньоклітинну концентрацію IP3 і діацилгліцеролу; α_2-адренорецептори діють через G_i, пригнічують аденілатциклазу й продукцію цАМФ; β-адренорецептори стимулюють G_s, аденілатциклазу і збільшують внутрішньоклітинний рівень цАМФ *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

[4] L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на: C. C. Smith, R. W. Greene, 2012; N. Lemon, D. Manahan-Vaughan, 2012; T. Takeuchi та співавт., 2016.

[5] D_1 і D_5 *(сімейство D_1-подібних рецепторів)* рецептори діють через $G_{s\alpha}$, активують аденілатциклазу і запускають цАМФ-залежний шлях трансдукції; рецептори D_2, D_3 і D_4 *(сімейство D_2-подібних рецепторів)* — через $G_{i\alpha}$ пригнічують продукцію цАМФ аденілатциклазою *(https:// en.wikipedia.org/wiki/Dopamine_receptor)*.

ні гіпокампа залежить від активності нейронів шва, яка у експериментальних тварин (гризуни) утримується на рівні 3 Гц на тлі оперантного спокою *(quiet wake)*, зростає у 2–5 разів під час повторюваної стереотипної рухової активності *(бігу)*, зникає під час REM-сну або на тлі нового, що привертає увагу, стимулу *(L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на B. L. Jacobs, C. A. Fornal, 1999)*. Серотоніновий рецептор 5-HT_1[1] через $G_{i/o}$ пригнічує активність аденілатциклази, його підтип 5-HT_{1A} інтенсивно експресується на поверхні соми і дендритів пірамідних нейронів поля CA3 *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Рецептори 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}[2] експресуються, окрім іншого, пірамідними нейронами та інтернейронами поля CA3 *(Ibid.)*. Рецептори 5-HT_4 і 5-HT_7 через G_s стимулюють синтез цАМФ, експресуються, окрім іншого, пірамідними нейронами поля CA3, рецептори 5-HT_7 — лише пірамідними нейронами поля CA3; експресія 5-HT_4 зменшується під час консолідації пам'яті *(Ibid.)*. Загалом, серотонінергічні впливи на нейрони гіпокампа в основному гіперполяризуючі, модулюють формування геббової довготривалої потенціації та синаптичну передачу між мохоподібними волокнами і пірамідними нейронами *(Ibid.)*.

посланці, або еферентИ

Пірамідні нейрони поля CA3 цікаві тим, що на поперечному зрізі спрямовані базальною частиною соми назовні від підковоподібної кривизни клітинної смуги власне гіпокампа, а отже, їхні аксони спершу потрапляють у *str. oriens*, де колатералізуються; у кожного нейрона одна з колатералей розвертається на 180° і занурюється у *str. pyramidale*, проходить інші шари у напрямку до *str. radiatum*, де вони розповсюджуються у зону синапсування з нейронами поля CA1 і поля CA2. Такі колатералі названо на честь угорського нейропатолога K. Schaffer.

Загалом, пірамідні нейрони поля CA3 віддають зворотні, або рекурентні проекції на аналогічні нейрони[3] та інтернейрони поля, відсилають проекції у поле CA1 *(колатералі Шафера)* і зубчасту звивину, у контрлатеральне поле CA3 і CA1[4], а також у бічну частину перегородкового комплексу[5] *(M. P. Witter, 2007 a)*.

Основний аксональний стовбур у пересічного пірамідного нейрона поля CA3 щура відходить від базальної поверхні соми, у деяких випадках — від проксимальної частини одного з базальних дендритів *(N. Ishizuka та співавт., 1990[6])*. Початковий сегмент аксона спрямований до торочки гіпокампа *(fimbria hippocampi)*, він розташовується у *ділянці alveus* і/або у *str. oriens*, його середній діаметр — ~2.6 мкм у проксимальній частині і ~1.3 мкм — у дистальній; іноді на його поверхні виявляють поодинокі шипики, не частіше спостерігають і його поодинокі варикозитати *(Ibid.)*. Ця частина аксона віддає кілька[7] тонких[8] колатералей *(Ibid.)*. Довжина основного стовбура аксона у межах зрізів, товщиною 400 мкм — 280–1,670 мкм *(Ibid.)*. Пірамідні нейрони поля

---

[1] Див. том I, с. 47.

[2] Через $G_{q/11}$ активує фосфоліпаза-C/інозитол-3-фосфатний шлях трансдукції; *https://en.wikipedia.org/wiki/Gq_alpha_subunit.*

[3] Асоціативні проекції; складають до 30–70 % усіх еферентних синапсів аксональної системи пересічного пірамідного нейрона CA3 *(C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на X. G. Li та співавт., 1994)*. У межах органотипового зрізу один пірамідний нейрон поля формує 14–19 синапсів з розташованим поряд нейроном схожого фенотипу *(P. Pavlidis, D. V. Madison, 1999)*. Ймовірність існування синапсу між двома довільно обраними пірамідними нейронами поля CA3 мурчака складає 0.02–0.03 *(C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на R. Miles, R. K. S. Wong, 1986);* аналогічний показник для грушоподібної кори у гризунів складає 0.002–0.01, у межах різних шарів кори великого мозку — 0.1–0.3 *(C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на A. Hagiwara та співавт., 2012 та на ряд інших праць)*. Показник більший для пірамідних нейронів кори великого мозку та інтернейронів, що генерують швидкі спайки *(fast-spiking interneurons)* — 0.2–0.7; така топологічна особливість, на думку авторів, убезпечує від надмірної міжнейронної синхронізації, стабілізує мережеву активність і сприяє розрізненому кодуванню інформації *(sparse coding; Ibid.)*.

[4] Охоплюють пірамідні нейрони та інтернейрони поля CA3 та CA1, ймовірно, володіють видовими особливостями *(оглянуто M. P. Witter, 2007 a)*.

[5] Йдеться про проекції гіпокампа щура. Проекції пірамідних нейронів у вигляді прямих аксональних стовбурів *(від них трохи раніше відходять колатералі Шафера),* що прямують у торочку гіпокампа *(fimbria hippocampi),* далі — у передспайкову частину склепіння. Ці проекції двобічні, переходять у протилежну півкулю через так звану вентральну спайку гіпокампа *(англ. — ventral hippocampal commissure; одна із частин довгої міжсклепінної спайки, стосовно цієї структури у приматів — див. S. Demeter та співавт., 1985),* топографічно організовані: дорзальна *(перегородкова)* частина гіпокампа *(поля CA3 на поздовжньому зрізі)* проектується у дорзальну частину *nc. septalis lateralis,* вентральніше *(ближчі до скроневого полюса)* розташовані ділянки — у вентральніші частини ядра; на поперечному зрізі гіпокампа — проксимальніші щодо зубчастої звивини пірамідні нейрони проектуються медіальніше у *nc. septalis lateralis,* дистальніші — латеральніше *(оглянуто M. P. Witter, 2007 a).* Більше 75 % пірамідних нейронів поля CA3 проектуються у CA1 і *nc. septalis lateralis* одночасно; один пірамідний нейрон поля може одночасно віддавати двобічні проекції у поля CA3, CA1 й у *nc. septalis lateralis.* ГАМК-ергічні нейрони поля CA3 проектуються у медіальну частину перегородкового комплексу *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на K. Toth, T. F. Freund 1992)*.

[6] Спостереження виконано на щурах, віком 1–2 міс.

[7] Загалом від кожного аксона відходить 3–8 колатералей.

[8] Діаметром ~0.9 мкм у товщі *alveus.*

СА3, розташовані ближче до зубчастої звивини, володіють однією колатераллю значної товщини[1], яка повертає у протилежному напрямку, пенетрує *str. pyramidale* і *str. lucidum*, розташовується у проекційній зоні *str. radiatum (але не у str. moleculare et substr. lacunosum)*. Це і є колатераль Шафера *(Ibid.)*. У середній третині поля СА3 *(підполе СА3b)* шаферівські колатералі виявляють рідко, у підполі СА3а — взагалі не виявляють *(Ibid.)*.

Менші за діаметром колатералі[2] досить інтенсивно біфуркують: у зрізі товщиною 400 мкм виявляють 14–41 їхніх гілок *(Ibid.)*. Аксональні колатералі пірамідних нейронів підполя СА3с виявляють як у *str. oriens*[3], так і у *str. radiatum*[4], деякі колатералі входять у ворота зубчастої звивини, у поліморфний її шар, однак не у гранулярний чи молекулярний *(Ibid.)*. Аксональні колатералі нейронів підполя СА3b і СА3а виявляють у *str. oriens* і *str. radiatum*, вони досить поширені[5], у дистальніших щодо зубчастої звивини відділах зростає частка елементів аксонального сплетення *str. oriens*[6] *(Ibid.)*. Колатералі аксонів пірамідних нейронів підполя СА3а досягають в основному поля СА1, кількість таких колатералей від аксонів підполя СА3с — мала[7] *(Ibid.)*. Сумарна довжина усіх аксональних колатералей одного пірамідного нейрона поля СА3, візуалізованих у межах одного зрізу — ~2,7–12,5 мм. Середня кількість варикозитатів на 100 мкм довжини колатералі — ~14[8] *(Ibid.)*. Ширина смуги розповсюдження терміналей аксонів пірамідних нейронів поля СА3 вздовж перегородково-скроневої осі, за цими даними, перевищує 0.5–1 мм[9].

За даними X.-G. Li та співавторів *(1994)*, аксональні колатералі одного пірамідного нейрона поля СА3 щура найінтенсивніше біфуркують у полі СА1, охоплюючи присутністю приблизно 2/3 основної осі гіпокампа[10]; сумарна довжина аксональних колатералей аксона одного нейрона у товщі поля СА3 менша, ніж колатералей у межах поля СА1. Цікаво, що аксональні стовбури вздовж основної осі гіпокампа часто згруповані у вузьких смугах мозкової речовини[11]. Більшість зворотних колатералей[12] не виходить за межі підполя, у якому розташована сома нейрона. Аксональні терміналі нейронів підполя СА3а закінчуються переважно на базальних дендритах нейронів поля СА1 і СА3, нейрони підполя СА3с синапсують переважно з апікальними дендритами нейронів поля СА1 і СА3. Специфічний фенотип нейронів перехідної зони між полем СА3 і ворітьми зубчастої звивини володіє горизонтальними дендритами з численними тернистими розростаннями і проектується у поле СА3 і СА1. Усі нейрони поля СА3 відсилають колатералі у ворітну зону, особливо нейрони підполя СА3с[13]. Загальна довжина аксональних стовбурів і терміналей одного пірамідного нейрона поля СА3, за підрахунками авторів[14], складає 15–30 см. Пресинаптичні структури таких нейронів — в основному варикозитатного типу; за середньої відстані між пресинаптичними варикозитатами 4.7 мкм один

---

[1] "*... one collateral that was nearly as thick...*"; взагалі, систематичне дослідження колатералей цієї частини аксона не проводили через обмеження роздільної здатності ока за умов світлової мікроскопії *(Ibid.)*.

[2] 0.1–0.3 мкм.

[3] Розповсюджуються недалеко від тіла клітини.

[4] Відгалуження колатералей Шафера.

[5] Досягають воріт зубчастої звивини, а також поля СА2 і СА1.

[6] Близько 61 % аксональних колатералей виходять за межі поперечних зрізів товщиною 400 мкм, колатералі аксонів пірамідних нейронів проксимальної і дистальної частини поля СА3 виходять за межі зрізу переважно у перегородковому *(ростральному)* напрямку, такі самі колатералі у дистальній частині поля виходять за межі зрізу у скроневому напрямку, у середній частині поля — однаково в обох напрямках *(Ibid.)*.

[7] Пірамідні нейрони проксимальніших стосовно зубчастої звивини ділянок поля мають тенденцію до проектування у товщі більш поверхневих відділів *str. radiatum* дистальніших ділянок поля СА1. Пірамідні нейрони, розташовані у дистальніших частинах поля СА3, проектуються у складі глибших відділів *str. radiatum*, а також у складі *str. oriens* у проксимальніші ділянки поля СА1.

[8] Тобто один варикозитат припадає на кожні ~7 мкм *(за даними X. G. Li та співавт., 1994 — 4.7 мкм);* приміром, для клітини з сумарною довжиною 12,5 мм і кількістю колатералей — 39 цей показник становитиме 2331 *(N. Ishizuka та співавт., 1990)*.

[9] У перегородковій частині гіпокампа інтенсивність проектування зміщена у бік проксимальних відділів поля СА1, у скроневій — у бік дистальних відділів поля СА1. Нейрони, розташовані у проксимальних щодо зубчастої звивини частинах поля СА3, інтенсивніше проектуються у перегородковому напрямку, нейрони дистальніших ділянок поля — у скроневому. Нейрони проксимальних відділів поля СА3 віддають невелику кількість *(relatively meager)* асоціативних проекцій, переважно резидентних. При цьому нейрони цієї ділянки отримують асоціативні проекції від інших відділів поля СА3. Розподіл і просторова специфіка проектування асоціативних волокон від серединних і дистальних щодо зубчастої звивини відділів поля у межах поперечного зрізу нагадують виявлені для проекцій нейронів поля СА3 у поле СА1, причому у скроневому напрямку зростає інтенсивність проекцій у дистальні відділи поля СА1 і проксимальні відділи поля СА3, у перегородковому — навпаки, у проксимальні відділи поля СА1 і дистальні відділи поля СА3 *(N. Ishizuka та співавт., 1990)*.

[10] Найімовірніше, автори під терміном "*longitudinal axis of the hippocampus*" мають на увазі саме перегородково-скроневу вісь.

[11] Товщиною 200–800 мкм.

[12] Тут йдеться про рекурентні колатералі у сенсі таких, котрі проектуються на нейрони поля СА3.

[13] Пірамідні нейрони такої локалізації у дорзальній *(перегородковій)* частині гіпокампа відсилають колатералі у внутрішню третину молекулярного шару зубчастої звивини, вентральної частини гіпокампа — як у внутрішню третину молекулярного шару зубчастої звивини, так і у ворітну зону й у поле СА3 і СА1 *(деякі волокна пенетрують підставку; X. G. Li та співавт., 1994)*.

[14] Обмеження підрахунку — товщина зрізу і можливість реконструкції у межах кількох зрізів *(X. G. Li та співавт., 1994)*.

пірамідний нейрон CA3 може формувати 30 000–60 000 синапсів з нейронами іпсилатерального гіпокампа, які на цій підставі можуть бути поєднані у певні просторові групи, виходячи з особливостей розташування аксональних колатералей аксонів пірамідних нейронів поля CA3. Враховуючи, що співвідношення кількості колатералей аксонів розглядуваних пірамідних нейронів у товщі поля CA1 і у товщі поля CA3 варіює від 1 : 3 до 3 : 1[1], а також зважаючи на значне поширення цих колатералей уздовж септотемпоральної осі і загальну кількість пірамідних нейронів поля CA1 щура у 240 тис.[2], аксональна система одного пірамідного нейрона поля CA3 у межах поперечного зрізу товщиною 100 мкм[3] формує 200–1600 синапсів з пірамідними нейронами поля CA1. Якщо усі вони сягають різних нейронів CA1, охопленими проекціями пірамідних нейронів поля CA3 слід вважати 8–66 % усіх нейронів CA1 у межах зрізу вказаної товщини. Аналогічні розрахунки, виконані щодо зворотних проекцій[4] у межах одного зрізу, свідчать, що впливами одного пірамідного нейрона поля CA3 охоплено 30–100 % резидентних нейронів *(X. G. Li та співавт., 1994)*.

За даними L. Wittner та співавторів *(2007)*, сукупна довжина усіх колатералей аксона пірамідного нейрона поля CA3 щура перевищує 0.5 м, найбільша віддаленість терміналі від соми — 22 мм[5], кількість біфуркацій — 360, сукупна кількість синаптичних бутонів *(в основному варикозитатів)* — ~40 тис., середня відстань між ними вздовж аксональної терміналі — 5.5 ± 4.3 мкм. Більшість *(70 %)* аксональних колатералей виявляють у полі CA1[6], 27.6 % — у полі CA3[7], решта *(2.4 %)* — у зубчастій звивині[8]; у товщі поля CA3 56.0 % терміналей локалізується у *str. radiatum*, 28.8 % — у *str. oriens*, серед волокон, спрямованих у поле CA1 10.7 % розташовано у *str. moleculare et substr. lacunosum* і лише 4.5 % перетинає *str. pyramidale*. У полі CA1 94.2 % колатералей виявляють у *str. radiatum*, 3.0 % — у *str. oriens*, 0.4 % — у *str. moleculare et substr. lacunosum*, 2.4 % — у *str. pyramidale*. Загалом, аксональна система пересічного пірамідного нейрона поля CA3е дерево охоплює більш ніж 2/3 перегородково-скроневої осі гіпокампа, причому за цими результатами терміналі розподілені рівновипадково.

D. Ropireddy та співавтори *(2011)* за допомогою оригінальної методики цифрової обробки зображень мічених прижиттєво біоцитином аксональних систем поглибили уявлення щодо морфометричних та якісних характеристик аксональної системи пірамідних нейронів підполя CA3b, CA3c[9] і CA3pv[10]. Загальна довжина гілок однієї аксональної системи за цими даними варіює від 20 см *(CA3b) до 50 см (CA3c)*, максимальне число біфуркацій виявляли на відстані[11] 1 мм *(CA3b, CA3pv)* або 2 мм від соми. Аксон нейрона підполя CA3b формував втричі більше колатератей у товщі поля CA3, ніж у межах поля CA1, причому по ~40 % загальної довжини елементів аксональної системи знаходять у товщі *str. oriens* і *str. radiatum,* по ~10 % — у *str. moleculare/substr. lacunosum* і *str. pyramidale*. Аксони нейронів підполя CA3c, навпаки, вдвічі більше колатералей відсилають у поле CA1, ніж у поле CA3, причому ~70 % загальної довжини елементів аксональної системи припадає на *str. radiatum,* по ~10 % — на *str. moleculare/substr. lacunosum, str. pyramidale* і *str. oriens.* Аксональна система нейрона підполя CA3pv перебуває у проміжному положенні між обома попередніми *(Ibid.)*.

За даними R. Scorcioni та співавторів *(2005)*, загальна довжина елементів аксональної системи нейрона поля CA3 щура складає ~20 см[12], максимальна пряма, евклідова відстань[13] від соми до пресинаптичної терміналі — ~5 мм, найбільша довжина односпрямованої траєкторії від соми до пресинаптичної терміналі[14] —

---

[1] Залежить від розташування пірамідного нейрона поля CA3 відносно воріт зубчастої звивини.

[2] Тобто у зрізі товщиною у 100 мкм — ~2400 нейронів, приймаючи довжину гіпокампа уздовж септотемпоральної осі щура — 1 см *(X. G. Li та співавт., 1994)*.

[3] Загальна довжина аксональних стовбурів і терміналей одного пірамідного нейрона CA3 межах такого зрізу — 1–8 мм *(X. G. Li та співавт., 1994)*.

[4] Йдеться про проекції у межах поля CA3.

[5] Найпроксимальніші — 0,13 мм від соми, найдистальніші — 21 мм.

[6] Причому більшою мірою — у скроневому напрямку.

[7] Ці зворотні колатералі розташовані в основному ближче до перегородкового полюса гіпокампа, ніж сома нейрона.

[8] Розподілені симетрично щодо соми вздовж перегородково-скроневої осі.

[9] Обидва поля — перегородкової частини гіпокампа щура.

[10] PV — *posterior/ventral area*; згідно з матеріалами праці, ця ділянка найбільшою мірою відповідає підполю CAa; ділянку досліджували у скроневій частині гіпокампа щура.

[11] Йдеться про пряму відстань у тривимірному просторі *(euclidean distance)*, а не стовбурову відстань від соми до зазначеного місця.

[12] Для клітин-зерен — ~9 мм, для пірамідних нейронів поля CA1 — ~51–113 мм, поля CA2 — 423 мм, ентірінальної кори — 161 мм, підставки — 62 мм щура *(R. Scorcioni та співавт., 2005),* для деяких інтернейронів підполя CA3b щура — ~22–25 мм *(G. A. Ascoli та співавт., 2009),* для пірамідного нейрона зорової кори кішки — ~110 мм, пірамідного нейрона префронтальної зони кори великого мозку мавпи — ~35 мм *(D. Ropireddy та співавт., 2011 з посиланням на ряд першоджерел)*.

[13] Англ. — *euclidean distance*.

[14] Англ. — *maximal path distance*.

~7.7 мм, загальна кількість біфуркацій — 391, максимальний біфуркаційний ранг терміналі[1] — 33, середня довжина стовбура між двома послідовними біфуркаціями[2] — ~0,26 мм.

Зазначимо, що аксональні терміналі пірамідних нейронів поля CA3 синапсують[3] також з дендритами нешипикових речовина-P-позитивних інтернейронів[4] ворітної зони зубчастої звивини й усіх шарів поля CA3 і CA1 *(L. Wittner та співавт., 2006)*. Більшість *(87.5 %)* аксонів у межах зрізу товщиною 70 мкм формують поодинокі синапси з такими нейронами, описана можливість формування до 6-ти синапсів одним аксональним волокном з одним інтернейроном. Синапси з шипиковими mGluR-1α-позитивними інтернейронами виявляють переважно у ворітній зоні *(Ibid.)*.

Колатералі аксонів пірамідних нейронів поля CA3, у тому числі колатералі Шафера — немієлінізовані, ПД генерується на відстані ~30–40 мкм від тіла[5] *(C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на J. P. Meeks, S. Mennerick, 2007)*, швидкість розповсюдження ПД по зворотних колатералях — 0.2–0.4 м/с[6]; натрієві канали, характерні для цих колатералей, — імовірно, Nav1.2 and Nav1.6[7], калієві[8] — Kv1.1, Kv1.2, Kv1.4, канали I_D-подібного струму[9], M-канали *(Kv7/KCNQ)*, канали I_h-струму[10].

Пірамідні нейрони поля CA3, розташовані у ворітній зоні зубчастої звивини, практично не віддають зворотні, або рекурентні проекції[11]; чим далі у напрямку поля CA2 розташовані нейрони, тим більше рекурентних колатералей вони віддають; ширина розповсюдження рекурентних колатералей уздовж основної осі гіпокампа — кілька сотень мікрометрів *(M. P. Witter, 2007 a, з посиланням на X.-G. Li та співавт., 1994)*. Рекурентні колатералі[12] володіють численними варикозитатами овоїдної форми, діаметром ~0.4 мкм, розташованими на відстані 2–5 мкм одна від одної по всій довжині[13]; варикозитати володіють здебільшого однією активною пресинаптичною зоною, наповнені синаптичними везикулами діаметром 20–40 нм у кількості до 800 одиниць[14]; легковивільнюваний пул[15] одного варикозитату містить 1–15 везикул, позитивних щодо VGLUT1 і VGLUT2, тобто глутаматвмісних *(Ibid.)*. Пресинаптичні терміналі зворотних колатералей експресують кальцієві канали Cav2.1, Cav2.2, Cav2.3[16], котрі у випадку збудження забезпечують вхід йонів кальцію, необхідних для вивільнення медіатору *(Ibid.)*. Ці ж терміналі експресують метаботропний рецептор mGluR7[17], каїнатний рецептор GluK1[18], NMDA[19] *(Ibid.)*. Постсинаптичні поверхні 30 % синапсів зворотних колатералей не експресують AMPA-рецептори, причому більшість постсинаптичних поверхнонь інтернейронів — експресують AMPA[20]; у молодих тварин усі постсинаптичні поверхні містять NMDA; цей вид глутаматних рецепторів рідше експресується на постсинаптичних поверхнях інтернейронів і не експресується на синаптичних поверхнях парвальбумінпозитивних інтернейронів[21] *(Ibid.)*. Зворотні терміналі синапсують у більшості випадків з шипиками пірамідних нейронів поля CA3 і дендритними стовбурами резидентних гальмівних інтернейронів *(Ibid.)*. У прижиттєвих зрізах гіпокампа одна пірамідна клітина поля CA3 активує 2–3 % загальної розрахункової кількості її постсинаптичних нейронів,

---

[1] Максимальна кількість біфуркацій вздовж однієї вибраної односпрямованої траєкторії від соми до пресинаптичної терміналі.

[2] Ймовірно, ідеться про стовбурову, або *"траєкторну"* довжину, тобто довжину скривленого відрізка; різниця між прямою *(евклідовою)* та *"траєкторною"* відстанню суттєва, для деяких інтернейронів співвідношення прямої і *"траєкторної"* відстані складає 0.84 ± 0.04 мкм *(G. A. Ascoli та співавт., 2009)*.

[3] 7.16 % усіх пресинаптичних бутонів.

[4] Найімовірніше — ГАМК-ергічні.

[5] У цих ділянках — максимальна щільність розташування потенціалзалежних натрієвих каналів.

[6] Ibid., з посиланням на: J. P. Meeks, S. Mennerick, 2007; A. F. Soleng та співавт., 2003 b.

[7] Ibid., з посиланням на: M. Royeck та співавт., 2008; D. Debanne та співавт., 2011.

[8] Ibid., з посиланням на: A. Lorincz, Z. Nusser, 2008; C. Saviane та співавт., 2003; A. F. Soleng та співавт., 2003 a; K. Vervaeke та співавт., 2006.

[9] "*Slowly inactivating 4-aminopyridine (4-AP)-sensitive potassium current" (R. L. Wu, M. E. Barish, 1999)*.

[10] Змішаний катіонний вхідний струм, що активується на тлі гіперполяризації мембрани *(A.F. Soleng та співавт., 2003 a)*.

[11] Йдеться про колатералі, котрі іннервують поле CA3.

[12] Діаметр — ~0.2 мкм.

[13] C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на: A. Sik та співавт., 1993; X. G. Li та співавт., 1994; L. Wittner, R. Miles, 2007.

[14] В середньому — 150–270 везикул.

[15] Англ. — *readily releasable pool*; у даному випадку — ділянка пресинаптичного варикозитату, у межах 5 нм від мембрани активної зони; див. вище.

[16] C. Le Duigou та співавт., 2014, з посиланням на N. Holderith та співавт., 2012.

[17] Виявлено лише для тих терміналей, котрі синапсують з інтернейронами, але не з пірамідними нейронами поля CA3.

[18] У даному випадку — пригнічує вивільнення медіатору.

[19] Полегшує вивільнення медіатору хоча б у деяких терміналях.

[20] AMPA-рецептори на постсинаптичних поверхнях інтернейронів не містять субодиницю GluR2, отже, володіють швидшою кінетикою, проникністю для іонів кальцію, блокуються ендонейрональними поліамінами *(Ibid.)*.

[21] Котрі продукують швидкі спайки і є, ймовірно, ГАМК-ергічними *(Ibid., з посиланням на G. Nyiri та співавт., 2003 та на ряд інших праць)*.

в органотипових зрізах — 30–60 %, причому величина реєстрованих постсинаптичних подій варіює у межах 20–50 % *(Ibid.)*. У деяких випадках збудження, що передається однією пірамідною клітиною поля CA3 на іншу, достатнє для активації останньої[1], щодо резидентних інтернейронів такий варіант зворотного синаптичного впливу пірамідних нейронів поля CA3 більш імовірний *(Ibid.)*. Для синапсів рекурентних колатералей виявлено короткотривалу пластичність[2], яка проявляється як кальційзалежним підвищенням вивільнення медіатору[3], так і зменшенням його продукції терміналлю через виснаження легковивільнюваного пулу везикул[4]; тривалу потенціацію[5] спостерігають не для всіх синапсів між пірамідними нейронами поля CA3, припускають її залежність від NMDA- та AMPA-залежної трансдукції *(Ibid.)*.

домашнє господарство

Крім пірамідних нейронів, у товщі CA3 виявляють численну популяцію інтернейронів різних морфофункціональних видів *(T. F. Freund, G. Buzsaki, 1996)*. Наприклад, поблизу пірамідного шару поля CA3 щура, у *str. lucidum* виявляють шипуваті біполярні інтернейрони, розташовані впоперек до осі пірамідних нейронів *(E. Soriano, M. Frotscher, 1993)*. Їхні дендрити, ймовірно, розташовані виключно у *str. lucidum*, паралельно до мохоподібних волокон, володіють численними шипиками, але не тернистими розростаннями. Медіаторний фенотип цих нейронів, ймовірно, глутаматергічний; вони отримують численні аференти, ймовірно, від мохоподібних волокон: довгі шипики формують синапси з так званими мимохідними бутонами[6], великі пресинаптичні бутони мохоподібних волокон[7] синапсують безпосередньо з дендритними стовбурами і сомою. Зазначені нейрони відносять до популяції так званих горизонтальних інтернейронів *str. oriens (оглянуто G. Maccaferri, 2005)*[8], у складі якої виокремлюють щонайменше 8 груп клітин: **1)** інтернейрони, проекції яких спрямовані у *str. moleculare et substr. lacunosum*[9]; **2)** інтернейрони, що проектуються у *str. oriens* і *str. radiatum*[10]; **3)** так звані *"тришарові"* інтернейрони, котрі проектуються у *str. oriens*, *str. radiatum* і *str. pyramidale*; **4)** *"локальні"* інтернейрони, що проектуються у межах *str. oriens*; **5)** інтернейрони *str. oriens* поля CA1, які проектуються у поле CA3; **6)** горизонтальні корзинчасті інтернейрони, котрі іннервують *str. pyramidale*; **7)** горизонтальні *"аксо-аксональні"* нейрони, що формують синапси з початковими сегментами аксонів пірамідних нейронів на межі *str. oriens* і *str. pyramidale*; **8)** гіпокампально-перегородкові проекційні нейрони, котрі іннервують позагіпокампальні структури і ГАМК-ергічні клітини гіпокампа *(Ibid.)*. Частка інтернейронів 3–8-ї груп у шарах їхнього залягання низька, на даний час не квантифікована *(Ibid.)*. Основними аферентами горизонтальних інтернейронів є збуджувальні глутаматергічні рекурентні колатералі аксонів пірамідних нейронів поля CA1 чи CA3, що, однак, не означає їхню роль у якості простих зворотних гальмівників; фізіологія цих клітин і сума мережевих зв'язків свідчить про складний характер їхнього зворотного впливу на пірамідні нейрони. Ймовірність існування синапсів між пірамідними нейронами поля CA1 і горизонтальними інтернейронами *str. oriens*[11] складає ~0,3 *(Ibid., з посиланням на A. B. Ali, A. M. Thomson, 1998)*. Горизонтальні інтернейрони експресують AMPA-, NMDA- і каїнатні рецептори глутамату, метаботропні рецептори глутамату[12]. Горизонтальні інтернейрони отримують ГАМК-ергічні входи передусім від IS-III-інтернейронів[13], ці гальмівні впливи модулюються mGluR4, mGluR7, mGluR8, розташованими на поверхні ГАМК-ергічних пресинаптичних терміналей. Збудливість горизонтальних інтернейронів *str. oriens* визначається, окрім іншого, наявністю трьох видів калієвих струмів, у тому числі кальційзалежних, відіграє важливу роль у формуванні мережевої активності гіпокампа, зокрема, θ- і γ-ритму, а також на тлі епілептичного процесу *(Ibid.)*.

G. A. Ascoli та співавтори *(2009)* подають детальні цитометричні й електрофізіологічні характеристики двох видів інтернейронів *str. radiatum* і у *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA3 щура, підкреслюючи

[1] Явище "*spike-to-spike transmission*".

[2] Часові відрізки від мілісекунд до секунд.

[3] Максимум — на 20–70-й мілісекунді, зникнення — на 500-й.

[4] Триває кілька секунд.

[5] Від кількох хвилин до кількох годин.

[6] *"En passant synapses."*

[7] *"Giant mossy fiber boutons."*

[8] Найімовірніше — ГАМК-ергічні.

[9] Частка цих інтернейронів у *str. oriens,* за різними даними, складає від 30 % до 100 %.

[10] Частка цих інтернейронів у *str. oriens,* за різними даними, складає 25–45 %.

[11] Йдеться про інтернейрони групи 2 і групи 6.

[12] mGluR1α; соматостатинпозитивні інтернейрони, а також нейрони групи 1.

[13] "*Interneurone specific type III*", експресують VIP *(vasoactive intestinal polypeptide)*.

їхню роль у локальному прямому *("feedforward")* і бічному *(латеральному)* гальмуванні. Відомо, що інтернейрони *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA3 щура отримують, окрім перфорантних, входи від двох відмінних груп мохоподібних волокон — від супрапірамідної частини зубчастої звивини[1] і від мохоподібних волокон, розташованих у *str. lucidum*[2] *(K. E. Cosgrove та співавт., 2010)*.

Холецистокінінпозитивні ГАМК-ергічні нейрони *str. radiatum* і *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA3 щура експресують високий рівень канабіноїдного рецептора CB_1, пригнічують активність пірамідних нейронів, ймовірно, беруть участь у реалізації впливу ендоканабіноїдів на формування енграм просторової й епізодичної пам'яті *(оглянуто B. Lasztoczi та співавт., 2011)*. Окремі холецистокінінпозитивні інтернейрони синапсують з різними групами (доменами) пірамідних нейронів, чим нагадують парвальбумінпозитивні інтернейрони *(Ibid.)*. Загалом, група холецистокінінпозитивних інтернейронів поля CA3 — гетерогенна, бере участь у генеруванні швидких мережевих осциляцій, у механізмах запам'ятовування. Описують кілька видів таких інтернейронів поля CA3. **1.** Корзинчасті холецистокінінпозитивні інтернейрони, тіла котрих розташовані у серединній чи проксимальній частині *str. radiatum*, інколи на межі або й повністю у *str. lucidum*; дендрити залягають в усіх шарах гіпокампа; аксони поширюються через *str. radiatum* і *str. lucidum* у *str. pyramidale* і в проксимальну зону *str. oriens*, іннервують в основному сому і проксимальні відділи дендритів пірамідних нейронів[3]. **2.** Інтернейрони підполя CA3a/b з мультиполярною сомою, які, ймовірно, забезпечують зворотне гальмування, синапсуючи з дистальними сегментами дендритів пірамідних нейронів. Дентридне дерево цих нейронів — розгалужене, залягає більшою мірою у *str. radiatum*, меншою — у *str. lucidum*, *str. pyramidale* й *str. oriens*, отримує рекурентні колатералі від аксонів пірамідних нейронів. Гілки й терміналі аксонів локалізовані здебільшого у *str. moleculare et substr. lacunosum* поля CA3[4]. **3.** Інтернейрони, що іннервують *"дендритний шар"* поля CA3[5], експресують холецистокінін, CB_1 *(аксон)*, кальбіндин[6] і NK_1R[7], mGluR1α[8], VGLUT3[9], PPTB[10]. Сома — великого розміру, мультиполярна, розташована у *str. radiatum* або у *str. moleculare et substr. lacunosum*, поблизу границі між ними. Дендрити варикозні, рідко біфуркують, охоплюють усі шари гіпокампа, ~65 % дендритної системи розташовано у *str. radiatum*, ~30 % — у *str. moleculare et substr. lacunosum*. Аксональний стовбур відходить від найтовстішого на відстані ~20 мкм від соми, формує 2 домени галуження: у товщі *str. radiatum*, меншою мірою — *str. moleculare et substr. lacunosum*[11] поля CA3[12], віддаючи відгалуження у *str. lucidum*; у товщі *str. moleculare* зубчастої звивини[13]. **4.** Холецистокінінпозитивні інтернейрони, що експресують фактор транскрипції COUP-TFII[14] *(Ibid.)*.

---

[1] За словами авторів, синапсують з дорзальними дендритами інтернейронів; суттєво потенціюють відповіді інтернейронів на стимуляцію перфорантних волокон.

[2] За словами авторів, синапсують з вентральними дендритами інтернейронів.

[3] Два з трьох морфологічних підтипів холецистокінінпозитивних корзинчастих інтернейронів експресують VGLUT3 або VIP, однак у цитованій роботі авторам вдалось виявити лише VGLUT3-позитивні нейрони цього фенотипу, які коекспресували мембраноасоційовані форми mGluR1α і NK_1R.

[4] Жоден з двох описаних нейронів цього виду не експресував mGluR1α; обидва експресували холецистокінін, CB_1R і NK_1R, аксони не експресували VGLUT3, що, зважаючи на дані з інших джерел, загалом дозволяє класифікувати ці клітини як холецистокінінпозитивні, асоційовані з перфорантним шляхом інтернейрони *(Ibid.)*.

[5] Йдеться про *str. radiatum*, де локалізовано дендритні стовбури й гілки пірамідних нейронів.

[6] Експресію виявлено у дендриті одного з трьох ідентифікованих нейронів.

[7] Експресію виявлено у дендритах двох із трьох ідентифікованих нейронів.

[8] Експресію виявлено у дендриті одного з трьох ідентифікованих нейронів.

[9] Експресію виявлено в аксонах двох із трьох ідентифікованих нейронів.

[10] *Prepro-tachykinin B*; експресію виявлено у сомі одного з трьох ідентифікованих нейронів.

[11] На межі зі *str. radiatum*.

[12] У одного з трьох ідентифікованих нейронів розглядуваного підтипу *(Fig. 5, p. 18083)* на *str. moleculare et substr. lacunosum* припадає візуально більше число галузок аксональної системи, на *str. radiatum* — найменше, причому вони зосереджені поблизу межі зі *str. moleculare et substr. lacunosum*. Найбільше число гілок зосереджено у *str. moleculare* зубчастої звивини.

[13] У середній третині або у зоні поблизу границі з *str. moleculare et substr. lacunosum*.

[14] У цитованій роботі B. Lasztoczi та співавторів *(2011)* три з десяти досліджених холецистокінінпозитивних інтернейронів експресували COUP-TFII, розташовуючись у полі CA3/CA2, причому експресія у двох нейронів була значимою, ядерною, у третього — слабкою. У двох зазначених інтернейронів визначали коекспресію кальбіндину *(дендрити),* CB_1R і mGluR1α *(відповідно, аксон і дендрит нейрона, сома якого розташована у полі CA3)*. У інтернейрона, сома якого розташовувалася у *str. radiatum* поля CA3, експресію холецистокініну виявляли у дендритах, у іншого інтернейрона експресію виявляли у сомі, яку виявляли у str. radiatum поля CA2. Дендрити першого із зазначених нейронів містилися у *str. radiatum* і *str. lacunosum/substr. moleculare,* окремі відростки — в інших трьох шарах; дендритна система другого з досліджених нейронів містилася виключно у межах від *str. oriens до str. radiatum* поля CA2. Аксон інтернейрона поля CA3 іннервує нейрони у межах від *str. oriens* до *str. radiatum (особливо у проксимальній частині шару),* а також зернистий шар зубчастої звивини. При цьому синапси у *str. oriens* сформовані з дендритними стовбурами пірамідних нейронів *(преферентно)* та інтернейронів.

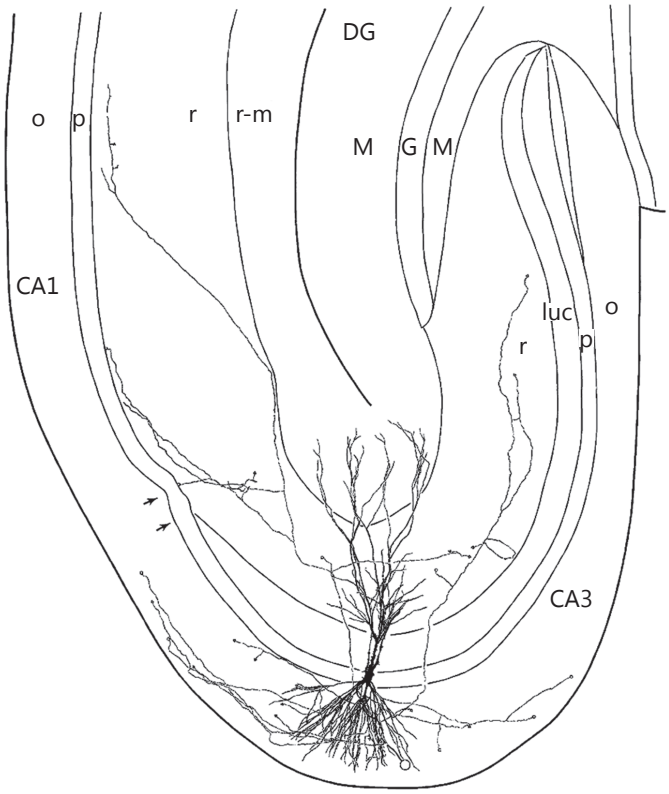


Рис. 34. Типовий пірамідний нейрон поля CA3 з колатераллю Шафера, котра, відгалужуючись від гілки, що іннервує проксимальну частину CA3 *(праворуч)*, потрапляє у CA1 *(ліворуч)*. N. Ishizuka та співавтори *(1990)*. Умовні позначення: DG — dentate gyrus; G — granule cell layer of the dentate gyrus; H — hilar region of the dentate gyrus; l-m — stratum lacunosum-moleculare; luc — stratum lucidum; M — molecular layer of the dentate gyrus; o — stratum oriens; p — pyramidal cell layer; r — stratum radiatum

Припускають *(Ibid.)*, що основна функція 1-го і 3-го видів холецистокінінпозитивних інтернейронів поля CA3 — участь у запам'ятовуванні і відтворенні просторової інформації, що пов'язано у тому числі з отриманням ними синапсів від рекурентних колатералей аксонів пірамідних нейронів CA3 *(str. radiatum)* і прямих енторінальних впливів від волокон перфорантного шляху *(str. moleculare et substr. lacunosum)*. Можливо, активність інтернейронів 3-го виду селективно пригнічується при отриманні нової просторової інформації[1], що зменшує гальмівний вплив цих інтернейронів на мережі поля CA3 і сприяє формуванню електрофізіологічних корелятів нової інформації[2], тобто її енграмуванню *(Ibid.)*. Інтернейрони обох зазначених видів розряджаються переважно у фазі збільшення потенціалу θ-хвилі[3], реєстрованої у полі CA1, тобто на тлі формування сукупності пірамідних нейронів, синхронне розрядження яких і є причиною збільшення польового потенціалу[4] *(Ibid.)*. Інтернейрони 2-го виду отримують збуджувальні входи від рекурентних колатералей аксонів пірамідних нейронів і розряджаються у фазі мінімуму θ-хвилі[5], на тлі максимальної активності θ-генеруючого ансамблю пірамідних нейронів *(Ibid.)*. Активність інтернейронів 2-го виду і окремих інтернейронів 4-го виду міцно асоційована у часі зі швидкими й повільними γ-осциляціями, реєстрованими у полі CA3 *(Ibid.)*. Активність інтернейронів 1-го і 3-го виду слабко корелює зі швидкими γ-осциляціями *(Ibid.)*. На тлі піку *"різкої хвилі"*[6] активність інтернейронів 1-го і 4-го виду в основному пригнічується, активність нейронів 2-го виду — збільшується, 3-го — різко збільшується, не змінюється або зменшується[7] *(Ibid.)*. Припускають також, що активність холецистокінінпозитивних інтернейронів може брати участь у перемиканнях загального мережевого стану мозку *(brain-state transitions)*, приміром, у механізмах переходу від повільнохвильової до θ-активності у гіпокампі *(Ibid.)*.

[1] Рух тварини по новій траєкторії.

[2] Приміром, довготривалої потенціації на рівні синапсів між рекурентними терміналями і пірамідними нейронами поля.

[3] *"On the ascending theta phase."*

[4] Що реєструють як фазу зростання у хвилі θ-ритму.

[5] *"Fire on theta troughs."*

[6] *"Sharp wave."*

[7] Кожен з трьох описаних варіантів поведінки виявлено лише для одного з трьох досліджених нейронів.

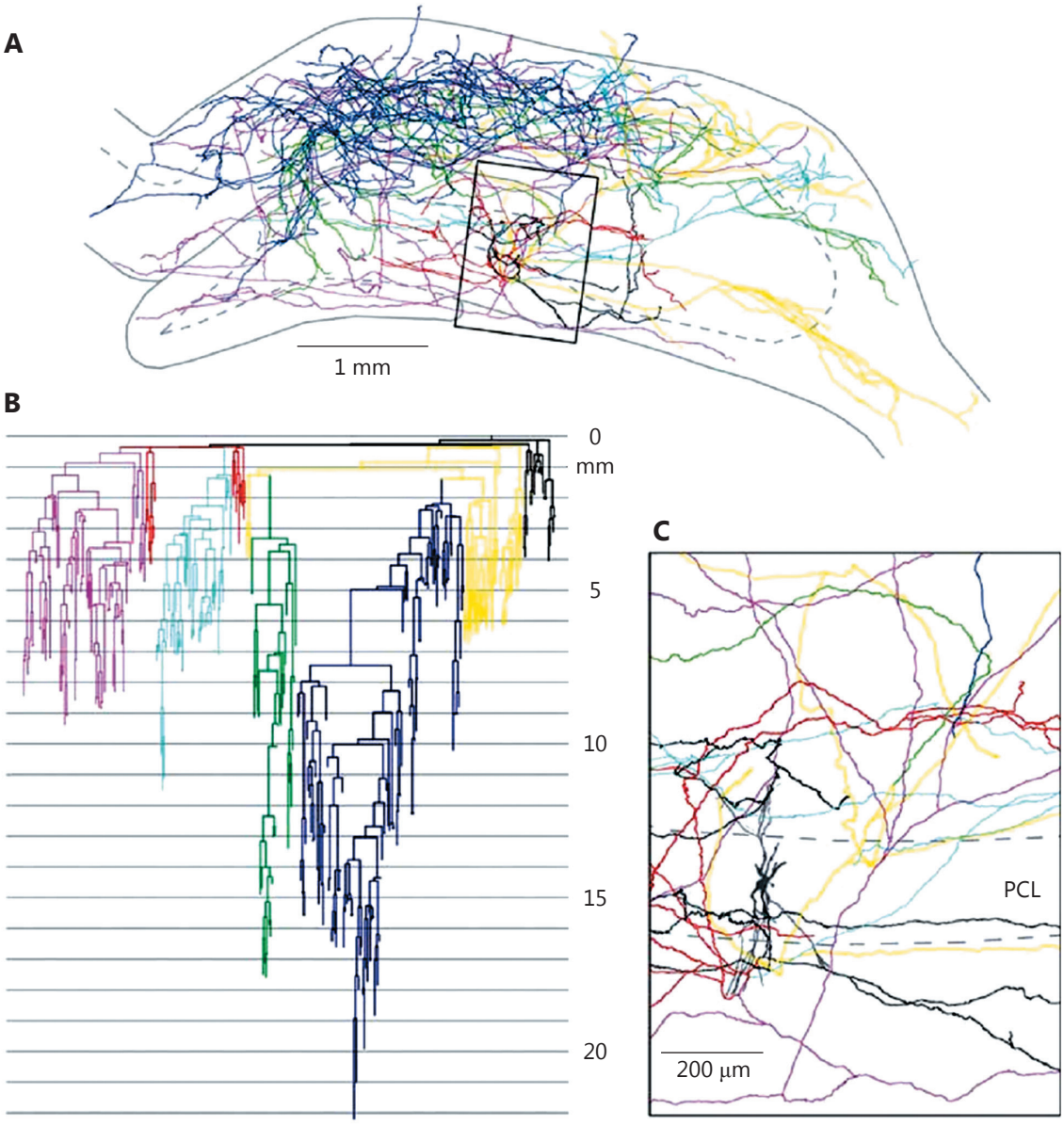


Рис. 35. Аксональна система пересічного пірамідного нейрона поля CA3 при малому (**A**) і потужнішому (**C**) збільшенні згідно з L. Wittner та співавторами *(2007)*. На підрисунку **B** зображено графологічну схему галуження аксона, котра колористично співвіднесена з підрисунками a і c. PCL — pyramidal cell layer

функції

У полі CA3[1] виявляють клітини місця — пірамідні нейрони, що активуються головним чином тоді, коли тварина перебуває у певному місці двовимірного середовища *(J. O'Keefe, J. Dostrovsky, 1971; E.I. Moser ma співавт., 2017);* серед клітин місця у полі CA3 присутні й клітини часу *(D. M. Salz ma співавт., 2016)*; нарешті, ~10 % нейронів поля CA3[2] відносять до клітин швидкості — вони володіють активністю, ступінь якої пози-

[1] І у полі CA1.

[2] І поля CA1.

тивно корелює з величиною швидкості лінійного руху тварини і зумовлюється в основному ідіотетичною інформацією *(E. Kropff та співавт., 2015; див. далі)*.

Значне поширення аксональних терміналей пірамідних нейронів поля CA3 вздовж перегородково-скроневої осі гіпокампа, наявність значної кількості рекурентних проекцій є підґрунтям для побудови численних топологічних моделей нейронної мережі у контексті пошуку кібернетично-алгоритмічного механізму функції цієї частини гіпокампа, передусім роздільного енграмування патернів просторової інформації та їх відтворення *(оглянуто C. Le Duigou та співавт., 2014; серед ранніх робіт — див. N. Tamamaki, Y. Nojyo, 1991)*. Вважають *(оглянуто C. Le Duigou та співавт., 2014)*, що зворотні збуджувальні впливи пірамідних нейронів поля CA3 є важливою умовою формування інтеріктальної епілептиформної мережевої активності CA3[1], *"різких хвиль"* і *"бриж"*[2], θ[3]- і γ[4]-ритму, а також відтворення інформації за ключовим спогадом чи стимулом *(cued recall)*[5]. Не менш важливо, що серед нейронів поля CA3 виявляють клітини місця[6] і клітини часу *(D. M. Salz та співавт., 2016)*.

---

[1] Яка свідчить також і про значну синхронізацію активності пірамідних нейронів.

[2] Англ. — *sharp waves*; специфічний для гіпокампальної формації і функціонально поєднаних структур вид мережевої активності, реєстрованої методом детекції польових потенціалів *(field potentials),* є прикладом найбільш синхронізованих осциляцій мережевої активності мозку, корелює у часі зі станом нерухомості чи повільнохвильового сну. Тривалість однієї *"різкої хвилі"* — 100–150 мс *(70–200 мс; https://www.slideshare.net/kkapil85/eeg-in-neurology-and-psychiatry);* зазвичай вона продовжується відрізком високочастотних осциляцій, котрі отримали назву *"бриж" (ripples; 140–200 Гц).* Генерування *"різких хвиль"* відбувається за участю нейронів поля CA3 і поля CA1, а також, імовірно, клітин-зерен зубчастої звивини *(https://en.wikipedia.org/wiki/Sharp_waves_and_ripples).* Загалом у процес синхронного розряджання під час *"різкої хвилі"* залучено 50–100 тис. нейронів *(Ibid., з посиланням на: Buzsáki G. (2006). Rhythms of the brain. New York: Oxford Univ. Press. pp. 344–349),* поєднаних найбільш функціонально продуктивними синапсами. Вважають, що популяційні спалахи активності пірамідних нейронів поля CA3 спричиняють збудження ГАМК-ергічних інтернейронів і пірамідних нейронів дендритного шару поля CA1, які, спряжені певним чином, дають початок реєстрованій *"різкій хвилі"* і високочастотній *"брижі" (G. Buzsaki та співавт., 1992; A. Ylinen та співавт., 1995; G. Buzsaki ma F. L. da Silva, 2012).* Синхронізована активність пірамідних нейронів поля CA1 поширюється на підставку, парагіпокампальну й енторінальну кору *(G. Buzsaki, F.L. da Silva, 2012).* Попри автономну організацію мережі генерування *"різких хвиль",* на їхні характеристики й, можливо, виникнення впливає нова кора великого мозку, передусім під час сну, коли спалахи нейронної активності у глибоких шарах соматосенсорної ділянки кори, що відповідають *"сонним веретенам"* і δ-активності, тригерують високочастотні розряджання нейронів гіпокампа у вигляді *"бриж" (fast (ripple) oscillations; A. Sirota та співавт., 2003).* Це розглядають як можливий механізм консолідації пам'яті під час сну *(Ibid.).* Припускають, що коркові проекції обумовлюють вибір *(селекцію)* нейронних ансамблів, які формуватимуть зазначену ЕЕГ-активність у гіпокампі. Згідно з моделлю G. Buzsaki *(1989),* енграмування нової інформації відбувається на тлі гіпокампальної θ- і γ-активності, завдяки якій у нейронній мережі гіпокампа синхронізоване багаторазово повторюване завдяки рекурентним зв'язкам розрядження окремих нейронів сприяє формуванню електрофізіологічного мережевого кореляту запам'ятовуваної інформації. Відтворення ж нещодавно енграмованої гіпокампальною мережею інформації відбувається шляхом поширення синхронізованого збудження пірамідних нейронів поля CA1 — еферентної частини гіпокампальної мережі — на підставку, парагіпокампальну, енторінальну й інші ділянки кори. ЕЕГ-корелятом цього процесу і є *"різкі хвилі"* й *"брижі" (G. Buzsaki, 1989).* Роль *"брижової"* активності гіпокампа у формуванні просторовозалежного поведінкового навику у щура підтверджують досліди з її пригніченням *(G. Girardeau та співавт., 2009);* аналогічно, *"різкі хвилі"* розглядають як важливий мережевий корелят механізму формування просторової пам'яті *(S. P. Jadhav та співавт., 2012):* їх пригнічення суттєво погіршує енграмування просторової інформації, пов'язане з цим навчання і здійснення вибору *(S. P. Jadhav та співавт., 2012).* Цікаво, що за даними S. Kouvaros та C. Papatheodoropoulos *(2017)* характеристики *"різких хвиль"* і *"брижової активності"* відрізняються у зрізах дорзальної і вентральної частини гіпокампа. Реєстрація швидких *"бриж" (fast ripples; 250–600 Гц)* є однією з ознак епілептичного процесу *(J. Jacobs та співавт., 2009; R. Köhling, K. Staley, 2011; наведено за: https://en.wikipedia.org/wiki/Sharp_waves_and_ripples).* Нещодавно з'ясувалося, що специфічні, *"нетернисті"* пірамідні нейрони поля CA3 відіграють ключову роль в ініціації *"різких хвиль" (D. L. Hunt та співавт., 2018)*.

[3] Реєструють, окрім іншого, під час первинного отримання просторової інформації у контексті здійснення поведінкової активності. Джерело θ-осциляцій міститься, окрім поля CA1 і підставки, у полі CA3 *(оглянуто B. Amilhon та співавт., 2015; див. том II, с. 213)*.

[4] Частота цього виду ритму — 30–200 Гц, він може накладатися на θ-ритм *(див. том II, с. 204);* припускають, що γ-ритм у глобальному вимірі є засобом ув'язування чи координації активності окремих дистантних нейронних груп, відповідає за формування холістичності свідомості людини, досліджується у контексті вивчення змінених станів свідомості, зокрема на тлі медитації; згідно з альтернативною точкою зору — γ-осциляції є артефактом, помилкою реєстрації й оцінки ЕЕГ або відображають нейральну активність, пов'язану з реалізацією інших функцій, приміром, з рухами очних яблук *(оглянуто у: https://en.wikipedia.org/wiki/Gamma_wave; M. Le Van Quyen та співавт., 2016).* Цікаво, що період γ-коливань перебуває у мілісекундному діапазоні, у котрому працює нейронний апарат рухової системи *(S. J. Sober та співавт., 2018).* Зоною генерування ритму вважають поле CA3, для генерування ритму мають значення реципрокні зв'язки резидентних пірамідних нейронів і навколосоматичних інтернейронів, а також щілинні контакти між аксонами пірамідних нейронів поля CA3 *(оглянуто C. Le Duigou та співавт., 2014)*.

[5] Припускають, що завдяки асоціативним зв'язкам активація невеликої групи пірамідних нейронів поля CA3 обумовлює швидке відтворення патерну мережевої активності поля і поєднаних з ним інших ділянок гіпокампа й кори великого мозку — кореляту відтворюваної інформації. Попри з'ясувальний характер такої гіпотези, вона не дає відповіді на питання щодо субстрату енграмування інформації, форми її збереження, приміром, зміненими під впливом її фіксації у пам'яті аспектами інтегральної електричної активності кожного з нейронів мережі, тобто топології його зв'язків, особливостей транскриптому, протеому, метаболому тощо.

[6] За даними L. Lu та співавторів *(2015)* активність ансамблів клітин місця дорослого щура організована топографічно вздовж осі CA3-CA2, причому ознаки мережевої активності, важливої для сепарації патернів, спостерігають поблизу зубчастої звивини, тоді як поблизу поля CA2 характерна активність, важлива для відтворення патерну *(pattern completion).* Ділянки, що відображають певні локації у просторі *(place fields)* мають чіткіші межі у проксимальних відділах поля CA3 порівняно з дистальними його відділами і з полем CA2. Здатність до зміни просторового патерну активності клітин місця *(remapping in place cells)* градуально зменшується вздовж CA3-CA2-осі, причому час-

Саме завдяки значній *"аутоасоціативності"* нейронна мережа поля СА3 розглядається як матриця для визначення новизни[1], первинного енграмування, асоціації, тимчасового утримання й відтворення[2] просторової інформації, життєвих епізодів чи переживань, причому у межах внутрішньої репрезентації простору[3] і часу *(E. T. Rolls, 2013 а, б, 2017, 2018; L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Елементарною функціональною одиницею поля СА3 у цьому контексті розглядають синапс рекурентної колатералі аксона на дендритові іншого пірамідного нейрона *(Ibid.)*.

Згідно з сучасною концептуальною моделлю, відтворення цілісного епізодного спогаду за ключовим елементом *(pattern completion)* є процесом у певному сенсі протилежним до диференційного, сепарованого його запам'ятовування *(pattern separation)*; вважають, що формування цілісної енграми окремого епізоду відбувається за провідної функції зубчастої звивини[4], тоді як відтворення нещодавно енграмованого епізодного спогаду за певним ключовим стимулом є функцією передусім аутоасоціативної мережі поля СА3; поле СА1 у такій схемі відповідає за ретрансляцію відтворюваної інформації у неокортикальні відділи *(E. T. Rolls, 2013 б, 2018[5])*. Насправді, функція гіпокампа оркеструється складніше, ніж в описаній щойно схемі: енгра-

---

тота таких подій *(frequency of global remapping events)* різко зменшується поблизу дистального кінця поля СА3. У функціональному плані нейронні мережі дистальних 10 % речовини поля СА3 *(частина, що межує з полем СА2)* схожі до СА2 *(Ibid.)*.

[1] Енграмування інформації неможливе поза ідентифікацією її новизни; мережа поля СА3 може відігравати важливу роль у реалізації цієї функції. Так, згідно з однією з моделей детекції новизни, якщо на тлі сприйняття певного стимулу активність нейронної мережі поля СА3 передує схожій активності мережі зубчастої звивини, стимул не вважається новим; за протилежних умов, активність у мережі зубчастої звивини носить ознаки кореляту нової інформації, що невідомим чином тригерує її енграмування за участю поля СА3 *(оглянуто L.Y. Prince та співавт., 2016)*. Ймовірним елементарним засобом механізму такого енграмування розглядають *STDP — spike timing dependent plasticity (Ibid., з посиланням на C.R. Nolan та співавт., 2011)*. Підсилюючи і тим самим пришвидшуючи передачу електричного збудження від ентoрінальної кори до зубчастої звивини і далі — до поля СА3, ацетилхолін і дофамін, згідно з цією гіпотезою, збільшують частоту кодування саме тієї, що надійшла від зубчастої звивини, тобто нової інформації, зменшуючи час для відтворення, а тому і ймовірність реалізації запам'ятованої раніше інформації через поле СА3. Важливо, що пірамідні нейрони поля СА3 активують через латеральну частину перегородкового комплексу продукцію дофаміну у VTA, чим сприяють реалізації схожих ефектів цього медіатору у контексті детекції новизни. Серотонінергічні впливи, ймовірно, через рецептори 5-HT_{1A}, навпаки, збільшують поріг, необхідний для розгортання мережевої активності у полі СА3 у відповідь на впливи зубчастої звивини, тобто утруднюють енграмування нової інформації. Норадреналін може чинити обидва впливи — збільшуючи або зменшуючи поріг детекції новизни й енграмування нової інформації *(наведено за L.Y. Prince та співавт., 2016 зі змінами)*.

[2] "*... CA3 stage acts as an autoassociation memory that enables episodic memories to be formed and stored in the CA3 network and that, subsequently, the extensive recurrent collateral connectivity allows for the retrieval of a whole representation to be initiated by the activation of some small part of the same representation (the cue). The crucial synaptic modification for this is in the CA3 recurrent collateral synapses...". (E. T. Rolls, 2018)*.

[3] Йдеться про функцію внутрішньої поточної просторової репрезентації — моделі неперервного атрактора *("continuous attractor models")*. Нейронна мережа, яка може забезпечувати реалізацію цієї функції *("continuous attractor neural network")*, повинна постійно підтримувати активність позиційночутливих нейронів *(див. далі)*.

[4] Це припущення дискутується, див. наступну виноску.

[5] "*Some of the key points in the computational theory are as follows. The hippocampal CA3 system operates as a single attractor or autoassociation network (1) to enable rapid onetrial associations between any spatial location (place in rodents or spatial view in primates) and an object or reward and (2) to provide for completion of the whole memory during recall from any part. The theory is extended to associations between time and object or reward to implement temporal order memory, which is also important in episodic memory. The dentate gyrus performs pattern separation by competitive learning to produce sparse representations, producing, for example, neurons with place-like fields from entorhinal cortex grid cells. The dentate granule cells produce, by the very small number of mossy fibre connections to CA3, a randomizing pattern separation effect that is important during learning but not recall and that separates out the patterns represented by CA3 firing as being very different from each other; this is optimal for an unstructured episodic memory system in which each memory must be kept distinct from other memories. The direct perforant path input to CA3 projection is quantitatively appropriate to provide, as a pattern association mechanism, the cue for recall in CA3. The CA1 recodes information from CA3 in order to set up associatively learned backprojections to the neocortex to allow the subsequent retrieval of information to the neocortex, providing a quantitative account of the large number of hippocamponeocortical and neocortical-neocortical backprojections. Empirical tests of the theory including hippocampal subregion analyses and selective hippocampal NMDA receptor knockouts are described and support the theory." (E. T. Rolls, 2018).* Квінтесенція концептуальної моделі, описаної E. T. Rolls *(2017, 2018),* наступна. Під час первинного енграмування комплексної інформації *(запам'ятовування епізодів)* на нейронні мережі поля СА3 надходять електрофізіологічні кореляти просторової інформації *(від кори преклина, задньої поясної кори і ретроспленіальної кори через парагіпокампальну звивину (поля TF й TH) і медіальну енторінальну кору)* й інформації про об'єкти *(насамперед візуальної, надходить від від нижніх скроневих відділів асоціативної зорової кори через навколонюхову і бічну енторінальну кору)*. Завдяки множинним аутоасоціативним зв'язкам поля СА3 формується поєднана картина активності елементів мережі, що у такій моделі й відповідає кореляту цілісної картини енграмованого епізоду. У подальшому первинно енграмована інформація протягом певного часу, під дією різноманітних внутрішніх чи зовнішніх тригерів ув'язується з тривало існуючою завдяки зв'язкам з новою корою, за участю системи підкріплення, представленої орбітофронтальною корою й мигдалеподібним комплексом *(через навколонюхову й енторінальну кору)*. Таким чином формується вірна і повна репрезентація енграмованої інформації у вигляді, необхідному для відображення у свідомості *(correct neocortical representations)*. Мережі поля СА1 виступають засобом асоціації корелятів окремих частин запам'ятовуваної інформації у єдиний спогад — усвідомлений репрезентат, що відбувається, на думку автора, механізмом так званого *"змагального навчання" (competitive learning)* — формування ділянок мережі, кожна з котрих відповідає збудженням лише на певну складову енграмованої інформації *(https://en.wikipedia.org/wiki/Competitive_learning)*. Схожий мережевий механізм може обумовлювати розрізнення інформаційних патернів *(pattern separation)* у мережі зубчастої звивини. Завдяки зубчастій звивині відбувається *"перекартування" (ретар)* інформації, репрезентованої у відповідності до енторінальних нейронів гратки (grid cells), у інформацію, репрезентовану нейронами місця *(place cells)* чи нейронами просторового зору *(spatial view cells)*, —

мування нової інформації нерозривно пов'язане з пластичністю нейронних мереж поля CA3; на даний час синаптичні механізми цього процесу добре з'ясовані *(оглянуто N. Rebola та співавт., 2017)*.

Ймовірно, ацетилхолінергічні проекції у гіпокамп сприяють енграмуванню нової інформації[1], однак гальмують швидке відтворення енграмованої інформації у відповідь на прикладання тригера спогаду[2] *(оглянуто L. Y. Prince та співавт., 2016)*. Однак є підстави вважати таку точку зору неповною; у моделях функції гіпокампа у генеруванні θ-ритму[3], ацетилхолін, дисинаптично гальмуючи прямий вхід перфорантних волокон на пірамідні нейрони поля CA3, відкриває можливість для реалізації аутоасоціативної динаміки, тригерованої входом від мохоподібних волокон[4] *(Ibid.)*. Згідно з іншими моделями, аутоасоціація відбувається на рівні зубчастої звивини завдяки зворотному збуджувальному входу від мохоподібних інтернейронів, активність яких збільшується на тлі D_2-опосередкованого дофамінового впливу; з такої точки зору дофамінергічний вплив на зубчасту звивину може бути фактором перемикання моди її функції з сепарації патернів на консолідацію патерну *(Ibid.)*. Вплив норадреналіну на цей процес, на відміну від ацетилхоліну, амбівалентний, сприяє точності кодування й відтворення інформації. Ацетилхолін зміщує частоту *"брижових"* осциляцій у бік γ-ритму і загалом сприяє перемиканню функції гіпокампа з відтворення на фіксацію інформації. Серотонінергічні впливи в основному гальмують формування *"бриж"* і *"різких хвиль"* через рецептори 5-HT_{1A}; дофамінергічний вплив потенціює формування *"різких хвиль"*, тобто в описаній парадигмі функції гіпокампа сприяє цілісному відтворенню енграмованій гіпокампом інформації *(Ibid.)*[5].

Гіпокампальна формація, зокрема зубчаста звивина, поле CA1 і поле CA3, демонструють суттєву статеву диференціацію на морфологічному й функціональному рівні, зокрема стосовно перебігу нейропластичних реакцій, що обумовлює статеву специфіку усіх перерахованих функцій поля CA3 *(H. E. Scharfman, N. J. MacLusky, 2017)*.

клітинами гіпокампа. Утворення нових клітин-зерен у такій концептуальній моделі вважається одним із засобів енграмування інформації й сепарації патернів. Хоча смислове розрізнення двох функцій зубчастої звивини — енграмування інформації і сепарації патернів *(даруйте нам цю семантичну тавтологію)* — фактично, неможливе: *"Because the main function of the dentate to CA3 synapses is pattern separation and* ***not information storage****, these synapses are not associatively modifiable and, therefore, the neurogenesis of dentate granule cells can help pattern separation.* ***This is the storage process.****" (виділено нами — В. М.).* Цілісне відтворення *(спогад)* енграмованої у такий спосіб інформації *(pattern completion)* описується механізмом мережевого атрактора: сформований неокортикальними впливами на нейронній мережі поля CA3 електрофізіологічний корелят будь-якого значимого для спогаду ключа завдяки значній аутоасоціативності мережі трансформується в електрофізіологічний корелят усієї енграмованої інформації, тобто в атрактор, до якого, фігурально виражаючись, *"прагне"* мережевий електрофізіологічний корелят будь-якого значимого для спогаду ключа. Зазначимо, що роль зубчастої звивини у сепарації патернів дискутабельна; на думку Y. Senzai (2019), її реалізація відбувається за участю насамперед поля CA3. З високою ймовірністю реалізація функції сепарації патернів та їх відтворення *(pattern completion)* реалізується завдяки специфіці проектування нейронів зубчастої звивини на нейрони CA3 та їх тіла і дендрити *(D. Poli та співавтори, 2018, непряме свідчення)*. Про специфічні топологічно-мережеві передумови основних функцій CA3 свідчать і результати моделювання активності ансамблів нейронів цього поля *(R. Y. de Camargo та співавт., 2018)*. За даними L. Lu та співавторів *(2015)* активність ансамблів клітин місця дорослого щура організовані топографічно вздовж осі CA3-CA2, причому ознаки мережевої активності, важливої для сепарації патернів, спостерігають поблизу зубчастої звивини, тоді як поблизу поля CA2 характерна активність, важлива для відтворення патерну *(pattern completion)*. Ймовірно, реалізацію полем CA3 функції сепарації патернів енграмованої інформації та їх тригерованого ключовими стимулами відтворення можна спостерігати й у людини, зіставляючи дані фМРТ і ЕЕГ *(L. Deuker та співавт., 2014)*.

[1] Приміром, селективно збільшуючи інформаційний потік *("enhances information flow")* через систему *"зубчаста звивина — поле CA3", "декорелює і розріджує"* інформаційні патерни, що надходять від енторінальної кори, попереджуючи їх інтерференцію під час кодування *(L. Y. Prince та співавт., 2016, з посиланням на: M. E. Hasselmo, 2006; A. Hummos та співавт., 2014);* через збільшення інтенсивності θ- чи γ-ритмічних осциляцій ацетилхолінергічні входи можуть впливати на величину фазного часового вікна перед генеруванням постсинаптичним нейроном спайків — періоду, найефективнішого щодо реалізації пресинаптичних впливів на активність постсинаптичного нейрона, тобто щодо асоціації активності пре- і постсинаптичного нейрона *("spike timing dependent plasticity"; https://en.wikipedia.org/wiki/Spike-timing-dependent_plasticity)*.

[2] Так зване *"довершення патерну" — pattern completion*; гетероасоціативний процес відтворення цілісного патерну з його ключового елемента *(чи за ключовим елементом),* основа функції пригадування: *"The ability to recall a whole memory from a partial cue is an important property of episodic memory, and is referred to as completion." (E. T. Rolls, 2013 б).* Вважають, що ЕЕГ-корелятами цього процесу можуть бути *"різкі хвилі"* та *"бриж і"* *(L. Y. Prince та співавт., 2016)*.

[3] Кодування, тобто енграмування, інформації та її відтворення, тобто *"спогад"*, відбувається у межах кожного елементарного θ-циклу.

[4] "*Theta-driven models of retrieval in which encoding and retrieval take place within one cycle of the theta rhythm, propose that ACh enhances the theta rhythm and for half a cycle disinhibits OLM cells that inhibit perforant path inputs to CA3 pyramidal cells and render mossy fiber cued autoassociative dynamics dominant (Kunec et al., 2005)." (L. Y. Prince та співавт., 2016). Згадувані тут "OLM cells"* є інтернейронами шару *"oriens-lacunosum-moleculare (O-LM)." (S. Kunec та співавт., 2005)*.

[5] Загалом, на думку L. Y. Prince та співавторів *(2016),* ацетилхолінергічні і норадренергічні впливи на гіпокамп сприяють передусім енграмуванню інформації, дофамінергічні і серотонінергічні — відтворенню; ацетилхолінергічні і дофамінергічні впливи сприяють появі випадкових *(шумових)* мережевих подій *(порушень енграмування чи відтворення)* у вільному стані, норадренергічні і серотонінергічні — зменшують імовірність таких подій у консервативному стані. Дослівно: *"Here we have proposed a system in which each neuromodulator may favor encoding (ACh and NA) or retrieval (DA and 5-HT), with greater likelihood of false positives (ACh and DA) in a liberal state, and false negatives (NA and 5-HT) in a conservative state*."

Можливо, здатність до цільного енграмування просторової інформації, формування відповідних легковідтворюваних мережевих патернів є основою генезу галюцинаторної симптоматики у хворих із шизофренією, для котрих характерна гіпофункція ГАМК-ергічної популяції поля СА3 і поля СА2 *(оглянуто R.-P. Behrendt, 2010)*; у цьому контексті — стимуляція медіальних відділів скроневої частки[1] супроводжується комплексними зоровими галюцинаціями й аутобіографічними переживаннями *(Ibid.)*.

поле СА2

Структура і межі. Структурно поле СА2 близьке до поля СА3; границю між ними на даний час накреслюють не за цитоморфологічними характеристиками і не за фактом виявлення мохоподібних волокон, — ці визначники виявилися ненадійними, — а за експресією характерних для пірамідних нейронів поля СА2 протеїнів, наприклад, ACTN2[2], PCP4[3], STEP[4], RGS14[5], TARP γ5[6] *(оглянуто S. M. Dudek та співавт., 2016)*.

Зв'язки. Ряд пересічних пірамідних нейронів поля СА2 отримують аферентні від зубчастої звивини у межах *str. lucidum (Ibid.)*. Щонайменше у гризунів поле СА2 отримує проекції від поля СА3 *(у межах str. radiatum)* і від II-го шару ентorінальної кори[7] *(у межах str. moleculare et substr. lacunosum; Ibid.)*. Інші джерела аферентів поля: вазопресинергічні нейрони *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, нейрони *nc. raphes medianus*, *nc. amygdalae basalis* і *nc. supramammillaris*, медіальні нейронні групи перегородки і нейрони діагональної смуги Брока[8]. Значна кількість гальмівних інтернейронів поля синапсує на резидентних пірамідних нейронах, причому густина Reelin- і парвальбумінпозитивних інтернейронів *str. pyramidale* у кілька разів вища, ніж в аналогічному шарі поля СА1 і поля СА3 *(оглянуто у: V. Chevaleyre, R.A. Piskorowski, 2016; S. M. Dudek та співавт., 2016)*. Основні вектори проектування пірамідних нейронів поля СА2 — *"глибокі"* кальбіндин-1-позитивні нейрони поля СА1, котрі володіють дендритами у str. oriens, нейрони поля СА3, а також позагіпокампальні нейронні групи *nc. supramammillaris* і медіальної частини перегородкового комплексу *(Ibid.)*.

Функціональні непересічності. Поле СА2 відрізняється від поля СА3 морфологічними й електрофізіологічними властивостями пірамідних нейронів, інтернейронів, особливостями синаптичної пластичності[9] й генетичної експресії[10]. Мережева активність поля модулюється вазопресином, окситоцином, ендогенними опіоїдами[11], аденозином[12], речовиною Р *(оглянуто A. Benoy та співавт., 2018)*. Поле СА2 володіє суттєвим статевим диморфізмом *(оглянуто V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016),* активність його мереж суттєво залежить від впливів окситоцину *(оглянуто A. Benoy та співавт., 2018)*.

Поле містить значну кількість нейронів з просторово-преферентною активністю, котрі, однак, на відміну від типових клітин місця, характеризуються менш точною[13] і менш стійкою просторовою преферентністю активності, гіршими показниками перемапування *(remapping)* на тлі зміни оточення, дещо зміщеним стосовно фази θ-ритму розрядженням і зменшенням активності на тлі *"різких хвиль"* та *"бриж" (оглянуто V. Robert та співавт., 2018)*. Пірамідні нейрони поля преферентно розряджаються на тлі дисонансу між енграмованою раніше і актуальною сенсорною інформацією, зокрема на тлі зміни просторового контексту поточної поведінки[14]; їхня активність певним чином корелює з особливостями раніше енграмованої навігаційної інформації, утримуваної твариною у стані нерухомості або під час сну[15]. Пірамідні нейрони поля модулюють низькочастотні γ-осциляції, що реєструються у гіпокампі і префронтальній корі, а також *"брижову"* активність у мережах гіпокампа *(G. M. Alexander та співавт., 2017);* вони також мають важливе значення

[1] Тобто і гіпокампально-ентorінального комплексу.

[2] *α-actinin 2.*

[3] *Purkinje cell protein 4*, або PEP19.

[4] *Striatum-enriched protein-tyrosine phosphatase*, або PTPN5.

[5] *Regulator of G protein signalling 14*.

[6] Transmembrane AMPA receptor regulatory protein γ5, кодується геном Cacng5.

[7] Ці аферентні розглядають як першу ланку кола *"ентorінальна кора — поле СА2 — поле СА1 — ентorінальна кора" (оглянуто A. Benoy та співавт., 2018)*.

[8] Оглянуто у: V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016; S. M. Dudek та співавт., 2016; V. Robert та співавт., 2018.

[9] Оглянуто у: V. Robert та співавт., 2018; K.E. Carstens, S. M. Dudek, 2019.

[10] Описано понад 40 генів, для котрих характерна відмінна експресія у полі СА2; оглянуто S.M. Dudek та співавт., 2016.

[11] Через δ-опіоїдні рецептори.

[12] Через A_1-рецептори.

[13] У тому числі можуть володіти кількома просторовими локусами преферентної активності.

[14] V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016, з посиланням на M. E. Wintzer та співавт., 2014.

[15] K. Kay та співавт., 2016; на відміну від клітин місця, активність котрих спостерігають під час вільного руху тварини.

у забезпеченні соціальної пам'яті *(F. L. Hitti, S. A. Siegelbaum, 2014)*, соціального розпізнання, у формуванні соціальної поведінки[1] і агресії *(G. M. Alexander та співавт., 2017; V. Robert та співавт., 2018)*.

Цікаво, що під час локомоторних пауз[2] на тлі виконання поведінкового просторового тесту[3] у гіпокампі щура реєструють *"бриж і різких хвиль"*[4] *(S. P. Jadhav та співавт., 2012)*; за таких умов значна частина пірамідних нейронів поля CA2[5] перебуває у пригніченому стані, на відміну від нейронів поля CA1 і CA3, активність котрих збільшується *(K. Kay та співавт., 2016)*. Тим не менш, у полі CA2 у ці моменти виявлено нейрони, активність котрих на тлі *"бриж різких хвиль"* не змінюється або й збільшується *(K. Kay та співавт., 2016)*. Розрядження деяких з них корелює з положенням тварини у кінці кожного з трьох рукавів Ш-подібного лабіринту, де експонується харчове підкріплення або *(менш інтенсивна активність)* під час зупинки в іншому рукаві лабіринту. Найцікавіше, що їхнє розрядження синфазне особливому виду мережевих осциляцій гіпокампа — N-хвильовій активності[6]. Нейрони, розрядження котрих синфазне N-хвильовій активності і максимальне у стані локомоторної паузи, виявляли у полі CA3 і CA1, а також у зубчастій звивині і, звичайно, у полі CA2[7]. Автори вважають, що ця нейронна популяція відповідає за формування енграм просторової інформації, відтворюваних під час локомотрних пауз, а також за енграмування і збереження протягом сну інформації щодо локації місця засинання[8]. Отже, окреслена підсистема просторової репрезентації — відірвана у часі від локомоторної активності, потребує увімкнення спеціального режиму роботи гіпокампальної мережі, що уможливлює функцію іншого типу позиційних нейронів — N-клітин. Якщо це справді так, вона є прообразом інструменту уявної, відокремленої від перманентного сенсорного сприйняття, репрезентації баченого[9]. Додамо, що для клітин напрямку голови *nc. anterodorsalis* таламуса і запідставки *(postsubiculum)* миші теж описано збереження активності під час сну *(A. Peyrache та співавт., 2015)*, причому зміни такої активності при спонтанних поворотах голови на 60° на тлі REM-сну нагадували характерні для неспання; на тлі NREM-сну швидкість спонтанного[10] збільшення активності клітин напрямку голови переважала характерну для двох попередніх станів удесятеро. Автори припускають, що активність досліджуваних ними клітин обумовлена, окрім традиційного[11], ще й внутрішнім, модулюючим, у цілому не залежним від сенсорних впливів механізмом, котрий відображає загальний функціональний стан мозку[12]. Його архітектура невідома.

---

[1] Оглянуто V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016; S. M. Dudek та співавт., 2016; V. Robert та співавт., 2018.

[2] Відпочинку, очікування, спостереження тощо.

[3] Тварина отримувала харчову винагороду при проходженні однієї з траєкторій у межах тунельованої Ш-подібної експериментальної установки: *hippocampus dependent continuous alternation task (L. M. Frank та співавт., 2000; M. P. Karlsson, L. M. Frank, 2009; S. M. Kim, L. M. Frank, 2009; S. P. Jadhav та співавт., 2012)*.

[4] Англ. — *sharp-wave ripples*.

[5] 56 з 226 реєстрованих, у інших полях гіпокампа частка таких клітин була суттєво нижчою, незначною.

[6] Приблизна частота N-хвильової активності перебуває у діапазоні 1–4 Гц, максимальна інтенсивність реєструється у зубчастій звивині, середня — у полі CA2, найменша — у полі CA3. Вона виявна за особливих умов частотної фільтрації й обробки спектрів активності у всіх частинах гіпокампа; нейрони, про які йдеться, були позначені авторами як одиниці, активність яких не зазнає позитивного модулювання на тлі *"різких хвиль"* і *"бриж" (non-positively modulated by SWRs),* або N-одиниці. Щодо співвіднесення електрофізіологічних одиниць, активність яких реєструвалася авторами польовими відведеннями, тобто тонкими міжклітинними електродами, і пірамідних нейронів гіпокампа автори зазначають наступне: *"... a recent study reports suppressed firing in three identified CA2 neurons during SWRs[49], indicating that N units and CA2 neurons are overlapping populations or in fact identical." (K. Kay та співавт., 2016)*.

[7] "*We then asked whether neurons outside of CA2 were also N wave-coupled. We identified N wave-coupled units in CA1, CA3, and DG (Fig. 4e-iand Extended Data Figs 7d-g, 8, 9), indicating that the N wave reflects a hippocampus-wide network pattern. Critically, a distinct subset of principal units was N-wave coupled (CA1: 50 units, CA3: 34 units, Fig. 4g–i and Extended Data Figs 8and 9). As with CA2 N units, these units fired more during immobility than during movement (Extended Data Fig. 8b) and showed unequivocal location-specific firing during immobility (Fig. 4g, iand Extended Data Figs 8d, e and 9), thereby linking the N wave network pattern to spatial coding during immobility across the hippocampus." (K. Kay та співавт., 2016)*.

[8] "*CA1 place cells were found to signal the location where the subject fell asleep (nesting position)[33]. Recent findings show that CA2 neurons send strong excitatory input to CA1 (refs 35–37), raising the possibility that coding of nesting position is staged upstream in CA2." (K. Kay та співавт., 2016)*. Ймовірно, така інформація періодично відтворюється у моменти десинхронізації мережевої активності гіпокампа на тлі довгохвильового сну — у моменти так званої *"small-irregular activity*".

[9] Виникає питання щодо можливості аналогічної, позбавленої перцептивного наративу, репрезентації просторових характеристик оточення за участю типових клітин місця: "*Past observations of a lack of place cell firing in restrained animals have led to the suggestion that place firing is driven by input correspondent with an animal's preparedness to make limb movements that would displace the animal from its current position, a condition termed "motor set"[38,39]. Moreover, in rodents, hippocampal theta has been proposed to be a marker of motor set[1,34,40], and thus by inference a marker of hippocampal place firing. Here we observe spatial firing dependent on neither theta nor motor set, indicating that distinct mechanisms can generate spatial firing and in fact do so complementarily*." *(K. Kay та співавт., 2016)*.

[10] Йдеться про не контрольовану експериментатором активність, тобто про активність нейронів, пов'язану зі спонтанними поворотами голови або взагалі не пов'язану з такими: "*Using a Bayesian-based decoding of the HD signal from the population of HD cells (Online Methods) and the animal's actual head orientation (Fig. 1c), we could infer a "virtual gaze" — that is, which direction the mouse was "looking" — during sleep (Fig. 1c,d, Supplementary Fig. 3 and Supplementary Movie 1)*."

[11] Тобто, залежного від сенсорних впливів.

[12] "*We found that correlated activity of thalamic ADn and PoS HD neurons was preserved across different brain states. These empirical observations*

Пірамідні нейрони поля володіють дивною для гіпокампа стійкістю до різних видів ушкодження, приміром, на тлі епілептичного процесу, церебральної ішемії або черепно-мозкової травми *(оглянуто у: S. M. Dudek та співавт., 2016; C. C. C. Pang та співавт., 2019);* припускають важливу роль мереж поля CA2 у патогенезі захворювань спектра аутизму і, найбільш виражено, — шизофренії, для якої характерна преферентна втрата до 40 % непірамідних нейронів поля *(оглянуто S. M. Dudek та співавт., 2016)*; інші захворювання, для формування котрих характерна патологія поля CA2 — деменція з накопиченням тілець Леві[1], хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, пріонні хвороби, прогресуючий над'ядерний параліч[2], кірково-базальна дегенерація[3] інші види дементивної патології[4] *(оглянуто V. Chevaleyre, R. A. Piskorowski, 2016; C. C. C. Pang та співавт., 2019)*.

колатералі Шафера, поле CA1 і конкретна музика

Колатералі Шафера. Ці добре знайомі фахівцям волокна — колатералі аксонів пірамідних нейронів поля CA3 — описав у 1892 угорський нейропатолог Károly Schaffer *(1864–1939)*[5]. Але ось ще: музикознавцям відома фігура авангардної музики XX ст., основоположника напрямку *"конкретної музики"* П'єра Шефера[6]. Шефер творив музику із повсякденного звукового середовища, бачив її там, де ми би й не думали її шукати. Однак подивімось творчим оком на всі ці гіпокампальні хитросплетіння і візерунки, уявімо, як все це працює в динаміці, і ми зрозуміємо: між доробками обох історичних постатей зі схожими прізвищами є багато спільного. Калейдоскопи гіпокампальних функцій ще чекають свого *"Шефера"* для розкриття їхньої краси ще й у музичному вимірі. Про морфологічну красу — годі й казати.

У полі CA1 колатералі Шафера містяться у товщі *str. radiatum* і *str. oriens* і майже відсутні у *str. pyramidale*, поширені уздовж перегородково-скроневої осі більшою мірою, ніж терміналі локальних, аутоасоціативних зворотних колатералей пірамідних нейронів поля CA3. Шаферівські колатералі аксонів пірамідних нейронів, проксимальних щодо зубчастої звивини частин поля CA3, преферентно проектуються дорзальніше, дистальних відділів — вентральніше[7]. У дорзальніших відділах гіпокампа колатералі мають тенденцію до глибшого залягання у товщі *str. radiatum* і *str. oriens*, у вентральніших — до більш поверхневого залягання у *str. radiatum* і менш щільного залягання у *str. oriens*. Проекції пірамідних нейронів поля CA3, розташованих на поперечному зрізі проксимальніше зубчастої звивини, сягають дистальніших ділянок поля CA1; проекції пірамідних нейронів, розташованих у полі CA3 дистальніше, — проксимальніших ділянок поля CA1; проекції проксимальних нейронів синапсують у *str. radiatum* поверхневіше, ніж проекції дистальних нейронів[8] *(оглянуто M. P. Witter, 2007 a)*.

Розрахункова кількість іпсилатеральних пресинаптичних бутонів колатералі Шафера одного пірамідного нейрона поля CA3 щура коливається у межах від 39 200 до 60 000; одна шаферівська колатераль може охоплювати синапсами 4–8 % іпсилатеральної популяції пірамідних нейронів поля CA1, частка її синапсів

---

demonstrate similarities to HD models of onedimensional attractors in which the activity packet moves on a ring[8,18,19,22,25]. We hypothesize that, in the exploring animal, the exact tuning curves of HD neurons result from a combination of internal and external processes[19,20,25,26,37] and can quickly rotate in response to environmental manipulations[9,10] conveyed by vestibular and other peripheral inputs[7,8]. Our findings provide experimental support for the postulated ringattractor hypothesis of HD system organization[18–20,24,26], although it remains to be clarified whether the HD attractor mechanism resides in the thalamus or is inherited from more upstream structures. We found that, during sleep, the drift of the attractor can be independent of sensory inputs[38] and the speed of the activity packet is determined by brain state dynamics. An expected advantage of the internally organized HD attractor is that, in the exploring animal, sensory inputs[7,8] can be combined with the prediction of the internally generated HD sense[25,26] and rapidly adapt to re-configured environments[9,10]. In the case of ambiguous signals, the internally organized HD attractor mechanisms may substitute or improve the precision of HD information by interpolating across input signals and help resolve conflicts during navigation[19,20,26]. Overall, our observations suggest that coordinated neuronal activity in the HD system is shaped not only by the nature of incoming sensory HD signals, but is also strongly influenced by internal self-organized mechanisms. Notably, the HD system may have analogous counterparts in other thalamusmediated sensory systems." У іншому місці: "*These findings demonstrate that peripheral inputs impinge on an internally organized network, which provides amplification and enhanced precision of the HD signal*."

[1] Англ. — *Lewy body dementia*.

[2] Англ. — *progressive supranuclear palsy*.

[3] Англ. — *corticobasal degeneration*.

[4] йдеться про таутопатію з аргірофільними зерноподібними включеннями у відростках нейронів головного мозку — "*argyrophilic grain Disease*" *(див. M. Tolnay, F. Clavaguera, 2004)*.

[5] Schaffer K. 1892. Beitrag zur Histologie der Ammonshornformation. Arch mikroskop Anatomie 39:611–632. Історія питання — I. Szirmai та співавт., 2012.

[6] Pierre Schaeffer, 1910–1995.

[7] Тобто, ближче до перегородкового і скроневого полюса гіпокампа, відповідно.

[8] Ці проекції розташовані у *str. radiatum* глибше, також їх знаходять у *str. oriens*.

з пірамідними нейронами поля CA1 — 93 %; значна частина колатералей, найімовірніше, синапсує з нейронами контрлатерального поля CA1 *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*. Загалом, один пірамідний нейрон поля CA1 отримує синапси від ~13 750 іпсилатеральних пірамідних нейронів поля CA3 *(R. B. Gonzales та співавт., 2001, з посиланням на N. J. Bannister, A. U. Larkman 1995)*, а один інтернейрон поля CA1 — від ~8000–17 500[1] колатералей Шафера *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*. У лівій півкулі проекції поля CA3 на пірамідні нейрони поля CA1 закінчуються дрібними, високопластичними синапсами на апікальних дендритах, праворуч аналогічні проекції формують більші, стабільніші синапси *(M. El-Gaby та співавт., 2014)*.

Поле CA1 однієї півкулі дорослого щура містить ~0.35×10^6 пірамідних нейронів[2] *(R. Miettinen та співавт., 2012)*. Поле CA1 людського гіпокампа однієї півкулі містить ~4.6×10^6 нейронів, причому 9.4 % *(~430 000)* припадає на інтернейрони; пізніші дані подають вищу кількість нейронів поля — $11–20 \times 10^6$, без контралатеральної асиметрії *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. Товщина пірамідного шару поля варіює у межах 10–30 клітин *(Ibid.)*.

Пірамідні нейрони та інтернейрони поля CA1 дорослого щура отримують одночасно синапси від основних нейронів III-го шару енторінальної кори *(перфорантний шлях)* і від пірамідних нейронів поля CA3 *(колатералі Шафера);* деякі інтернейрони, повністю занурені у str. moleculare et substr. lacunosum поля CA1, отримують синапси лише від волокон перфорантного шляху *(R. Kajiwara та співавт., 2008)*. Передача збудження колатералями Шафера на пірамідні нейрони поля CA1 блокується пресинаптично, збудженням мускаринових рецепторів *(D. Fernandez de Sevilla, W. Buno, 2003)*. Важливим джерелом зворотних входів на збуджувальні й гальмівні нейрони CA1 є підставка *(оглянуто X. Xu та співавт., 2016)*. Нарешті, пірамідні нейрони та інтернейрони поля CA1 отримують синапси від холін-, глутамат- і ГАМК-ергічних проекцій медіальної частини перегородкового комплексу, причому ГАМК-ергічні інтернейрони поля CA1 повертають гальмівні впливи у цю частину комплексу *(C. Müller, S. Remy, 2018)*.

Пірамідні нейрони CA1 віддають прямі збуджувальні проекції у пре-, припідставку, ймовірно, у підставку і V-й та VI-й шари енторінальної кори, а також за межі енторінально-гіпокампального комплексу; нейрони пре-, припідставки і підставки, котрі отримують аференти від поля CA1, віддають проекції у глибокі шари енторінальної кори *(оглянуто X. Xu та співавт., 2016)*. Спектр дистантних ділянок проектування пірамідних нейронів поля CA1 включає MPFC, ретроспленіальну кору, мигдалеподібний комлекс, nc. accumbens, латеральну частину перегородкового комплексу і латеральний гіпоталамус *(оглянуто I. Soltesz, A. Losonczy, 2018)*.

Пірамідні нейрони поля CA1 за цитометричними показниками суттєво відрізняються від пірамідних нейронів поля CA3[3]. За підрахунками M. Megias та співавторів *(2001)*, сукупна довжина дендритних стовбурів одного пірамідного нейрона поля складає ~12 мм; він отримує ~30 000[4] збуджувальних і ~1700[5] гальмівних синапсів[6], загальна кількість дендритних шипиків — ~28 000[7]; ~61 % синапсів розташовано на апікальній частині дендритної системи, ~39 % — на базальній; ~41 % гальмівних синапсів розташовано на сомі і проксимальній частині дендритної системи нейрона, ~20 % — на частинах дендритної системи у *str. moleculare et substr. lacunosum*; ~55 % збуджувальних синапсів розташовано у *str. radiatum*, ~39 % — у *str. oriens*. Збуджувальні синапси у межах *str. radiatum* і *str. oriens* завжди аксо-шипикові, гальмівні розташовані на дендритних стовбурах. Проксимальна частина апікальних і базальних дендритів практично вільна від шипиків, дистальна, у межах *str. radiatum* і *str. oriens* — найгустіше всіяна ними, у *str. moleculare et substr. lacunosum* густина шипиків середня. Дистальна частина дендритної системи у *str. radiatum* і *str. oriens* отримує лише 3 % усіх гальмівних синапсів, проксимальна — 70–100 %; на сомі[8] та початковій частині аксона[9] пересічного пірамід-

---

[1] В оригіналі — від 7952 до 17476 колатералей Шафера.

[2] Значення цього показника, отримані різними методами, коливаються у межах від ~0.09×10^6 до зазначеної цифри *(оглянуто R. Miettinen та співавт., 2012),* або й вище: 0.42×10^6 *(D. G. Amaral та співавт., 1990, з посиланням на B.D. Boss та співавт., 1987).* M. J. Bezaire та I. Soltesz *(2013)* приймають цифру 0.35×10^6 як приблизну кількість усіх нейронів поля CA1 статевозрілого щура *(межі показника — 320 000–380 000),* посилаючись на M. J. West та співавторів *(1991),* причому частка ГАМК-ергічних інтернейронів, на їхню думку, складає 7–11 %; якщо вірна верхня межа цієї частки, приблизна кількість пірамідних нейронів поля CA1 повинна становити 311 500, ГАМК-ергічних інтернейронів — 38 500 *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*.

[3] Оглянуто у: R. Scorcioni та співавт., 2004; R. Scorcioni, G. A. Ascoli, 2005.

[4] В оригіналі — 30637 ± 5259.

[5] За підрахунками M. J. Bezaire та I. Soltesz *(2013),* пірамідний нейрон CA1 щура отримує ~1840 гальмівних синапсів, причому від з'ясованих джерел — ~1118.

[6] Загалом — 32351 ± 5486 синапсів; 94.7 % — асиметричні *(збуджувальні),* 5.3 % — симетричні *(гальмівні)*.

[7] В оригіналі — 30382 ± 5214.

[8] 77–103 гальмівних синапсів на поверхні однієї соми.

[9] Одним із джерел ГАМК-ергічних входів на початковий сегмент аксона пірамідного нейрона CA1 — канделяброві клітини; кількість таких нейронів у полі CA1 щура — 500–1200, показник конвергенції на пірамідному нейронові — 4–10 клітин на нейрон, ступінь дивергенції — одна клітина синапсує з 1200 пірамідними нейронами, кількість пресинаптичних бутонів однієї клітини — 2–10 на один пірамідний нейрон

ного поля знаходять лише гальмівні синапси. Дистальна частина дендритної системи у *str. moleculare et substr. lacunosum* містить значну кількість збуджувальних синапсів, що розташовуються прямо на дендритних стовбурах, натомість гальмівні синапси у цій частині можуть розташовуватися і на шипиках; частка гальмівних синапсів у цій частині дендритного дерева — ~14–17 %.

За даними, узагальненими M. J. Bezaire та I. Soltesz *(2013[1])*, з ~30 тис. збуджувальних синапсів, які отримує один пірамідний нейрон поля CA1 щура, ~13 тис. сформовано колатералями Шафера, ~17.5 тис. іншими волокнами; за іншими розрахунками — один пересічний пірамідний нейрон поля CA1 отримує ~31 тис. збуджувальних синапсів, причому від енторінальної кори — ~1.7 тис., від колатералей Шафера — ~13–29 тис., від локальних колатералей — ~200[2] *(Ibid.)*.

Станом на 2005 рік у полі CA1 нараховували 16 морфоімуногістохімічних видів гальмівних інтернейронів *(P. Somogyi, T. Klausberger, 2005), зараз — близько 30 (S. A. Booker, I. Vida, 2018),* більшість з них добре вивчена навіть на рівні кількісних показників і локальних контактів *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*. Один пересічний інтернейрон поля CA1 може отримувати ~8–17.5 тис. збуджувальних синапсів від колатералей Шафера, ~1.4 тис. — від енторінальної кори, ~2.2 тис. — від інших нейронів поля CA1, загалом — ~12–21 тис. збуджувальних синапсів[3] *(M. J. Bezaire, I. Soltesz, 2013)*. Загальна кількість гальмівних синапсів на одному пересічному інтернейронові поля CA1 складає 462–3080[4] *(Ibid.)*.

Пірамідні нейрони поля CA1 розділяють щонайменше на 2 групи: глибокі — розташовані у вентральній частині пірамідного шару, і поверхневі — розташовані у піальній частині шару. Диференціація торкається онтогенезу, генетичної експресії, топології зв'язків, електрофізіологічних властивостей і функції *(I. Soltesz, A. Losonczy, 2018)*. Так, глибокі пірамідні нейрони CA1 щура отримують потужніші збуджувальні впливи від медіальної енторінальної кори і поля CA2, поверхневі — від латеральної енторінальної кори; колатералі Шафера чинять збуджувальний вплив більшою мірою на кальбіндинпозитивні поверхневі нейрони; парвальбумінпозитивні корзинчасті нейрони поля CA1 чинять виразніше навколосоматичне гальмування глибоких нейронів CA1 і отримують потужніше збудження від поверхневих нейронів *(Ibid.)*. Незважаючи на інтенсивнішу іннервацію глибоких нейронів проекціями поля CA2[5], поверхневі нейрони відіграють істотнішу роль у генеруванні *"різких хвиль"* і *"бриж"*, що схильні пояснювати випереджаючою залежною від мережі поля CA2 активацією гальмівних корзинчастих клітин, котрі відчутніше впливають саме на активність глибоких пірамідних нейронів поля CA1 *(Ibid.)*. У щура резидентні холецистокінінпозитивні гальмівні інтернейрони чинять суттєвіший вплив на поверхневі пірамідні нейрони поля CA1 (Ibid.). Глибокі пірамідні нейрони поля CA1, котрі проектуються у мигдалеподібний комплекс, отримують втричі вищий гальмівний вплив, ніж ті, що проектуються у MPFC. Оскільки обидва види проекційних нейронів доволі інтенсивно іннервують парвальбумінпозитивні гальмівні нейрони, котрі, у свою чергу, чинять на них зворотний гальмівний вплив, висока активність, приміром, нейронів, котрі проектуються у MPFC, збільшує гальмування тих нейронів, що проектуються у мигдалеподібний комплекс, і, ймовірно, навпаки *(Ibid.)*.

Серед пірамідних нейронів поля CA1[6] присутні клітини місця, котрі активуються головним чином тоді, коли тварина перебуває у певному місці двовимірного середовища *(J. O'Keefe, J. Dostrovsky, 1971; E. I. Moser та співавт., 2017)*. Преферентною локалізацією клітин місця є глибока частина пірамідного шару поля CA1; серед клітин цієї частини виявляють також і специфічні клітини напрямку[7]; активність глибоких пірамідних нейронів важлива для стабілізації мап просторової преферентності клітин місця на тлі цілеспрямованої активності *(I. Soltesz, A. Losonczy, 2018)*. Поверхневі пірамідні нейрони ймовірно володіють більшою стабільністю просторової репрезентації, отримуючи потужніші входи від латеральної енторінальної кори; серед них присутні такі, що преферентно реагують на зміну контексту поведінкової активності, на міжконтекстуальну дискримінацію, а також клітини, котрі беруть участь у навчанні, пов'язаному з нюховим сприйняттям *(Ibid.)*.

У полі CA1 гіпокампа описано також так звані клітини часу — нейрони, активність котрих у межах енграмованого часового відрізка строго послідовна *(G. Dragoi, S. Tonegawa, 2011, 2013 a, b),* причому тривалість такого відрізка може вимірюватися у секундному, хвилинному чи навіть добовому масштабі *(W. Mau та співавт., 2018)*. Енграмування інформації про просторовий контекст поведінки відбувається за участю піра-

---

(дані в основному для гіпокампа дорослого щура; X G. Li та співавт., 1992).

[1] *Table 21, 22, 26.*

[2] Для простоти сприйняття цифри нами округлено.

[3] За іншими підрахунками — 9 461 *(Ibid.)*.

[4] Середнє зважене — 1 274 *(Ibid.)*.

[5] Котрі необхідні для ініціації різких хвиль і бриж.

[6] І поля CA3.

[7] Англ. — *landmark vector cells*.

мідних нейронів поля CA1, причому, якщо тварині експонують два варіанти оточення з інтервалом у 5 год, ансамблі активних нейронів відрізняються менше, ніж ансамблі, які активуються у відповідь на експонування з інтервалом у 7 діб *(D. J. Cai та співавт., 2016)*. Цікаво, що у полі CA1 зрілої миші під час вдаваної односпрямованої локомоції на тредбані з фіксованою головою і за умови ізольованого ідіотетичного сенсорного входу виявляють часові ланцюги активності нейронів, котрі охоплюють тривалість експериментальної процедури *(V. Villette та співавт., 2015)*[1]. Енграмування послідовностей односпрямованого збільшення висоти звуку у певному діапазоні теж здійснюється шляхом формування ланцюгів нейронів поля CA1[2], до складу котрих входять типові клітини місця *(D. Aronov та співавт., 2017)*. Нарешті, ~10 % нейронів поля CA1[3] володіють ознаками клітин швидкості: їхня активність позитивно корелює з величиною швидкості лінійного руху тварини і залежить від ідіотетичної, а не від зовнішньої інформації *(E. Kropff та співавт., 2015)*.

Щонайменше у людини мережева γ-активність у полі CA1 і DLPFC важлива для високоякісної внутрішньої репрезентації об'єктів просторової пам'яті *(R. F. Stevenson та співавт., 2018)*. Клітини місця у полі CA1 демонструють здатність до швидкого рекалібрування просторової преферентності на тлі континуально змінного візуального контексту — візуальних визначників лінійного шляху, пройденого твариною *(R. P. Jayakumar та співавт., 2019)*. Останнє спостереження означає, що система інтегральної репрезентації шляху *(path integration)* за участю клітин місця, розташованих у полі CA1, володіє значною пластичністю і забезпечує високу точність лінійної навігації.

Глибокі пірамідні нейрони CA1 миші та їх проекції у зовнішню частину *(shell) nc. accumbens* відіграють важливу роль у соціальній пам'яті: кількість активних нейронів цієї підгрупи більша при зустрічі тварини зі знайомим партнером, їх оптогенетична реактивація обумовлює згадування партнера навіть амнестичними тваринами *(T. Okuyama та співавт., 2016)*. Стосовно ролі поля CA1 у соціальній навігації важливо відзначити й ряд інших даних. Наприклад, кореляцію активності нейронів дорзальної частини поля CA1 гіпокампа щура з репрезентацією інформації про розташування у просторі іншої тварини[4] виявлено в умовах T-лабіринтового тесту[5], причому частина цих нейронів виявляє преферентну активність при локації у певних місцях лабіринту як спостерігача, так і партнера — об'єкта спостереження[6] *(T. Danjo та співавт., 2018)*. Співзвучні результати отримано D. B. Omer та співавторами *(2018)* для нейронів дорзальної частини поля CA1 гіпокампа кажана: серед них наявні такі, активність котрих корелює з метризованим в алоцентричних координатах[7] розташуванням іншого кажана[8]; близько половини цих нейронів виявились звичайними клітинами місця, тобто репрезентували ще й інформацію про розташування спостерігача у просторі. Деякі з досліджених нейронів репрезентували також положення у просторі й неживих об'єктів, однак популяції нейронів, що відображали розташування у просторі інформативних[9] та неінформативних[10] неживих об'єктів, перекривалися лише частково[11], репрезентація просторових локацій[12] цими нейронами у зв'язку з напрямком руху об'єкта спостереження дещо різнилася[13], інформативність їх активності була незначно меншою[14], нарешті, їх розподіл між проксимальною і дистальною частинами поля CA1 виявився рівномірним[15]. Цікаво, що у полі

---

[1] "*A simple experimental paradigm was implemented to record spontaneous dynamics while minimizing the influence of external spatiotemporal landmarks or limits, which allows separating the contributions of time, distance, and external motivation to neuronal firing. In these conditions, we show that hippocampal dynamics self-organize into sequences of neuronal activation recurring one after another within discrete run epochs and each spanning accross a fixed traveled distance. These recurring sequences translate into a behavioral correlate, since spontaneous run epochs display some stereotypy: they distribute as multiple integers of the distance unit represented in the sequences. We propose that such sequences could be a default internal dynamic template for spatiotemporal processing in the hippocampus*."

[2] І у медіальній енториальній корі.

[3] І поля CA3.

[4] '*Representations of "other"*'; нам не вдалося виявити у матеріалі статті інформацію про стать обох тварин.

[5] Англ. — *T-maze task*.

[6] Інші досліджувані нейрони поля CA1 з просторово-преферентною активністю репрезентували переважно локацію спостерігача або об'єкта спостереження.

[7] Див. *Fig. 3.*

[8] Автори позначають ці нейрони як "*social place cells*", на їх активність не впливав рух спостерігача, запланована ним траєкторія майбутнього руху — *fig. 2.*

[9] Об'єктів, рух яких повторювався спостерігаючим кажаном з отриманням підкріплення.

[10] Об'єктів, рух яких аналогічною траєкторією не повторювався спостерігачем у контексті формування поведінкового навику з підкріпленням.

[11] 6 з 99 реєстрованих нейронів — активні у всіх трьох варіантах тесту; 2, 3 і 9 — у двох із трьох варіантах тесту.

[12] Співвідношення їхньої активності і розташування об'єкта у просторі.

[13] *Fig. 4 e.*

[14] Очевидно, $p > 0,05$; *fig. 4 d.*

[15] Для звичайних клітин місця — зміщений у проксимальний бік, для клітин місця демонстрованого кажана — зміщений у дистальний бік.

CA1 раніше *(A. Sarel та співавт., 2017)* було виявлено, окрім нейронів місця, нейрони кутового напрямку до цілі руху і нейрони евклідової відстані до неї, причому активність деяких[1] з реєстрованих нейронів корелювала з усіма трьома або хоча б із двома з досліджуваних параметрів. Значна кількість нейронів цілеспрямування[2] є клітинами пам'яті, тобто їх активність корелює під час виконання тесту з раніше вивченою, однак актуально прихованою ціллю. Скидається на те, що репрезентація просторового розташування цілі, щонайменше у кажана, з математичної точки зору носить типовий векторний характер *(Ibid.)*.

підставка

Каскадний цитоархітектонічний комплекс підставки *(subiculum[3])* розташований між полем CA1 та енторінальною корою; у приматів він включає *prosubiculum*[4], *subiculum*, *presubiculum* і *parasubiculum*. Українською це звучить так: черезпідставка, підставка, препідставка і припідставка[5]. І, щоб остаточно спантеличити читача, продовжимо: виокремлюють ще й запідставку[6].

На поперечному зрізі підставка володіє типовою для алокортексу тришаровою структурою, містить молекулярний піальний шар, пірамідний шар і поліморфний глибокий шар; молекулярний шар є продовженням *str. radiatum* і *str. moleculare et substr. lacunosum* прилеглого поля CA1, пірамідний — продовженням однойменного шару поля CA1, однак товстіший із меншою щільністю розташування сом, поліморфний шар є продовженням *str. oriens* поля CA1 *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*.

Загальна кількість нейронів підставки в одній півкулі головного мозку людини оцінюється на рівні $\sim 5 \times 10^6$ *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*[7].

Пірамідні нейрони підставки — типової морфології, дендрити всіяні шипиками, аксони — віддають варикозитатні колатералі у товщі підставки; з електрофізіологічної точки зору виділяють нейрони з власною спалахоподібною активністю[8] і нейрони, котрі менш-більш регулярно генерують короткі, зубцеподібні патерни активності[9] *(C. Böhm та співавт., 2018; N. Matsumoto та співавт., 2019)*. Нейрони із зубцеподібною

---

[1] 15 з 208, *Fig. 3 e*.

[2] Тобто нейронів напрямку руху до цілі.

[3] Термін запропоновано K. F. Burdach як "*subiculum cornu ammonis*" *(https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum)*. На будь-якому традиційному зображенні поперечного перерізу гіпокампально-енторінального комплексу ця частина кори дійсно *"несе на собі"* гіпокамп, тобто дві зчеплені підкови — власне гіпокамп і зубчасту звивину. Чи користувався саме таким міркуванням K. F. Burdach при виборі назви цієї частини мозку — нам не відомо.

[4] Ділянка, котру виокремлюють при опису мозку приматів, розташована поміж підставкою та полем CA1; *https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum*. Виходячи з матеріалу H. Stephan *(1975, c. 501) — "M. ROSE (1927b) hat sowohl beim Mantel pavian als auch beim Menschen im Anschlulb an das Feld h1 ein Prosubiculum abgebildet, bezeichnet es dann aber beim Menschen im Text als Unterfeld von h1."* — термін prosubiculum чи не вперше вжито M. Rose, *(1927 b; ROSE, M.: Die sog. Riechrinde beim Menschen und beim Affen. II. Teil des "Allocortex bei Tier und Mensch." J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 34,261–401, 1927).* На думку S. L. Ding *(2013),* термін уперше вжито R. Lorente de No *(1934),* однак у H. Stephan *(1975, c. 501)* ця праця R. Lorente de No *(1934)* стосовно терміна prosubiculum згадується після праці M. Rose *(1927).* Стаття M. Rose *(1927),* як і більшість друкованих нейроанатомічних джерел кінця 19-го — початку 20-го ст. — німецькомовна. Прийменник *"pro",* найімовірніше, у німецькій мові є варіантом латинського прийменника *"per" (https://en.wiktionary.org/wiki/pro#German; https://en.wiktionary.org/wiki/pro#Latin),* тобто вживається у медичній лексиці у значенні *"через" (https://en.wiktionary.org/wiki/pro#Latin).* Отже, якщо така історико-лінгвістична реконструкція вірна, можна припускати варіант перекладу терміна *prosubiculum*, як *"черезпідставка."*

[5] Послідовність частин гіпокампально-енторінального комплексу у перехідній зоні приматів: поле CA1, черезпідставка *(prosubiculum),* власне підставка *(англ. — subiculum proper),* препідставка *(presubiculum),* припідставка *(parasubiculum)*, енторінальна кора.

[6] Стосовно цієї ділянки — *postsubiculum* — відомо, що вона є дорзальною частиною препідставки *(https://en.wikipedia.org/wiki/Subiculum#Postsubiculum), відповідає полю BA 48 (https://en.wikipedia.org/wiki/Brodmann_area_48), причому, скоріш за все, є частиною препідставки вздовж основної, а не радіарної осі гіпокампа, тобто є частиною препідставки, розташованою ближче до перегородкового (дорзального, септального) полюса гіпокампа щура, у людини — ближче до заднього полюса гіпокампа. L.W. Swanson та W.M. Cowan (1977) стосовно етимології терміна пишуть: "The term "postsubiculum" has been adopted from Rose and Woolsey ('48). The region in question corresponds to area 48 (the retrosubicular area) of Brodmann ('09). As Blackstad has pointed out, histochemically it is difficult to distinguish this field from the presubiculum, and for this reason he, and his colleagues, have regarded this area simply as the "dorsal part of the presubiculum" (personal communication, '76). However, we believe that on cytoarchitectonic grounds and, as we shall see, on the basis of their connections, the two are distinguishable, and for these reasons we have followed Rose and Woolsey." За схемою J. Taube та співавторів (1990 a, Fig. 2), ділянка postsubiculum на зрізі розташована між підставкою і ретроспленіальною корою, тобто є своєрідною частиною кори, у якій підставка не переходить в енторінальну кору. Ось що вони пишуть: "The postsubiculum (area 48) has been described in rats, rabbits, and cats (Brodmann, 1909; Rose and Woolsey, 1948). For the purposes of this paper and the companion paper (Taube et al., 1990) the postsubiculum is defined as the cortical region in the dorsal half of the hippocampal formation that is lateral to retrosplenial cortex, medial to the subiculum, and dorsal to the presubiculum. This was the region from which all head-direction cells were recorded."*

[7] $\sim 4.5 \times 10^6$ нейронів за даними M. J. West та H. J. G. Gun*dersen (1990),* $\sim 6 \times 10^6$ за даними M. J. West та *співавторів (1994)*.

[8] Англ. — *intrinsically bursting neurons*, англ. *burst* — вибух, спалах тощо; розташовані глибше, частка більша у дистальніших відділах підставки, розділені на сильноспалахуючі і слабкоспалахуючі — "*strong bursting*" і "*weak bursting*".

[9] *"Regular-spiking neurons"*, англ. *spike* — шип, вістря, зубець; розташовані поверхневіше, виокремлюють постійно активні *(тонічні)* і з нере-

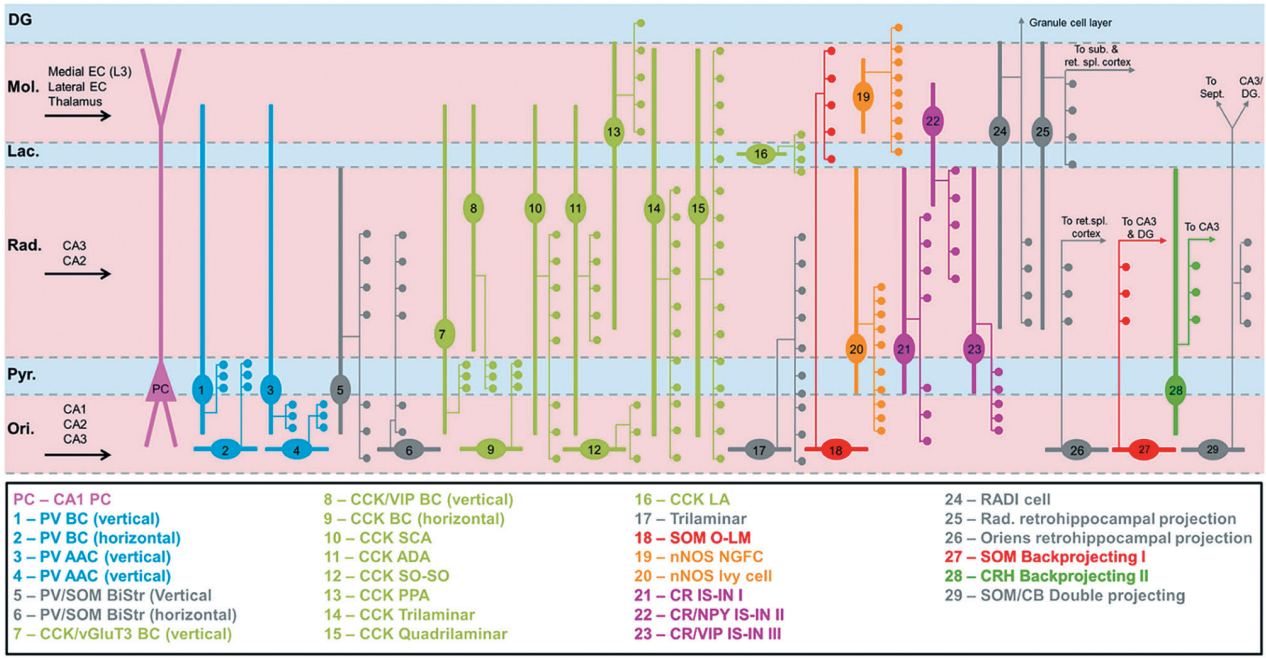


Рис. 36. Інтернейрони усіх полів власне гіпокампа згідно з узагальненням S. A. Booker і I. Vida *(2018)*. DG — dentate gyrus, EC — entorhinal cortex. Позначення кіркових шарів *(мовою оригіналу):* Ori — str. oriens; Pyr — str. pyramidale; Rad. — str. radiatum; Lac. — str. lacunosum; Mol. — str. moleculare. Абревіатурне позначення різних видів інтернейронів розкрито у тексті цитованої праці

активністю іннервують нейрони із власною спалаховою активністю, але не навпаки *(Ibid.)*. Обидва види нейронів відрізняються морфологічно, особливостями аферентації і проектування, імуногістохімічно, спектром рецепторних протеїнів і фармакологічною чутливістю *(Ibid.)*. Підставка містить значну кількість інтернейронів, схожих на гіпокампальні, однак їхній спектр розкрито гірше *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*. Нейрони із зубцеподібною активністю отримують потужніше тонічне ГАМК-ергічне гальмування від резидентних інтернейронів *(C. Böhm та співавт., 2018)*.

Підставка отримує основні аференти від поля CA1[1] і енторінальної кори[2] *(N. Matsumoto та співавт., 2019; E. S. Nilssen та співавт., 2019)*, а також дистантні аференти: від *nc. anteroventralis*, *nc. anteromedialis*[3] і *nc. reuniens* таламуса, від *nc. basalis* мигдалеподібного комплексу *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*.

У щура нейрони дорзальної частини підставки проектуються у позадваликову *(ретроспленіальну)* кору, MPFC, енторінальну, перірінальну і пострінальну кору, а також у гіпоталамус, *nc. accumbens*, серединні ядра таламуса[4], *nc. anteroventralis* і *nc. anteromedialis* таламуса, у латеральну частину перегородкового комплексу, у сосочкові тіла[5] гіпоталамуса *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*. Нейрони підставки проектуються також у поле CA1 і, можливо, у зубчасту звивину, синапсуючи з клітинами-зернами *(оглянуто X. Xu та співавт., 2016 і N. Matsumoto та співавт., 2019)*. Дистальна частина дорзальної підставки у гризунів проектується преферентно у ретроспленіальну кору, у дорзальну частину препідставки і у медіальну енторінальну кору, проксимальна частина дорзальної підставки — у *nc. accumbens,* перірінальну, прелімбічну і латеральну енторінальну кору. Запідставка *(postsubiculum)* щура володіє реципрокними зв'язками з первинною і вторинною зоровою корою, що обумовлює потрапляння візуальної інформації стосовно, наприклад, напрямку го-

гулярною активністю *(адаптивні)*.

[1] Нейрони дистальної стосовно зубчастої звивини частини поля проектуються у проксимальну частину підставки, і навпаки; синапси виявляють у глибокій частині молекулярного шару і пірамідному шарі.

[2] Кальбіндинпозитивні пірамідні глутаматергічні нейрони шару II, у тому числі так звані острівні клітини, пірамідні нейрони шару III і, можливо, шару V.

[3] Але не *nc. anterodorsalis* таламуса; *nc. anteroventralis* і *nc. anteromedialis* таламуса проектуються у скроневу частину підставки, цим шляхом у підставку надходить інформація щодо актуального напрямку голови.

[4] В оригіналі — *midline thalamic nuclei*.

[5] *Corpora mamillaria*.

лови у мережі цієї частини гіпокампально-енторінального комплексу *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*.

Для численних синапсів у межах підставки описано типові види пластичності, наприклад, довготривалу потенціацію і довготривалу депресію, а також інші її форми, залежні від метаботропних рецепторів глутамату, ацетилхолінових рецепторів і BDNF[1] *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*.

Функції[2]. Нейронні мережі підставки важливі для просторової навігації у складних, інтегральних, побудованих з кількох частин середовищах, для алоцентричної метризації й енграмування оточення, для реалізації просторової пам'яті. Дорзальна частина підставки — важливий елемент мережі формування ідіотетичного інформаційного входу під час локомоції[3]; ця ж частина підставки бере участь у сепарації мережевих патернів візуальної інформації, її проекції у медіальну енторінальну кору важливі для гіпокампзалежного відтворення, але не енграмування інформації. Ймовірно, підставка бере участь у генеруванні θ- і γ-осциляцій, а також *"різких хвиль"* і *"бриж"*. Сила θ-коливань[4] у підставці збільшується на тлі дослідження твариною нового об'єкта. Як і поле CA3 чи енторінальна кора, підставка розглядається як один із спонтанних генераторів γ-ритму. Близько половини нейронів підставки володіють стійкою егоцентричною просторово-преферентною активністю[5], однак менш точною, ніж гіпокампальні, не здатною до ремапування, тобто збереження преферентності після зміни просторового оточення, але не локалізації тварини. Активність нейронів підставки добре корелює з напрямком руху тварини[6], межами між частинами оточення[7], напрямком руху до межі[8], розташуванням нового об'єкта, наявністю підкріплення, а також з енграмуванням інформації. Нарешті, у підставці описано нейрони з кількома просторовими точками преферентної активності[9], а у пре- і припідставці щура — численну популяцію типових клітин решітки *(C. N. Boccara та співавт., 2010)*.

* * *

Не хочемо засмучувати читача, але, оглянувши вузлові ділянки сучасних уявлень про гіпокампальний комплекс мозку, мусимо визнати: формування цілісної картини у цій ніші нейробіології достоту ще далеко за горами. Думаємо, ми не єдині в інтуїції, що без продуктивних сеансів системного аналізу наші знання про механізми функції гіпокампа залишатимуться еклектичним набором аксіоматичних тверджень, з присмаком керівництва для пересічного користувача побутовою технікою, тобто становитимуть науковоподібну магічну книгу з заклинаннями, рецептами і приписами.

Хороша новина полягає у тому, що нейробіологія намацала перелік стрижневих функцій гіпокампа. Однак, на жаль, кепських новин набагато більше. Ось, наприклад, наші уявлення щодо статичної топології нейронних мереж гіпокампа обмежені товщиною зрізів, недосконалістю засобів клітинної візуалізації і тривимірної реконструкції зображень. Поєднання морфотопологічних і функціональних даних все ще здійснюється у задзеркаллі теоретичного моделювання: доволі скупі припущення про динаміку топології нейронної мережі гіпокампа у контексті тих чи інших його функцій отримано здебільшого *in silico*, виходячи зі свідомо спрощених умов. Уявлення щодо спеціалізації нейронів гіпокампа, точної топології їхніх зв'язків, глибини специфічності синапсів, а також стосовно ролі глії, судинного компонента і нейрогенної активності у здійсненні гіпокампальних функцій залишаються здебільшого схематичними, а подекуди й зачатковими. Відповіді на запитання, яким чином цілісна інформація у гіпокампі опрацьовується, енграмується

[1] *Brain-derived neurotrophic factor*.

[2] Наводимо за N. Matsumoto та співавторами *(2019)*.

[3] Ідіотетична інформація — просторова інформація, отримувана від сомато- і вестибулосенсорних систем, а також інформація щодо зорового потоку — зміни візуальної картини оточення внаслідок власного руху спостерігача.

[4] Англ. — *theta power*.

[5] Виразнішою у нейронів дистальних відділів підставки.

[6] Йдеться про так звані "*axis-tuned cells*".

[7] Йдеться про так звані "*barrier-related cells*".

[8] Йдеться про так звані "*boundary vector cells*".

[9] Йдеться про так звані "*multiplexed place cells*".

й відтворюється на топологічно-мережевому, клітинно-електрофізіологічному й молекулярно-генетичному рівні, — туманні. Залишаються без відповіді й вужчі питання: енграмування відбувається шляхом використання існуючих мережевих потужностей гіпокампа[1] чи потребує кардинального, залежного від змін не лише протеому й транскриптому, а й геному, розширення інформаційної ємності? Що є елементами енграми на елементарному рівні і який рівень організації матерії у цьому контексті слід вважати елементарним[2]? Яким чином фрагменти енграм оркеструються у цілісні енграми[3]? І багато інших.

Цілком очевидно, що відповіді на ці питання неможливі без залучення засобів системного топологічного аналізу. Однак найдошкульнішим тут є інше: що аналізувати? Зараз емпіричний матеріал про функцію нейронних мереж гіпокампа отримують на прижиттєвих зрізах або мікроелектродними, оптогенетичними чи DREDD[4]-засобами на цілісному мозку в умовах хронічного експерименту. *"Роздільна здатність"* такого дослідницького інстументарію з точки зору клітинного і субклітинного масштабу, м'яко кажучи, квола. Отже, допоки відсутні технічні засоби паралельного відстеження активності більшості нейронів гіпокампа на тлі реалізації його функції, з'ясування означених вище питань перебуватиме у *"теплій ванні"* екстраполяційного моделювання *in silico*[5]. Тобто десь там, у казкових цифрових світах, де існують кібернетичні морські чудовиська, прогресивні і надихаючі схемки векторної графіки на крейдованих сторінках провідних журналів і п'янкі системи дифрівнянь, там, де все яскраво і зрозуміло для навколонаукової спільноти з попкорном у руках. Однак, на жаль, у цьому позасвітті нема людини з її реальним життям і справжнім дебелим мозком, вагою у півтора кіло...

[1] Тобто всі елементарні засоби фіксації інформації наявні, роздільної здатності мережі достатньо, аби паралельно вмістити певну кількість корелятів різної інформації.

[2] Наприклад — нейрональний, синаптичний, макромолекулярний чи іще нижчий? Про це детальніше йтиметься в епілозі.

[3] Приміром — *"пасивно",* завдяки певним властивостям елементів системи, чи *"активно",* завдяки спеціальним складним організаторам енграми; у другому випадку одразу ж виникає питання щодо механізму *"генези"* таких організаторів із елементів системи, — і все повторюється...

[4] Англ. — *designer receptor exclusively activated by designer drugs*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Receptor_activated_solely_by_a_synthetic_ligand.*

[5] Поширення даних щодо активності окремих, поодиноких нейронів на всю віртуальну мережу з метою з'ясування її холістичних властивостей.

ΚΟΣΜΟΠΟΙΗΣΙΣ

за участю:

В. Черкасова
В. Васлович

І гіпокамп, і енторінальна кора є елементами лімбічної, буквально — *"крайової"* системи мозку[1], до складу котрої входить передусім присередина межова ділянка кори — обід на медіальній поверхні півкуль, де алокортекс[2] швидко щезає при мозолистому тілі і стовбурі[3]. Цей окрайок кори є, образно кажучи, зоною дотику мікрокосму і макрокосму, оскільки гіпокампально-енторінальний комплекс, відповідаючи за мапування зовнішнього світу, долучається до метризації внутрішнього. Можна сказати, що комплекс є *"топологічною машиною"*, оскільки у співдії з вищими асоціативними ділянками кори розкриває тополого-геометричну суть чи не будь-якої отримуваної інформації. Власне, просторовість є топологічною категорією, і неможливо говорити про властивості внутрішнього чи зовнішнього світу поза топологічним контекстом. У цих сенсах комплекс гіпокампа й енторінальної кори є типовим геодезистом[4], точніше, *"стереодезистом"*, оскільки метризує близьке й далеке довкілля спостерігача. Для внутрішнього ж світу він виступає *"космопоетом"*[5], тобто тим, хто витворює основні атрибути просторовості. Про механізми таких функцій мозку йтиметься у цій главі.

мозкова космонавтика

Нобелівська премія 2014-го року у галузі фізіології та медицини засвідчила актуальність і етапну результативність дослідження механізмів мозкової репрезентації часу і простору за участю енторінально-гіпокампального комплексу, або простіше — особливостей улаштування навігаційної системи мозку. На даний час описано чималий ряд специфічних нейронів, активність котрих корелює з реалізацією окремих аспектів цієї функції. Актуальний перелік, короткі дані щодо локалізації й основних властивостей цих клітин можна викласти наступним чином.

Клітини решітки[6] — специфічний функціональний вид нейронів, максимальну активність яких спостерігають при проходженні твариною певних, досить обмежених зон площини — вершин правильних трикутників, зібраних у гексагональні комірки. Отже, кожна клітина решітки фактично володіє власною мапою реперних для її активності точок площини локомоції, множина котрих у певному масштабі покриває двовимірний окіл навігатора гексагональною решіткою[7] *(T. Hafting та співавт., 2005; E. I. Moser, M. B. Moser, 2013)*. Основне місце зосередження клітин решітки — енторінальна кора[8]. На даний час клітини виявлено у нижчих ссавців *(E. I. Moser та співавт., 2008)*, кажанів *(M. M. Yartsev та співавт., 2011)*, приматів *(N. J. Killian та*

[1] Лат. *limbus* — край, межа, кордон *(англ. — border, edge)*. Як анатомічну лексему вперше вжито P. Broca *(1878)* і лише через 70 років наповнено сучасним анатомо-функціональним змістом *(P. D. MacLean,1949)*; у подальшому термін суттєво торпедовано і *"десакралізовано"* у тій частині, котра вбачала за лімбічною системою центральну роль у функції емоційної сфери, протиставляючи її решті кори головного мозку — підмурку когнітивного процесу *(https://en.wikipedia.org/wiki/Limbic_system#Etymology_and_history)*.

[2] Різнорідна, або й чужа кора.

[3] Отже, стінка кінцевого мозкового міхура, тобто кінцевого мозку, трансформується у кору не вся, тобто за винятком серединних ділянок.

[4] *γεωδαισία* — буквально *"ділення землі" (https://uk.wikipedia.org/wiki/Геодезія)*

[5] *κόσμος (д.-гр. — всесвіт); ποιητήν (гр. — творець)*. Хоча для слова *космопоїησις*, котре ми використали в якості назви глави, існує тривіальніший переклад: англ. — *ornamentation (https://lsj.gr/wiki/κοσμοποίησις)*, укр. — оздоблення.

[6] Клітини ґратки; *grid cells*; Нобелівська премія у галузі фізіології і медицини 2014 р. Співприсуджено подружжю E. Moser та M. B. Moser за відкриття і з'ясування особливостей функції клітин решітки; пріоритетна робота — T. Hafting та співавтори *(2005)*; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Grid-нейрон*.

[7] Величина і форма цих ділянок радіарно змінна: периферичні точки решітки більш радіарно розтягнені.

[8] У гризунів — II-й шар її медіальної частини.

співавт., 2012)[1], а також, з очевидними пересторогами[2], — у людини[3]. Метризація простору за участю клітин решітки гнучка *(M. Fyhn та співавт., 2007)*, один організм володіє клітинами решітки різного масштабування *(оглянуто E. I. Moser та співавт., 2017)*. Окрім клітин з гексагональними патернами активності у медіальній енторінальній корі і припідставці виявлено нейрони з іншою просторово-періодичною активністю *(J. Krupic та співавт., 2012)*. Формування характерних просторово-преферентних патернів активності клітин решітки є результатом нез'ясованих механізмів обробки інформації усіх модальностей *(див. далі)*. Традиційно вважають *(E. I. Moser та співавт., 2017)*, що ідея стосовно нейромережевого кореляту так званої *"когнітивної карти"* оточення висловлена E. C. Tolman *(1948)*, роль енторінальної кори у точній репрезентації просторових властивостей оточення вперше продемонстровано M. Fyhn та співавторами *(2004)*, клітини решітки вперше описано T. Hafting та співавторами *(2005)*.

Клітини місця[4] — деякі пірамідні нейрони поля CA1 і поля CA3 гіпокампа, а також, ймовірно, задньої частини кори поясної звивини *(M. Schafer, D. Schiller, 2018)*; активуються головним чином тоді, коли тварина перебуває у певному місці двовимірного середовища *(J. O'Keefe, J. Dostrovsky, 1971; E. I. Moser та співавт., 2017)*.

Клітини швидкості[5] — нейрони, активність котрих тісно корелює з величиною лінійної швидкості руху тварини *(C. Sun та співавт., 2015; E. Kropff та співавт., 2015*[6]*)*. Виявляють у медіальній енторінальній корі гризунів, у полях CA1 та CA3 гіпокампа[7], причому хоча б деякі з них відносяться до популяції клітин місця[8], а також до клітин решітки *(C. Sun та співавт., 2015*[9]*)*; і все ж, клітини швидкості медіальної енторінальної кори слід вважати доволі осібною функціональною групою *(E. Kropff та співавт., 2015)*.

Клітини часу[10] — популяції нейронів, ланцюги послідовної активності котрих повністю покривають певні енграмовані часові проміжки, наприклад, період здійснення того чи іншого поведінкового акту. Наявні у полі CA1 і CA3 гіпокампа, можливо, у медіальній енторінальній корі гризунів *(D. M. Salz та співавт., 2016)*; деякі клітини місця поля CA3 є елементами ансамблів клітин часу *(D. M. Salz та співавт., 2016)*. У латеральній енторінальній корі гризунів виявлено нейрони зі скатоподібною спадною активністю різної тривалості

---

[1] Частка клітин решітки в енторінальній корі приматів поступово зменшується у передньому напрямку *(N. J. Killian та співавт., 2012)*; автори не вивчали детально специфіку просторового розподілу цих клітин, однак, виходячи з використання у роботі терміна *"енторінальна кора"* без уточнення її частин, слід припускати, що для приматів не характерне чітке окреслення ділянки їхньої локалізації *(у щура вони зосереджені у медіальній частині енторінальної кори)*; невелику і фактично незначущу кількість таких нейронів автори виявили також і у гіпокампі: *"The proportion of grid cells identified in the hippocampus (4 out of 119; 3.4 %) was not significantly different from chance (P=0.41, χ^2[0.67,1]) ... (Fig. 1c). An important caveat is that our hippocampal recordings were all taken from the anterior hippocampus*[7]*, which is presumably comparable to the temporal hippocampus in rats, containing cells with larger place fields than in septal regions. Accordingly, it is difficult to compare the scale of the spatial representations between the EC and the hippocampus with the present data*."

[2] Непрямий доказ; C. F. Doeller та співавтори *(2010)* реєстрували періодичну *(кожні 60°)* зміну фМРТ-сигналу від енторінальної кори під час емуляції ротації суб'єкта у сталому, раніше вивченому шляхом розглядання зверху, околі, що може бути наслідком преферентної активації ансамблів клітин гексагональної решітки; цікаво, що сигнал зазначеної кутової фазності отримували не лише від енторінальної/підставкової ділянки, а й від задньої та медіальної тім'яної кори, бічної скроневої і медіальної префронтальної ділянок кори. Реєстрацію схожої фазної фМРТ-активності у ділянці енторінальної кори спостерігали при уявній ротації запам'ятованої площинної мапи *(J. L. S. Bellmund та співавт., 2016; A. J. Horner та співавт., 2016)*, при ментальних переміщеннях фокусу уваги у концептуально структурованому уявному світі *(A.O. Constantinescu та співавт., 2016; характерну фазну активність виявляли у VMPFC, у медіальній частині енторінальної кори, PCC, бічній тім'яній корі і ділянці TPJ)*, а також при спостереженні за специфічним стосовно гексагонального розбиття двовимірним переміщенням простого візуального елемента *(M. Nau та співавт., 2018; J. B. Julian та співавт., 2018)*. Тривимірну екстраполяцію підходу подано M. Kim та E. A. Maguire *(2019)*.

[3] C. F. Doeller та співавт., 2010; J. L. S. Bellmund та співавт., 2016; A. J. Horner та співавт., 2016; A. O. Constantinescu та співавт., 2016; M. Nau та співавт., 2018; J. B. Julian та співавт., 2018; оглянуто M. Kim, E. A. Maguire, 2019.

[4] Англ. — *place cells*; укр. варіант — просторові клітини *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Просторові_клітини)*. Нобелівська премія у галузі фізіології і медицини 2014 р.; співприсуджено J. O'Keefe за відкриття і з'ясування особливостей функції клітин місця; пріоритетна робота — J. O'Keefe, J. Dostrovsky *(1971)*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Place_cell.*

[5] Англ. — *speed cells*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Speed_cells.*

[6] А також, згідно з E. Kropff та співавторів *(2015)*, і раніші повідомлення: B. L. McNaughton та співавт., 1983; A. Czurko та співавт., 1999; J. O'Keefe та співавт., 1998; C. Lever та співавт., 2003 *[Lever, C. et al. Spatial coding in the hippocampal formation: input, information type, plasticity and behaviour; in The Neurobiology of Spatial Behaviour (ed. Jeffery, K. J.) Oxford Univ. Press, 2003, 352 p.]*.

[7] E. Kropff та співавтори *(2015)* свідчать, що ~15 % нейронів у кожному з шарів медіальної енторінальної кори *("~15 % across all layers")* й ~10 % нейронів гіпокампа *(поле CA1 й CA3)* володіють активністю, ступінь якої позитивно корелює з величиною швидкості лінійного руху тварини, слабко корелює з інформацією щодо площинної локації і напрямку руху, не залежить від візуального входу, хоча б частково обумовлюється ідіотетичним сенсорним входом, ретрансльованим стовбуровими структурами *(Ibid., з посиланням на: A. M. Lee та співавт., 2014)*.

[8] E. Kropff та співавт., 2015, з посиланням на: B. L. McNaughton та співавт., 1983; A. Czurko та співавт., 1999.

[9] За даними C. Sun та співавторів *(2015)*, серед збуджувальних нейронів II-го шару енторінальної кори миші гексагонально упорядковані *"острівні"* клітини виявляють суттєво більшу залежність активності від швидкості лінійного руху тварини, аніж оточуючі *"океанні"* клітини.

[10] Англ. — *time cells*.

(A. Tsao та співавт., 2018), популяція котрих теоретично може оформлювати ланцюгову активність клітин часу гіпокампа *(E. T. Rolls, P. Mills, 2019)*.

Клітини межі[1] — нейрони, котрі преферентно активуються при певному наближенні до просторової межі переміщення тварини; виявлені у пре- і припідставці, у II-му, III-му і V-му шарах енторінальної кори[2] *(F. Savelli та співавт., 2008; T. Solstad та співавт., 2008)*.

Клітини *[напрямку]* шляху[3] — нейрони енторінальної кори людини, преферентно активні щодо напрямку уявного колового переміщення *(але не обертання навколо власної осі)* особи у візуально емульованому графічному просторі. Складають ~6% реєстрованих нейронів енторінальної кори *(J. Jacobs та співавт., 2010)*.

Клітини напрямку голови[4] — нейрони, активність котрих залежить від напрямку голови тварини у просторі *(J. S. Taube та співавт., 1990 a, b, 2007)*; виявлені у II-му, III-, V- і VI-му шарах медіальної енторінальної кори гризунів[5], препідставці, запідставці *(postsubiculum)*, ретроспленіальній і задній поясній корі, у *nc. anterodorsalis*[6] таламуса, у *nc. mamillaris lateralis* і *nc. tegmentalis dorsalis*[7]. Активність клітин, окрім структури видимого околу, залежить і від напрямку гравітаційного поля, тобто кута напрямку носового кінця й кута латерального повороту голови *(M. E. Shinder, J. S. Taube, 2019)*.

Клітини кутової швидкості голови[8] — демонструють активність, преферентну стосовно певного напрямку і, вторинно, — стосовно певної кутової швидкості повороту голови *(J. Taube, 2009*[9]*)*; перелік зон розташування у головному мозку цих клітин вужчий, ніж для звичайних клітин напрямку голови[10]. Інформація щодо кутової швидкості голови, ймовірно, вилучається із полімодального сенсорного потоку на рівні *nc. prepositus hypoglossi*, *nc. supragenualis* і *nc. vestibularis medialis*; інформація щодо напрямку голови вилучається далі — на рівні *nc. tegmentalis dorsalis* та *nc. mamillaris lateralis (S. Valerio, J. S. Taube, 2016)*.

Клітини просторового зору[11] — нейрони гіпокампально-енторінального комплексу приматів, котрі активуються у момент, коли відповідна частина просторового оточення[12] потрапляє у поле зору, навіть у частково прихованому вигляді; активність зберігається протягом кількох хвилин після вимкнення зорової інформації. На відміну від клітин місця — активність не корелює з певною локацією спостерігача у просторі; на відміну від нейронів напрямку голови — не репрезентують загальну кутову орієнтацію, натомість їхня активність корелює з напрямком погляду на певний об'єкт[13]. Відіграють ключову роль в алоцентричній метризації оточення, в епізодичній просторовій пам'яті, у відтворенні просторових образів, у просторовій навігації тощо[14]. Нейрони просторового зору, активність яких максимальна при спрямуванні зору у певне місце оточення, без візуального з'ясування його структури[15], виявляють у полі CA1, парагіпокампальній звивині і препідставці; нейрони, активність яких при спрямуванні зору у певне місце простору залежить від візуалізації його вмісту, знаходять у полі CA3 *(R. G. Robertson та співавт., 1998)*.

Клітини руху[16] — кодують моду рухомості тварини на площині і прискорення руху *(C. Rochefort та співавт., 2013, за матеріалами J. R. Whitlock та співавт., 2012)*, локалізовані у задній тім'яній корі гризунів.

---

[1] Англ. — *boundary cells*, *border cells*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Boundary_cell (04.11.2019 р.);* Q. Tang та співавт., 2014, 2015.

[3] Англ. — *path cells*.

[4] Англ. — *head direction cells*.

[5] F. Sargolini та співавт., 2006; Q. Tang та співавт., 2014, 2015; L. M. Giocomo та співавт., 2014.

[6] І, можливо, у *nc. dorsalis lateralis* таламуса.

[7] S. J. Mizumori, J. D. Williams, 1993; L. L. Chen та співавт., 1994, J. S. Taube, 1995*;* R. W. Stackman, J. S. Taube, 1998; P.J. Best та співавт., 2001; M. Schafer, D. Schiller, 2018. *nc. tegmentalis dorsalis* — англ. *"dorsal tegmental nucleus", "dorsal tegmental nucleus of Gudden"; https://en.wikipedia.org/wiki/Dorsal_tegmental_nucleus*.

[8] Англ. — *angular head velocity cells*.

[9] Taube J. Head direction cells. Scholarpedia. 2009;4(12):1787, doi:10.4249/scholarpedia.1787, *http://www.scholarpedia.org/article/Head_direction_cells.*

[10] Taube J. Head direction cells. Scholarpedia. 2009;4(12):1787, doi:10.4249/scholarpedia.1787, *http://www.scholarpedia.org/article/Head_direction_cells;* приміром, описані у *nc. tegmentalis dorsalis* — J. P. Bassett, J.S. Taube, 2001.

[11] Англ. — *spatial view cells*.

[12] Йдеться про оточення, що у цей момент сприймається зором.

[13] Фактично, активність цих клітин меншою мірою залежить від егоцентричної кутової орієнтації, тобто від ідіотетичної інформації, натомість вони ув'язують напрямок погляду більшою мірою з алоцентричними координатами — реперними об'єктами оточення *(однак, див. черезнаступну виноску)*.

[14] *https://en.wikipedia.org/wiki/Spatial_view_cells (04.11.2019 р.).*

[15] Тобто, фактично, їхня активність значною мірою залежить і від ідіотетичної, егоцентричної інформації.

[16] Англ. — *movement cells.*

Клітини кутового напрямку руху цілі[1] **і клітини відстані до цілі**[2]: нейрони гіпокампального комплексу, активність котрих корелює з певним напрямом чи евклідовою *(а не траєкторною)* відстанню до спостережуваної цілі *(A. Sarel та співавт., 2017)*. Описані для поля CA1 кажана, певна частина володіє характеристиками клітин місця *(Ibid.)*.

Клітини системи тривимірної навігації[3] — підвиди клітин напрямку голови, так звані клітини азимута[4], клітин нахилу[5] і клітини повороту навколо рострокаудальної осі *(A. Finkelstein та співавт., 2015)*.

Описано також ряд навігаційних клітин підставки *(оглянуто N. Matsumoto та співавт., 2019)*: клітини напрямку руху[6], клітини границі між частинами оточення[7], клітини напрямку руху до межі[8] тощо; також у підставці описано нейрони з кількома просторовими точками преферентної активності[9].

Клітини соціального співвідношення[10] — нейрони, активність котрих преферентна щодо локації у доступному екстероцептивним системам околові іншого представника цього ж виду *(T. Danjo та співавт., 2018; D. B. Omer та співавт., 2018)*. На даний час описані для дорзальної частини поля CA1 гіпокампа щура і кажана; близько половини цих нейронів є ще й клітинами місця, деякі репрезентують положення у просторі неживих об'єктів.

Думаємо, цієї короткої довідки цілком достатньо, щоб зрозуміти, що увесь подальший матеріал глави гуртуватиметься навколо феномену *"енторінальної кори"*. Отже, спершу зупинімось на особливостях улаштування цієї невеличкої ділянки мозку.

навігація на краю мозку: острови, горби, клаптики, піраміди і зорі

внутрішньонюхова, або енторінальна кора

Термін *"енторінальна кора"* запропоновано Корбініаном Бродманом[11], можливо, через те, що ця ділянка *(поля BA 28 і 34)* розташовується медіальніше, *"внутрішніше"* від нюхової борозни[12] і відповідно від навколонюхової кори *(поля BA 35 і BA 36)*. У гризунів енторінальна кора займає задньовентральну частину поверхні півкулі великого мозку, антеролатерально межуючи з грушоподібною корою, вентромедіально — з навколоміндалеподібною корою[13], медіально — з припідставкою, латерально — з навколонюховою і занюховою[14] корою *(A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019)*. У приматів енторінальна кора розташована на вентромедіальній поверхні передньої частини скроневої частки, межуючи антеромедіально з навколоміндалеподібною корою, медіально — з пре- і припідставкою, задньомедіально — з припідставкою, антеролатерально і латерально — з навколонюховою корою, ззаду — з рештою кори парагіпокампальної звивини *(Ibid.)*. Енторінальна ділянка у всіх досліджуваних на даний час видів класу ссавців у анатомічному плані розглядається як частина або пряме продовження *"парагіпокампальної кори"*, і її включення разом з пре- і припідставкою до семантичного поля терміна *"гіпокампальна формація"* невиправдане (*G. W. van Hoesen та співавт., 2000*[15]).

---

[1] Англ. — *goal-direction cells*.

[2] Англ. — *goal-distance cells*.

[3] На даний час описано для кажана: "*Here we conducted neuralrecordings in bats, mammals well-adapted to 3D spatial behaviours, and found* ***head-direction cells tuned to azimuth, pitch or roll, or to conjunctive combinations of 3D angles****, in both crawling and flying bats." (A. Finkelstein та співавт., 2015; виділено нами — В. М.)*.

[4] Англ. — *pure azimuth cells*.

[5] Англ. — *pure pitch cells*; йдеться про нахил рострокаудальної осі тіла, точніше, носового кінця голови.

[6] Англ. — *axis-tuned cells*.

[7] Англ. — *barrier-related cells*.

[8] Англ. — *boundary vector cells*.

[9] Англ. — *multiplexed place cells*.

[10] Англ. — *social place cells*.

[11] "*The term "entorhinal cortex" was coined by Brodmann (1909) as a synonym for his area 28." (R. Insausti, D. G. Amaral, 2012).* Korbinian Brodmann *(1868–1918),* німецький невропатолог, психіатр і нейробіолог; ключова тематична праця: Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde *(Localisation in the cerebral cortex),* 1909 *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Корбініан_Бродман; https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Localisation_in_the_cerebral_cortex_(1909))*.

[12] *Sulc. rhinalis*, англ. — *rinal sulcus*.

[13] Англ. — *periamygdaloid cortex*.

[14] Перірінальною і пострінальною, відповідно.

[15] "*Although used periodically in the early literature, the term or concept of parahippocampal gyrus is relatively new, sanctioned as an annotation at the Sixth International Congress of Anatomists in Paris and listed in Nomina Anatomica, 1955. It replaced the classical but confusing term*

Енторінальна кора містить 6 шарів і все ж віднесена до перехідної[1] *(H. Stephan, 1975)*, а не до однорідної кори[2]. Загальна кількість нейронів енторінальної ділянки однієї півкулі у землерийки становить 1.3×10^5, у миші — 4×10^5, у щура — 6.8×10^5, у людини[3] — $7–8 \times 10^6$ *(оглянуто у: R. Insausti, D. G. Amaral, 2012; R. K. Naumann та співавт., 2016)*.

Стосовно історії площинної *(тангенційної)* регіоналізації енторінальної кори D. G. Amaral та співавтори *(1987)* наводять працю K. Brodmann (*1909*[4]), котрий виокремив у ній 2 поля уздовж латерально-медіальної *(у приматів — передньо-задньої)* осі. Цієї ж схеми притримувався W. J. S. Krieg (*1946*[5] *a, b*), однак присвоював цифровому позначенню цитоархітектонічного поля BA 28 протилежне буквене уточнення — 28 b і 28 a. R. Lorente de No *(1933)* на підставі аналізу гіпокампальних проекцій виокремлював 3 частини енторінальної кори ссавців — латеральну, проміжну і присередину[6]. Подальші дослідження *(оглянуто D. G. Amaral та співавт., 1987)* дозволили збільшити кількість підполів енторінальної кори людини до 23 *(M. Rose, 1926*[7] *a, b; Sgonilia, 1938*[8]*)* або до 16 *(H. Braak, 1972),* у мавпи — до 14 *(M. Rose,1926 a, b)* або щонайменше до 18 *(I. N. Filimonov, 1949*[9]*)*. На даний час існує рамковий консенсус щодо тангенційного цитоархітектонічного мапування енторінальної кори у ссавців[10], згідно з яким виокремлюють дві основні її частини: у гризунів — медіальну і латеральну, у людини — постеромедіальну й антеролатеральну[11].

Постеромедіальна енторінальна кора *(пМЕК)* людини цитоархітектонічно схожа до медіальної енторінальної кори *(МЕК)* гризунів, у II-му шарі містить так звані клаптики кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів поміж дифузної популяції зірчастих нейронів[12] *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*. Така архітектура суттєво відрізняється від антеролатеральної енторінальної кори *(аЛЕК)* людини — аналога латеральної енторінальної кори *(ЛЕК)* гризунів, з її островами зіркоподібних нейронів *(оглянуто у: R. K. Naumann та співавт., 2016, 2018)*. Ґрунтуючись на результатах високоточних фМРТ-досліджень *(T. Navarro Schroder та співавт., 2015)*, можна стверджувати не лише про цитоархітектонічну, а й про суттєву функціональну гомологію МЕК і пМЕК, ЛЕК і аЛЕК[13].

---

hippocampal gyrus from the Basle Nomina Anatomicaof 1895. Hippocampal gyrus left doubt as to whether one was referring to the hippocampal allocortex or to the cortical gyrus that lies medial to the inferior temporal gyrus on the ventral surface of the temporal lobe. If it were interpreted to mean hippocampus, it meant that the medialmost temporal gyrus had no name. If it meant the medialmost exposed temporal gyrus, which was the intent of early anatomists, it could be interpreted that there were two hippocampal gyri. Coining the term parahippocampal gyrus ameliorated the confusion and established this gyrus as the fifth temporal convolution, in line with the superior, middle, inferior, and occipitotemporal gyri, respectively. The rolled up allocortex in the inferior horn of the lateral ventricle became the hippocampal formation alone, or the true hippocampal gyrus. Although the foregoing designation has been respected during the last five decades, some authors include periallocortical parts of the parahippocampal gyrus, such as the presubicular, parasubicular, and entorhinal cortices, in a broader hippocampal formation concept[1,2,62,63]. This is predicated on the rich anatomical interconnectivity of these structures among themselves and with the hippocampus and dentate gyrus, and it is a matter of preference. However, as more is learned about these cortical areas neuroanatomically, it is clear that they connect strongly with many parts of the cortex, and we favor no retreat from the views expressed in Nomina Anatomica, 1955. ***Indeed, the entorhinal cortex is a sizeable part of the parahippocampal area in all species****. Including it along with the presubiculum and parasubiculum, as parts of the hippocampal formation, strips the parahippocampal gyrus concept of meaning." (виділено нами — В. М.).* Ймовірно, автори мають на увазі саме кору парагіпокампальної звивини, оскільки термін *"парагіпокампальна кора"* може мати інше значення: *"The anterior part of the gyrus includes the perirhinal and entorhinal cortices[citation needed]. The term parahippocampal cortex is used to refer to an area that encompasses both the posterior parahippocampal gyrus and the medial portion of the fusiform gyrus." (https://en.wikipedia.org/wiki/Parahippocampal_gyrus)*.

[1] *Periarchicortex (H. Stephan, 1975)*.

[2] *Isocortex*.

[3] У людини 10 % нейронів енторінальної кори зосереджено у II-му шарі, ~45 % — у III-му, 15 % — у V-му і 30 % — у VI-му *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*.

[4] Brodmann, K. *(1909)* Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. [Verlag von Johann Ambrosius] Barth, Leipzig.

[5] Krieg, W. J. S. *(1946 a)* Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. A. Topography of the cortical areas. J. Comp. Neurol. 84:221–275; Krieg, W. J. S. *(1946 b)* Connections of the cerebral cortex. I. The albino rat. B. Structure of the cortical areas. J. Comp. Neurol. 84:277–323.

[6] Англ.: *A — lateral, B — intermediate, C — medial*.

[7] Rose, M. *(1926 a)* Der Allocortex bei Tier und Mensch. J. Psychol. Neurol. 34:l-99; Rose, M. *(1926 b)* Die sog. Riecbrinde beim Menschen und beim Affem. 11. Teil des *"Allocortex bei Tier und Mensch."* J. Psychol. Neurol. 34:261–401.

[8] Sgonina, K. *(1938)* Zur vergleichenden Anatomie der Entorhinal- und Prasubikularregion. J. Psychol. Neurol. 48:56–163.

[9] Filimonov, I. N. *(1949)* Comparative Anatomy of the Cerebral Cortex of Mammalians, Paleocortex, Archicortex, and Interstitial Cortex. Publishing House of the USSR Academy of Medical Sciences, Moscow.

[10] H. Braak, 1972; F. M. S. Haug, 1976; D. G. Amaral та співавт., 1987; M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992; R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992; R. Insausti та співавт., 1995; M. Mikkonen та співавт., 1997; L. S. Krimer та співавт., 1999; W. A. Suzuki, A. Porteros, 2002; R. Insausti, D. G. Amaral, 2012; A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019.

[11] Відповідно — присередину і бічну, задньоприсередину і передньобічну.

[12] "*Superimposed on scattered stellate neurons*" — R. K. Naumann та співавт., 2018.

[13] Тому надалі ми часто використовуватимемо позначення МЕК/пМЕК і ЛЕК/аЛЕК.

Клітинний склад і нейропіль кожного з шарів енторінальної кори ссавців гетерогенний *(A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019)*; чи не найбільш цікавим і активно досліджуваним є II-й шар енторінальної кори — місце розташування морфологічних та функціональних її модулів.

На відміну від S. Ramon y Cajal *(1901[1])* та R. Lorente de No *(1933[2])*, сучасна схема стратифікації енторінальної кори розглядає II-й шар ширшим, зараховуючи до його складу дрібні й середнього розміру пірамідні нейрони, котрі раніше відносили до поверхневої частини III-го шару[3]. За даними C. W. Gatome та співавторів *(2010 a)*, у II-му шарі МЕК щура налічується ~58 000 нейронів, миші — ~24 000[4]. У складі цієї нейронної популяції загалом описують зірчасті, дрібні пірамідні та морфологічно не класифіковані нейрони[5]; кількісне співвідношення між морфологічними видами нейронів шару має видові особливості. Приміром, у щура 38 % нейронів II-го шару мають овоїдну морфологію соми, 29 % — полігональну, 17 % — пірамідну, решта — горизонтальні біполярні, триполярні, косі пірамідні[6] й дрібні округлі нейрони *(C. W. Gatome та співавт., 2010 a)*. У миші 52 % нейронів шару — овоїдні зірчасті, 22 % — полігональні зірчасті і 14 % — пірамідні нейрони. У кажана частка овоїдних зірчастих нейронів складає ~38 %, полігональних зірчастих — ~8 %, типових пірамідних — ~18 %, косих пірамідних — ~6 %, дрібних нейронів некласифікованої морфології — ~29 %[7]. Загалом у щура і у людини зірчасті нейрони складають 67–81 % усіх нейронів II-го шару МЕК/пМЕК, пірамідні — 16–32 % *(C. W. Gatome та співавт., 2010 b)*.

З точки зору представництва маркерних протеїнів та нейромедіаторів II-й шар енторінальної кори строкатий *(оглянуто A. Kobro-Flatmoen, M. P. Witter, 2019)*, характеризується диференційною тангенційною експресією білка *Reelin*, кальбіндину, кальретиніну, парвальбуміну, холецистокініну, соматостатину, нейропептиду Y, вазоінтестинального пептиду, енкефаліну, рецепторів серотоніну 5-HT_{1A}, 5-HT_{3A}, рецепторів ацетилхоліну, канабіноїдного рецептора CB_1, VGLUT3[8], PSA-NCAM[9], WFA[10], Wfs1[11], SMI-32[12], Ctip2[13], Etv1[14], COX2[15] і nNOS[16]. Основні види нейронів II-го шару — збуджувальні, серед котрих — зірчасті *Reelin*-позитивні і пірамідні кальбіндинпозитивні.

Аференти енторінальної кори у цілому надходять від ряду кіркових ділянок — перірінальної, грушоподібної, поясної, острівцевої, орбітофронтальної кори, від інших частин парагіпокампальної кори і від кори верхньої скроневої звивини *(G. W. Van Hoesen та співавт., 1972; R. Insausti та співавт., 1987; R. Insausti, D. G. Amaral, 2008, 2012),* а також від медіальної частини перегородкового комплексу *(оглянуто P.-Y. Jacob та співавт., 2014)* й ряду інших ділянок головного мозку — ймовірно, від мигдалеподібного комплексу, базального переднього мозку, огорожі, таламуса, *nc. supramamillaris,* VTA, від ядер шва і від блакитного місця *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*.

Добре відомий перфорантний шлях утворений аксонами нейронів II-го і III-го шару енторінальної кори[17], містить також аксони V-го і VI-го шарів[18]; більшість проекцій у складі шляху — іпсилатеральні *(M. P. Witter,*

---

[1] S. Ramon-y-Cajal. 1901. Estudios sobre la corteza cerebral humana: IV. Estructura de la corteza cerebral olfativa del hombre y mamíferos. Trab. Lab. Invest. Biol. Madr., 1, 1–140.

[2] R. Lorente de No. 1933. Studies on the Structure of the Cerebral Cortex. J Psychol. Neurol., 45, 381–438.

[3] За цією схемою у II-му шарі дорзальної частини ЛЕК виокремлюють два підшари: зовнішній *(II a)* — містить віялоподібні й інші клітини *(див. далі),* і внутрішній *(II b)*, котрий містить пірамідні нейрони.

[4] ~60 000 у II-му шарі усієї енторінальної кори миші *(C. W. Gatome та співавт., 2010 a, з посиланням на M. C. Irizarry та співавт., 1997)*.

[5] R. Lorente de Nó *(1933)* у II-му шарі енторінальної кори ссавців описував клітини з багатьма горизонтально розподіленими аксональними проекціями, інколи з косими дендритами *(oblique dendrites)* і пірамідоподібними тілами.

[6] Довга вісь соми не перпендикулярна до піальної поверхні кори; див. далі.

[7] C. W. Gatome та співавт., 2010 b, з посиланням на: M. Mikkonen та співавт. 2000; S. P. Schwartz, P. D. Coleman, 1981.

[8] *Vesicular glutamate transporter type 3*.

[9] *Polysialylated neural cell-adhesion molecule*.

[10] *Wisteria floribunda agglutinin*.

[11] *Wolfram syndome protein 1*.

[12] *Sternberg monoclonals incorporated product no. 32*.

[13] *Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor-interacting protein 2*.

[14] *E26 transformation-specific (вар. E-twenty-six, Erythroblast Transformation Specific) Variant Transcription Factor 1*.

[15] *Cyclooxygenase 2*.

[16] *Nitric oxide synthase*.

[17] Наводимо згідно з даними, оглянутими у: D. G. Amaral та співавт., 2007; M. P. Witter, 2007 b; G. Neves та співавт., 2008; K. M. Igarashi, 2016; X. Xu та співавт., 2016; M. P. Witter та співавт., 2017 b.

[18] Перфорантний шлях щонайменше щура містить невелику кількість проекційних волокон від пре- і припідставки *(D. G. Amaral та співавт., 2007, з посиланням на C. Kohler, 1985),* які, зважаючи на наведені у першоджерелі морфограми, потрапляють у зону зубчастої звивини, огинаючи край *sulc. hippocampalis* і не перфоруючи її; постсинаптичні клітини щодо цих волокон невідомі; ймовірно, вони передають

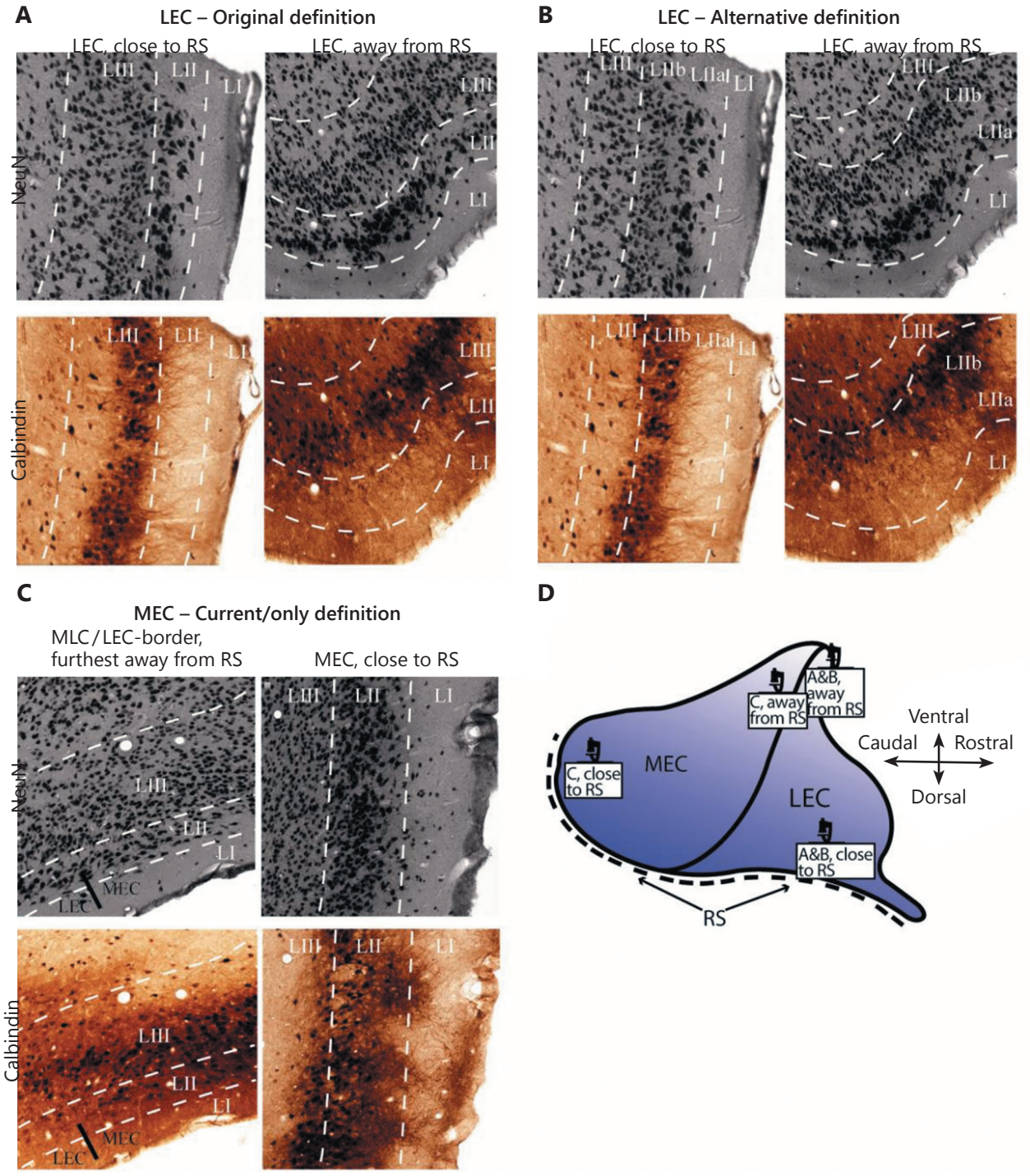


Рис. 37. Шари ентorінальної кори за класичним і альтернативним визначенням. A. Kobro-Flatmoen та M. P. Witter *(2019)*

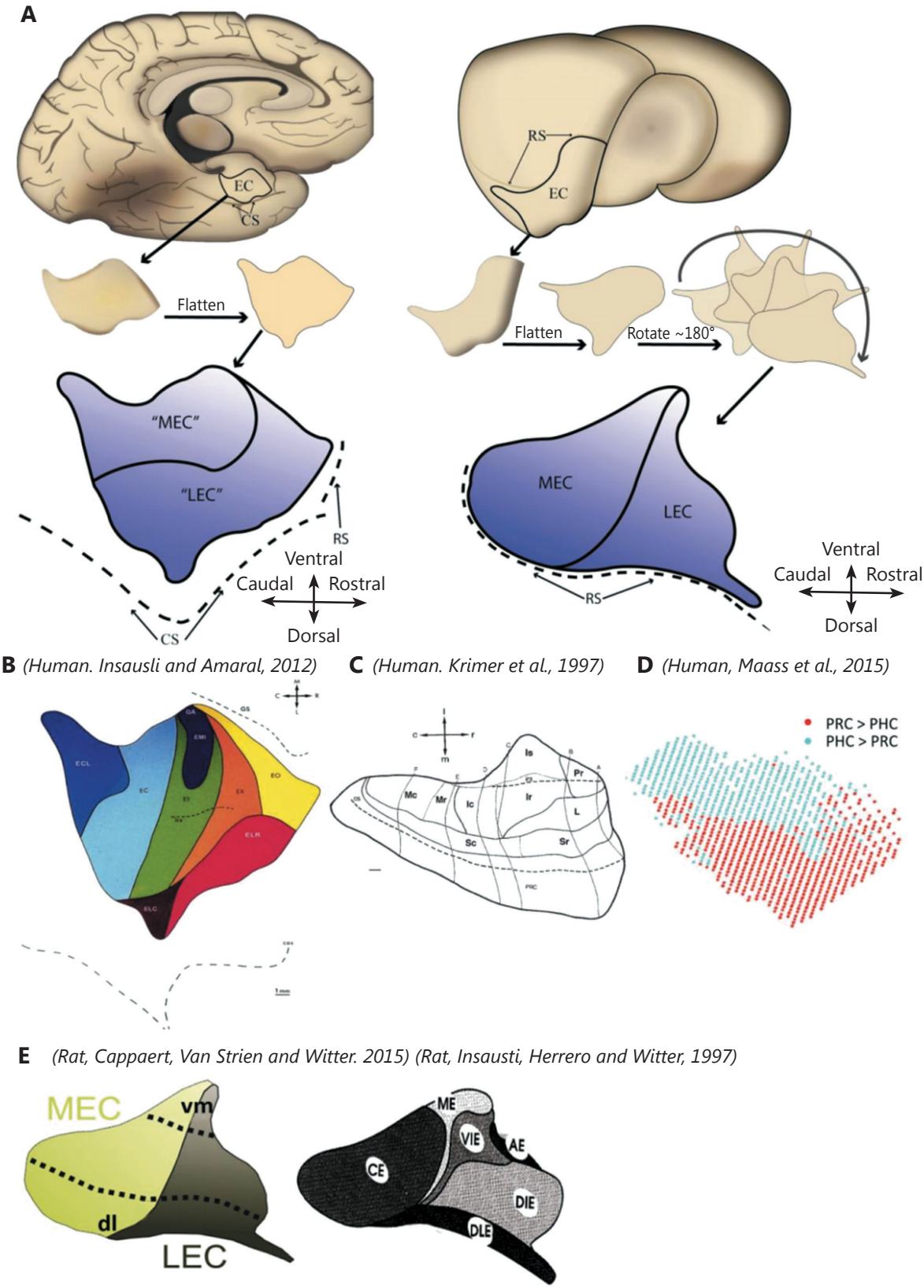


Рис. 38. Регіоналізація ентірінальної кори. Оглянуто A. Kobro-Flatmoen і M. P. Witter *(2019)*.

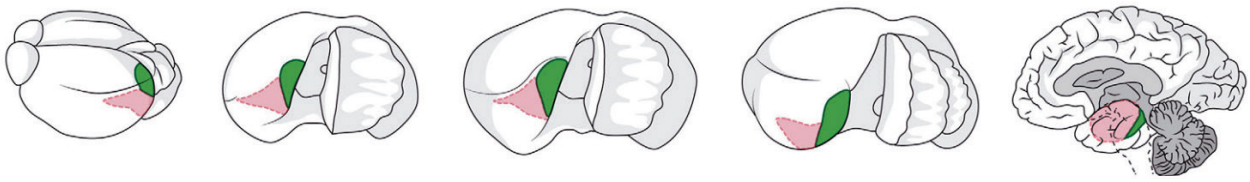


Рис. 39. Енторінальна кора ссавців. R. K. Naumann та співавтори *(2016).* На цій доволі приблизній схемі зеленим позначено МЕК/пМЕК — місце преферентного розташування кальбіндинпозитивних клаптиків; натомість рожевим виокремлено ЛЕК/аЛЕК — ділянку розташування островів. Зліва на право: сункуса етруського *(Suncus etruscus),* єгипетського летючого собаки *(Rousettus aegyptiacus),* миші хатньої *(Mus musculus),* пацюка сірого *(Rattus norvegicus)* і людини *(Homo sapiens)*. Точні назви видів наведено нами

2007 b). Загалом (N. Matsumoto та співавт., 2019; E. S. Nilssen та співавт., 2019), *Reelin*-позитивні зірчасті глутаматергічні нейрони шару II і, можливо, нейрони шару VI проектуються у зубчасту звивину, поле CA3[1] і поле CA2 гіпокампа. Кальбіндинпозитивні пірамідні глутаматергічні нейрони шару II[2], пірамідні нейрони шару III і, можливо, шару V проектуються у поле CA1[3] і підставку *(у тому числі контрлатерально)*, формуючи так званий скронево-гіпокампальний шлях[4]. У щура нейрони, розташовані в енторінальній корі латерально, проектуються у дорзальну частину зубчастої звивини, нейрони, розташовані медіальніше, — у вентральніші ділянки зубчастої звивини; дорзальні ділянки зубчастої звивини отримують входи від ЛЕК, латеральних і каудальних ділянок МЕК, вентральні ділянки зубчастої звивини — від медіальніше розташованих нейронів обох частин енторінальної кори *(M. P. Witter, 2007 b)*[5].

Залишається нез'ясованим питання щодо кількості нейронів зубчастої звивини, охоплених одним проекційним аксоном клітини енторінальної кори[6]. За розрахунками C. W. Gatome та співавторів *(2010 a),* одна така клітина II-го шару МЕК щура формує ~43 000 синапсів у зубчастій звивині; зона поширення терміналей одного проекційного аксона клітини II-го шару енторінальної кори щура складає ~4 мм *(D. G. Amaral, M. P. Witter, 1989)* або навіть менше ~1.0–1.9 мм *(оглянуто R. S. Sloviter, T. Lomo, 2014),* що в цілому узгоджується з концепцією ламелярної організації гіпокампа уздовж основної осі *(Ibid.)*. Глутаматергічні синапси волокон перфорантного шляху з дендритами клітин-зерен зубчастої звивини кроля виявились першим нейрофізіологічним об'єктом, на якому описано явище довготривалої потенціації *(T. Lømo, 1966[7]; T. V. P. Bliss, T. Lømo, 1973)*.

Найцікавішою особливістю енторінальної кори є її модулярна організація, котра проявляється кластеризацією саме нейронів II-го шару. Описано 2 типи кластерів: МЕК/пМЕК містить так звані клаптики[8], укомплектовані дрібними пірамідними нейронами; для ЛЕК/аЛЕК характерні так звані острови[9], або клубочки[10], виповнені в основному зірчастими нейронами, котрі у людини мають макроскопічний відповідник — горбки, або бородавки гіпокампа. Обидва види кластерів просторово не співпадають і, ймовірно, розташовуються на різній глибині. Про все це детально йтиметься далі.

інформацію, яка надходить у препідставку від переднього таламічного ядра (D. G. Amaral та співавт., 2007).

[1] Проекційні волокна від латеральної частини енторінальної кори *(латеральний перфорантний шлях)* — енкефалінпозитивні *(J. P. Pierce та співавт., 2014, з посиланням на C. T. Drake та співавт., 2007),* від медіальної частини енторінальної кори *(медіальний перфорантний шлях)* — ймовірно, холецистокінінпозитивні *(https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path)*.

[2] У тому числі так звані острівні клітини, див. далі.

[3] *R. Insausti та D. G. Amaral (2012)* зазначають, що за такої схеми проектування, близько половини *(45 %, або 3.6 × 10⁶ — саме стільки нейронів у III-му шарі, які автори вважають у повному складі проекційними стосовно поля CA1)* енторінальної кори людини повинні синапсувати з ~16 × 10⁶ нейронами поля CA1 *(R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*.

[4] "*Temporoammonic pathway*" *(M. P. Witter та співавт., 2017 b; https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path)*; у деяких випадках, ймовірно, розглядають як гілку перфорантного шляху — G. Neves та співавт., 2008; щодо структури проектування нейронів енторінальної кори — U. Heinemann та співавт., 2006.

[5] Оглянуто у: *https://en.wikipedia.org/wiki/Perforant_path.* Згідно з іншою топографічно-проекційною схемою *(O. J. Ahmed, M. R. Mehta, 2009)*, в енторінальній корі, майже перпендикулярно до лінії поділу на медіальну та латеральну частини, виділяють три смуги: вентромедіальну — проектується у вентральну, або *"скроневу"* частину гіпокампа, дорзолатеральну — проектується у дорзальну, або *"перегородкову"* частину гіпокампа, і проміжну. Особливості формування і проектування шляху мають видову специфіку.

[6] І навпаки, показник конвергентності проекцій енторінальної кори на проекційні нейрони зубчастої звивини.

[7] "*Long-term potentiation*"; Lømo T *(1966). "Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation."* Acta Physiologica Scandinavica. 68 *(Suppl 277):* 128 *(наводимо за: https://en.wikipedia.org/wiki/Long-term_potentiation)*.

[8] Англ. — *patches*.

[9] Англ. — *islands*.

[10] *Glomerula corticalia*.

ЛЕК/аЛЕК та її острови

У II-му шарі ЛЕК описують 4 підгрупи основних клітин[1]: **1)** пірамідні нейрони з вертикально орієнтованою сомою і апікальним дендритом[2]; **2)** косі пірамідні з горизонтально орієнтованою сомою, апікальним дендритом, спрямованим не перпендикулярно до піальної поверхні[3]; **3)** віялоподібні нейрони[4], схожі на зірчасті, однак без відокремленого базального дендритного стовбура[5]; **4)** мультиформні нейрони, схожі на зірчасті[6]. За електрофізіологічними властивостями підгрупи основних нейронів ЛЕК більш схожі, ніж у МЕК *(M. P. Witter та співавт., 2017 a)*. Два основні імуногістохімічні фенотипи нейронів II-го шару[7] — *Reelin*-позитивні[8] і кальбіндинпозитивні[9] більш-менш сегреговані за глибиною залягання: перші локалізовані переважно у підшарі IIa, другі — глибше, у підшарі IIb *(M. P. Witter та співавт., 2017 a)*. За даними E. S. Nilssen та співавторів *(2018, 2019)*[10], Reelin-позитивні нейрони ЛЕК проектуються у зубчасту звивину, поле CA3 і CA2.

Острови II-го шару ЛЕК/аЛЕК *(ентoрінальні острови)* виявляють уже при звичайних оглядових забарвленнях[11]; аналогічні[12] структури ЛЕК/аЛЕК візуалізуються й при гістохімічному дослідженні активності ацетилхолінестерази й цитохромоксидази, а також при імуногістохімічному виявленні експресії глутамінази[13], глутаматдекарбоксилази[14], парвальбуміну, соматостатину$_{28}$ і нейропептиду Y *(A. Solodkin, G. W. van Hoesen, 1996)*, або парвальбуміну, кальретиніну і кальбіндину *(M. Mikkonen та співавт., 1997)*. У аЛЕК найточніше співпадіння просторового розподілу характерне для експресії парвальбуміну й забарвлення сом нейронів тіоніном за Нісслем *(M. Mikkonen та співавт., 1997)*. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)*, узагальнюючи наявний емпіричний матеріал, стверджують, що вміст ентoрінальних островів позитивний стосовно експресії цитохромоксидази і парвальбуміну; за іншими даними, більшість ентoрінальних островів людини містять зірчасті клітини, котрі експресують цитохромоксидазу, нейрофіламенти і оточені парвальбумінпозитивним нейропілем *(M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992; R. F. Hevner, M. T. Wong-Riley, 1992)*.

Розташування переважної більшості нейрофіламент-H-позитивних ентoрінальних островів людини не співпадає з кальбіндинпозитивними клаптиками *(R. K. Naumann та співавт., 2016), про які детально йтиметься далі*. У цьому випадку, на відміну від нижчих ссавців *(с. 131 цього тому)*, обидва типи кластерів принципово виявні при звичному оглядовому забарвленні *(приміром, за Нісслем)*, однак клаптики за таких умов візуалізуються значно гірше[15]. При тангенційному співрозташуванні обох островів і клаптиків створюється враження різної глибини залягання: R. K. Naumann та співавтори *(2016)* стверджують, що поміж або глибше островів[16] ентoрінальної кори людини і мавпи можуть розташовуватися кластери дрібних кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів — типових для пМЕК[17]. У пМЕК і особливо у каудомедіальній її частині[18] нейрофіламент-H-позитивні острови зливаються у моношар, на тлі котрого *(каудомедіально)* чи у складі якого *(каудально)* розташовані кальбіндинпозитивні клаптики ентoрінальної кори. Цікаво, що згідно з R. Insausti та співавторами *(1995)*[19], острови II-го шару, виявні, найімовірніше, при забарвленні тіоніном[20], присутні у всіх частинах ентoрінальної кори людини.

---

[1] Наводимо за M. P. Witter та співавторами *(2017 a)*, з посиланням на: C. Canto, M. P. Witter *(2012 a)*, Leitner та співавторів *(2016)*.

[2] В основному кальбіндинпозитивні, деякі *Reelin*-позитивні.

[3] В основному кальбіндинпозитивні.

[4] Англ. — *fan cells*.

[5] Більшість експресують Reelin, деякі, ймовірно, кальбіндин, найімовірніше — збуджувальні; див. E. S. Nilssen та співавт., 2018.

[6] Експресують кальбіндин і Reelin.

[7] Слід думати, що йдеться саме про ЛЕК гризунів.

[8] Аналог — зірчасті нейрони II-го шару МЕК.

[9] Аналог — пірамідні нейрони II-го шару МЕК.

[10] *Fig. 2*.

[11] Наприклад, при забарвленні за Нісслем чи його модифікаціях — H. Braak *(1972)*.

[12] A. Solodkin, G. W. van Hoesen, 1996, *fig. 2A, 3C*.

[13] *Phosphate-activated glutaminase.*

[14] *Glutamic acid decarboxylase.*

[15] Див.: M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992 — *fig. 5 A, 6 A*.

[16] Наприклад, у шарі III — *fig. 6 B* у роботі W. A. Suzuki та A. Porteros *(2002)*.

[17] Див.: M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992 — *fig. 5 A, 6 A*; W. A. Suzuki, A. Porteros, 2002 — *fig. 6 B, fig. 8*.

[18] Виходячи з картини, наведеної на *fig. 8 A* у роботі R. K. Naumann та співавторів *(2016)*.

[19] *Fig. 16,* верхня частина, с. 195.

[20] Автори називають представлений матеріал отриманим за допомогою *"histological sections"*.

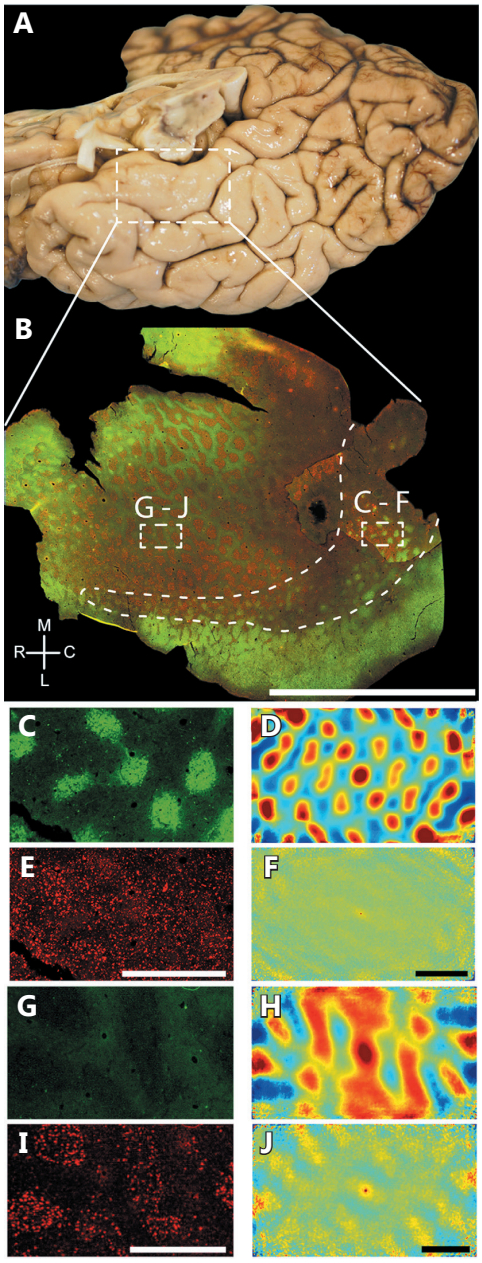


Рис. 40. Як можна бачити на представленому рисунку із праці R. K. Naumann та співавторів *(2016; коричневий колір — імуногістохімічна візуалізація нейрофіламента H*[1]*, зелений колір — імуногістохімічна кальбіндину)* — в енторінальній корі людини кальбіндинпозитивні клаптики з преферентним вмістом дрібних пірамідних клітин розташовані здебільшого у каудальній частині енторінальної кори, нейрофіламент-Н-позитивні енторінальні острови з преферентним вмістом зірчастих клітин — у ростральних відділах енторінальної кори, причому суперпозиція цих двох утворень малоймовірна[2]. Зверніть увагу на переважання кількості островів над клаптиками, на наявність клаптиків у найростральніших відділах кори, гексагональну тангенційну організацію груп найкаудальніших клаптиків, їх дрібніші розміри і типову округлу форму порівняно з більшими, безформними, значно численнішими і струменеподібно-лінійно організованими островами.

[1] R. K. Naumann та співавтори *(2016): "The SMI-32 mouse monoclonal IgG1 antibody was prepared against the nonphosphorylated epitope of neurofilament H isolated from homogenized hypothalami from Fischer 344 rats. SMI-32 has been shown to visualize two bands (200 and 180 kDa), which merge into a single neurofilament H line on two-dimensional blots and is expressed in neuronal cell bodies, dendrites, and some thick axons in both the central and the peripheral nervous systems (Sternberger and Sternberger, 1983). SMI-32 immunreactivity has previously been shown to label stellate cells, multipolar neurons, and modified pyramidal neurons in layer 2 of human entorhinal cortex (Beall and Lewis, 1992). These studies demonstrate that this antibody generally produces strong labeling in medium-sized to large pyramidal neurons located in layers 3 and 5 as well as demarcating the six cortical layers of the ferret visual cortex (Homman-Ludiye та співавт., 2010)*". Чи були використані саме ці, мишачі антитіла для дослідження людського матеріалу — не зрозуміло.

[2] "*We identified putative stellate cell islands by neurofilament immunoreactivity (fig. 8 B, red) and calbindin patches by calbindin immunoreactivity (fig. 8 B, green). In caudal human entorhinal cortex (Fig. 8 C), we observed hexagonally (fig. 8 C, D) arranged calbindin patches, which were superimposed onto a spatially scattered population of putative stellate cells (fig. 8 E, F). This arrangement is remarkably similar to the cellular organization of rat medial entorhinal cortex (Ray та співавт., 2014). ... As described previously for the rat (Ray та співавт., 2014) and also shown in Figure 8 B and C for the human, medial/caudal entorhinal cortex contains calbindin-positive pyramidal cell patches and scattered stellate cells (fig. 8 E).* ***These modules are different from the stellate cell islands*** *(fig. 8 B, I) in rostral entorhinal cortex that have been extensively characterized in the human brain". (виділено нами — В. М.)*.

Діаметр одного енторінального острова аЛЕК людини — ~0.5–1[1] мм, середня відстань між ними — 369 ± 162 мкм *(A. Solodkin, G. W. Van Hoesen, 1996)*. G. Simic та співавтори *(2005)* нараховують в енторінальній корі лівої півкулі великого мозку людини ~121 островів[2], у правій — ~111, загалом — ~232[3]. Середня кількість нейронів у кожному такому острові лівої і правої півкулі складає відповідно — $\sim 4.7 \times 10^5$ і $\sim 4.1 \times 10^5$; з віком площа енторінальної горбистості і середня кількість нейронів у пересічному острові суттєво зменшується *(Ibid.)*.

На відміну від МЕК/пМЕК та її кластерів, про котрі детально йтиметься далі, функція ЛЕК/аЛЕК і енторінальних островів залишається маловідомою. Більшість нейронів ЛЕК не володіють залежною від розташу-

[1] Середній діаметр *"круглих"* островів — 489 ± 112 мкм, *"видовжених островів"* — 918 ± 152 мкм *(A. Solodkin, G. W. Van Hoesen, 1996)*.

[2] У авторів — горбків енторінальної кори, "*verrucae areae entorhinalis*".

[3] Межі — від 173 до 292.

вання тварини у просторі активністю, однак серед них є такі, котрі преферентно активуються при локальних змінах складу оточення — при появі чи зникненні об'єктів.

Відомо *(оглянуто K. M. Igarashi, 2016)* про пряму топологічну і функціональну асоціацію ЛЕК з нюховою цибулиною і первинною нюховою ділянкою кори — грушоподібною корою *(K. M. Igarashi та співавт., 2012)*: передня частина ЛЕК отримує щонайменше 45 % аферентів саме від цієї ділянки кори *(M. P. Witter, D. G. Amaral, 2004*[1]*)*, нейрони ЛЕК преферентно активуються при експозиції енграмованих нюхових стимулів[2] *(B. J. Young та співавт., 1997),* мережі III-го шару ЛЕК беруть участь у градуальній репрезентації запахів під час асоціації нюхової і просторової інформації *(K. M. Igarashi та співавт., 2014)*. Ймовірно, така інформація про особливості нюхових характеристик об'єктів передається у гіпокамп на тлі формування цілісних енграм оточення чи поведінкових епізодів.

Певні нейрони ЛЕК преферентно активуються у випадку близького, достатнього для тактильного і нюхового сприйняття розташування тварини відносно нового дискретного, обмеженого у просторі об'єкта *(S. S. Deshmukh, J. J. Knierim, 2011; A. Tsao та співавт., 2013),* котрий сприймається як інтегральне джерело візуальних, тактильних і нюхових стимулів. Частина клітин ЛЕК розряджається при зникненні об'єкта, що свідчить про їхню можливу функцію у формуванні кореляту зміни оточення або енграми прибраного об'єкта *(A. Tsao та співавт., 2013)*.

У той час як функціональна мережева асоціація між МЕК і гіпокампом реалізується на тлі θ- і швидкої γ-активності, інтегральним електрофізіологічним еквівалентом функціонального зв'язку ЛЕК і поля CA1 гіпокампа під час енграмування певної специфічної інформації є коливання з частотою 20–40 Гц *(K. M. Igarashi та співавт., 2014; K. M. Igarashi, 2015);* генерування такої частоти може здійснюватися за участі елементів нюхового аналізатора, приміром, нюхової цибулини і грушоподібної кори *(оглянуто K. M. Igarashi, 2016)*.

E. S. Nilssen та співавтори *(2018, 2019)* припускають наявність у ЛЕК не лише схожої з МЕК нейронної мережі, а й клітин з подібною до клітин решітки просторово-преферентною активністю, котрі забезпечують метризацію специфічної для ЛЕК об'єктзалежної інформації про оточення[3]. За їхніми спостереженнями, віялоподібні нейрони[4] II-го шару ЛЕК формують основну частину проекцій цієї ділянки енторінальної кори у зубчасту звивину, поле CA3 і CA2. Ці еференти аналогічні проекціям зірчастих нейронів МЕК *(див. далі)*, однак, найпевніше, несуть іншу інформацію. Виявляється, взаємозбуджувальні входи між віялоподібними нейронами рідкісні, натомість ці клітини преферентно контактують з двома підтипами гальмівних нейронів, чим обумовлюють дисинаптичні взаємозв'язки[5], як і зірчасті нейрони МЕК. Також віялоподібні нейрони віддають і отримують моносинаптичні впливи від вертикальних пірамідних нейронів II-го шару ЛЕК.

МЕК/пМЕК та її клаптики

У цілому питання класифікації клітинних видів II-го шару МЕК, варіантів їх проектування ще далеке від вирішення[6] *(E. C. Fuchs та співавт. 2016)*. Традиційно у цьому шарі МЕК описують 4 види нейронів: два основні — зірчасті *Reelin*-позитивні й пірамідні кальбіндинпозитивні, а також два проміжні, з морфологією, що має риси обох основних видів — проміжні зірчасті[7] і проміжні пірамідні[8] *(оглянуто M. P. Witter та співавт., 2017 a). За виключно морфологічними ознаками C. B. Canto й M. P. Witter (2012 b)* описують 3 підтипи проміжних форм нейронів МЕК щура: косі пірамідні нейрони[9] і два підтипи з морфологією, проміжною стосовно зірчастих, вертикальних і горизонтальних *(косих)* пірамідних нейронів, причому для одного підтипу характерний апікальний дендрит, верхівкою спрямований до піальної поверхні кори, для другого — гори-

---

[1] Witter, M. P., Amaral, D.G., 2004. Hippocampal formation. In: Paxinos, G. *(Ed.),* The Rat Nervous System 3rd ed. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands *(Цит. за: K. M. Igarashi, 2016)*.

[2] "*Odor-guided delayed nonmatch-to-sample task*."

[3] "*It is thus conceivable that, given the appropriate afferent input, neurons in LII of LEC will show hexagonal, or at least regularly repeating, firing patterns, along dimensions defined by their inputs. In contrast to the pure spatial representation observed in MEC, periodic patterns might arise in LEC to represent complex features of experience [Tsao et al., 2013, 2018; Knierim et al., 2014;Constantinescu et al., 2016]*."

[4] Англ. — *fan cells*.

[5] Маємо на увазі зв'язки між собою.

[6] "*Standardized cell-type classification criteria will be necessary to allow integration and direct comparability of data across different laboratories. ... We predict that reconciling volume electron microscopy data with connectivity studies in brain slices and viral tracing will be a vital task for neuroscience in the next decades.*"

[7] Англ. — *intermediate stellate cells*; в основному, *Reelin*-позитивні, хоча трапляється і коекспресія кальбіндину.

[8] Англ. — *intermediate pyramidal cells*; менш однорідні, в основному кальбіндинпозитивні, хоча виявляють і Reelin-позитивні чи Reelin/кальбіндинпозитивні.

[9] З горизонтально орієнтованою сомою.

зонтально орієнтована сома. E. C. Fuchs та співавтори *(2016)* виокремлюють 4 різні види лише серед основних клітин II-го шару. На думку R. K. Naumann та співавторів *(2018)* у II–III-му шарі МЕК присутні більше ніж 3 різні типи збуджувальних нейронів; з точки зору патернів генетичної експресії, ці шари МЕК нагадують шар V нової кори *(H. L. Ramsden та співавт. 2015)*. Так чи інакше, комплексний підхід дозволяє виокремлювати серед нейронів II-го шару МЕК щонайменше дві основні функціональні популяції — збуджувальні кальбіндинпозитивні пірамідні нейрони і *Reelin*-позитивні зірчасті нейрони; іншою важливою функціональною популяцією є пірамідні нейрони III-го шару. Саме ці три види нейронів є основним джерелом проекцій МЕК у гіпокамп у складі перфорантного шляху[1] *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

Пірамідні нейрони II-го шару — в основному збуджувальні, експресують кальбіндин[2] або *wolframin*[3]; сучасні підрахунки визначають їх частку у 30–40 % від усіх нейронів II шару МЕК[4]. Вони проектуються у поле CA1 і підставку[5], синапсуючи преферентно з інтернейронами поля CA1[6], демонструють чітку залежність активності від θ-ритму, отримують холінергічні входи[7]. Інші ділянки проектування — контрлатеральна енторінальна кора і нейрони медіальної частини перегородкового комплексу[8]. Пірамідні нейрони II-го шару проектуються також на зірчасті, однак не навпаки[9].

Зірчасті нейрони — збуджувальні, хоча й експресують Reelin[10], складають до 50–60 % усіх нейронів II-го шару МЕК[11], є одним з основних джерел перфорантних волокон, котрі синапсують із клітинами-зернами зубчастої звивини[12] і нейронами поля CA3 *(T. Kitamura та співавт., 2015)*. Володіють багатьма, радіарно розташованими відносно соми дендритами *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*. Припускають поодинокі синапси між зірчастими нейронами; контакти між цими клітинами можуть опосередковуватися й через інтернейрони[13]. Локальними проекціями зірчасті нейрони суттєво відрізняються від пірамідних[14], щільність просторового розташування їхніх пресинаптичних бутонів набагато більша у глибоких шарах МЕК[15]. Загалом, у МЕК миші кальбіндинпозитивні нейрони II-го шару розташовані в основному поверхневіше стосовно *Reelin*-позитивних[16].

---

[1] "*The excitatory cell types are the major source of projections to the hippocampus and of grid signals in the MEC (Cappaert et al., 2015; Igarashi 2016; Rowland et al., 2016); however, increasing evidence indicates that interneurons also provide longrange projections to the hippocampus (Germroth et al., 1989; Melzer et al., 2012; Ye et al., 2018). For a more comprehensive overview of cell types in the entorhinal cortex, we refer readers to excellent reviews (Canto and Witter 2012; Cappaert et al., 2015; Witter et al., 2017a)." (R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

[2] ~32 % усіх нейронів II-го шару МЕК щура кальбіндинпозитивні *(оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018),* не експресують ГАМК *(R. K. Naumann та співавт., 2016, з посиланням на: Y. Kubota та співавт., 1994; T. Kitamura та співавт., 2014),* ~88 % з них — глутаматергічні *(R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992; T. L. Hayes, D. A. Lewis, 1992; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996; W. A. Suzuki, A. Porteros, 2002; S. Ray та співавт., 2014)*.

[3] Wolfram syndome protein 1.

[4] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: D. A. Peterson та співавт. 1996; T. Kitamura та співавт. 2014; S. Ray та співавт. 2014; C. Sun та співавт. 2015.

[5] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на T. Kitamura та співавт., 2014; K. M. Igarashi, 2016.

[6] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: T. Kitamura та співавт. 2014; X. Yang та співавт. 2018; "*... however, this projection was not detected in a recent study; Fuchs та співавт. 2016 ...*" *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

[7] R. K. Naumann та співавт., 2016 з посиланням на S. Ray та співавт., 2014.

[8] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Varga та співавт. 2010; E. C. Fuchs та співавт. 2016.

[9] За словами R. K. Naumann та співавторів *(2018),* частка таких нейронів — 13.5 % *(J. Winterer та співавт., 2017)* або 10 % *(E. C. Fuchs та співавт., 2016)*.

[10] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. G. Pérez García та співавт. 2001; C. Varga та співавт. 2010; A. Kobro-Flatmoen та співавт. 2016.

[11] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: D. A. Peterson та співавт. 1996; T. Kitamura та співавт. 2014; S. Ray та співавт., 2014; C. Sun та співавт. 2015.

[12] Відомо, що через 9 тиж. після руйнування перфорантного шляху щура виявляють преферентну загибель глутаматергічних кальбіндин-негативних нейронів МЕК *(D. A. Peterson et al., 1996),* тобто зірчастих нейронів. Як уже зазначалося, одна клітина II-го шару МЕК щура формує ~43.000 синапсів у зубчастій звивині: *"The ratio between dentate granule cells and the MEA layer II cells is ~18 in the rat (Mulders et al., 1997) and ~21 in the mouse (granule cell numbers from Ben Abdallah et al., 2010), showing a little more divergence of the layer II projections in the mouse. Following the approach of Amaral et al., (1990), if a rat granule cell provides about 2500 axospinous synaptic sites in the middle molecular layer (Geinisman et al., 1996; Weeks et al., 1998; Eyre et al., 2003), the extent of divergence suggests that each rat MEA layer II cell contacts about ~43.000 sites—more than twice as much as originally proposed. This wide influence of the EC may provide the capacity for the summation of differently scaled grids (McNaughton et al., 2006) over large segments along the septotemporal axis of the dentate gyrus and for the global remapping of place fields associated with coordinate shifts of the grid cell frame (Fyhn et al., 2007)." (C. W. Gatome et al., 2010 a)*.

[13] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: J. J. Couey та співавт., 2013; H. Pastoll та співавт. 2013; E. C. Fuchs та співавт. 2016; J. Winterer та співавт., 2017.

[14] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: G. Sürmeli та співавт. 2015.

[15] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на G. Sürmeli та співавт., 2015.

[16] M. P. Witter та співавт., 2017 a, з посиланням на: T. Tuñón та співавт., 1992; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996; F. G. Wouterlood, 2002 *[Wouterlood, F. G. (2002). "Spotlight on the neurons (I): cell types, local connectivity, microcircuits, and distribution of markers," in The Parahippocampal Region.*

На відміну від II-го шару, наступний, III-й шар МЕК — гомогенний, кількість нейронів у ньому у 2–3 рази більша[1], дендрити більшості нейронів цього шару підіймаються через II-й шар до I-го, де формують пучки[2]. Найбільша фракція нейронів III-го шару експресує PCP4[3], проектується на резидентні пірамідні нейрони[4], а також на зірчасті, однак не пірамідні, нейрони II-го шару *(J. Winterer та співавт. 2017)*.

Клаптики. У II-му шарі МЕК/пМЕК спостерігають кластеризацію пірамідних нейронів[5], котра у гризунів і собаки представлена на тлі відносно гомогенного тангенційного розподілу зірчастих нейронів у проміжках між кластерами[6]. Імуногістохімічні кластери пірамідних нейронів отримали назву **ентoрінальних клаптиків**[7]. Виявлення клаптиків звичайними оглядовими світлооптичними методами у гризунів і собаки практично неможливе через рівномірність розподілу нейронів II-го шару *(A. Woźnicka та співавт., 2006*[8]*)*. Тим не менш, для пМЕК людини і приматів характерна кластеризація нейронів II-го шару, виявна методами традиційної світлооптичної мікроскопії[9]. У людини кальбіндинові клаптики, скоріш за все, є властивістю лише ентoрінальної кори; найбільш виразне їх розташування — у доволі вузькій каудальній частині пМЕК[10], однак цілком схожі структури можна помітити й поблизу рострального краю ентoрінальної кори[11].

У МЕК миші клаптики практично повністю укомплектовані пірамідними нейронами[12], у щура й інших ссавців — містять інші види нейронів *(S. Ray та співавт., 2014; R. K. Naumann та співавт., 2016)*. У щура зірчасті нейрони II-го шару не виявляють у центральних ділянках клаптиків[13].

Формування клаптиків II-го шару МЕК/пМЕК *(R. K. Naumann та співавт., 2016)* зумовлене специфікою онтогенетичної патернізації *(S. Ray, M. Brecht, 2016)*.

Загальна кількість клаптиків ентoрінальної кори[14] однієї півкулі головного мозку землерийки — 14 ± 2 одиниць, середній діаметр — 103 ± 23 мкм, у миші — 22 ± 7 одиниць і 94 ± 37 мкм, у щура — 69 ± 17 одиниць і 145 ± 41 мкм, у рукокрилих[15] — 100 ± 1 одиниць і 250 ± 77 мкм, у людини — 115 ± 16 одиниць і 532 ± 197 мкм, відповідно *(оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2016)*[16]. Середня кількість кальбіндинпо-

---

Organization and Role in Cognitive Function, eds M. P. Witter and F. G. Wouterlood (Oxford: Oxford University Press), 61–88]; T. Ramos-Moreno та співавт., 2006; T. Kitamura та співавт., 2014; S. Ray та співавт., 2014; F. C. Leitner та співавт., 2016.

[1] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: W. H. Mulders та співавт. 1997; D. A. Merrill та співавт. 2001.

[2] "*Split into bundles*."

[3] *Purkinje cell protein 4*.

[4] Того ж шару.

[5] У людини — також і зірчастих *(R. K. Naumann та співавт., 2016)*.

[6] R. K. Naumann та співавт., 2016, з посиланням на: M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992; A. Solodkin та співавт., 1991; R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992; T. Tuñón та співавт., 1992; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996; L. Grateron та співавт., 2003; T. Kitamura та співавт. 2014; S. Ray та співавт. 2014.

[7] Англ. — *entorhinal patches*.

[8] "*In contrast to the LIE, the cells of layer II are not organized into islands (Figs. 3B, 4B, and 7B).*"

[9] M. J. Beall, D. A. Lewis, 1992 — Fig. 5 A, 6 A.

[10] R. K. Naumann та співавтори (2016): *"In humans, we outlined the caudal calbindin patch region and thus marked the caudal border of the entorhinal cortex (Fig. 8B). In the rostral and medial regions the section was too fractured to delineate the borders. However, we think that all or nearly all parts present in the section belong to the entorhinal cortex*."

[11] R. K. Naumann та співавт., 2016 — Fig. 8 A.

[12] Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996; R. K. Naumann та співавт., 2016.

[13] "*Non-dentate-projecting, calbindin-positive pyramidal cells bundled dendrites together and formed patches arranged in a hexagonal grid aligned to layer 1 axons, parasubiculum, and cholinergic inputs. Calbindin-negative, dentate-gyrus–projecting stellate cells were distributed across layer 2 but avoided centers of calbindin-positive patches*." *(S. Ray та співавт., 2014)*.

[14] Оскільки кальбіндинпозитивні клаптики є однією з диференційних ознак МЕК/пМЕК, слід визнати, що усі цифрові дані, наведені у R. K. Naumann та співавторів *(2016, tabl. 4)* відносяться саме до цієї частини ентoрінальної кори.

[15] Єгипетський летючий собака; *Rousettus aegyptiacus.*

[16] За даними R. K. Naumann та співавторів *(2016, tabl. 4)* середня загальна кількість кальбіндинпозитивних клаптиків у МЕК однієї півкулі великого мозку землерийки — 14 ± 2, середній діаметр клаптика — 103 ± 23 мкм, середня лінійна густина — 25 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 45 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 79 ± 22. Для миші перелічені параметри наступні: середня загальна кількість — 22 ± 7, середній діаметр клаптика — 94 ± 37 мкм, середня лінійна густина — 19 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 10 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 107 ± 22; для щура: середня загальна кількість — 69 ± 17, середній діаметр клаптика — 145 ± 41 мкм, середня лінійна густина — 17 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 14 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 111 ± 42; для єгипетського летючого собаки *(Rousettus aegyptiacus):* середня загальна кількість — 100 ± 1, середній діаметр клаптика — 250 ± 77 мкм, середня лінійна густина — 20 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 6 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 381 ± 105; нарешті, для людини *(пМЕК; дані неточні через пошкоджені краї зразків, див. примітку до table 4):* середня загальна кількість — 115 ± 16, середній діаметр клаптика — 532 ± 197 мкм, середня лінійна густина — 8 клаптиків на 1 мм, площинна густина — 1 клаптиків на 1 мм^2, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів у клаптику — 837 ± 84. Середня варіація кількості нейронів у одному клаптику у тварин одного виду двократна *(R. K. Naumann та співавт., 2016).* Отже, середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів

зитивних нейронів дорзальної частини МЕК дорослої миші — ~600[1], вентральної частини — ~495[2], середня кількість кальбіндинпозитивних нейронів ЛЕК дорослої миші — ~752[3] *(Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996)*. Для парвальбумінпозитивних нейронів аналогічний показник має наступні значення: дорзальна частина МЕК — ~397[4], вентральна частина МЕК — ~139[5], ЛЕК — ~236[6] *(Ibid.)*. Клаптики на тангенційних зрізах формують гексагональні, прямокутні й геометрично нерегулярні структури у наступних пропорціях: для щура, відповідно, — 44 %, 32 % і 24 %[7], для людини — 45 %, 35 % і 20 %[8] *(R. K. Naumann та співавт., 2016)*.

Зіставлення електрофізіологічних, імуногістохімічних та морфологічних властивостей нейронів МЕК на даному етапі суттєво утруднене[9]. Активність більшості нейронів МЕК[10] у вільнорухомих тварин просторово-селективна[11] *(G. W. Diehl та співавт., 2017)*. M. P. Witter та E. I. Moser *(2006[12])* вважали, що клітини напрямку голови, клітини решітки і клітини з проміжними характеристиками[13] просторово співпредставлені у МЕК, причому для клітин напрямку голови і проміжних клітин як преферентну зону локалізації визначали III-й і V-й шари МЕК, натомість для клітин решітки — II-й шар[14]. За даними *Q. Tang* та співавторів *(2014)*, клітинами решітки виявляються лише 19 % з усіх[15] досліджених пірамідних і 3 % з усіх[16] досліджених зірчастих нейронів II-го шару МЕК щура; 11 % зірчастих нейронів[17] і 1 % пірамідних[18] нейронів було класифіковано як клітини межі; 19 % пірамідних нейронів[19] і 12 % зірчастих нейронів[20] II-го шару можна вважати клітинами напрямку голови. За даними *G. W. Diehl* та співавторів *(2017)*, практично усі[21] реєстровані клітини МЕК дорослого щура демонструють залежні від просторового розташування тварини патерни активності, з них на клітини решітки припадає 17.7 %, на клітини межі — 9 %, на клітини напрямку голови — 1 %, на некласифіковані просторовозалежні — 68 %. У миші[22] серед усіх[23] ідентифікованих клітин решітки 125 *(94 %)* виявляли у МЕК, 8 — у припідставці; при цьому 41-на клітина решітки *(33 %)* розташовувалася у II-му шарі МЕК, що складало ~9 % нейронів шару, 39 клітин решітки *(31 %)* виявляли у III-му шарі *(5.6 % нейронів шару)*, а 45 клітин решітки *(36 %)* — на межі між шарами[24] *(C. Miao та співавт., 2017)*. Узагальнюючи наявні у літературі дані,

---

у клаптику МЕК землерийки *(Suncus etruscus)* складає ~80, у пМЕК людини — ~800, тоді як величина мозку цих двох видів відрізняється у 20 000 тис. разів, обсяг енторінальної кори — у ~2 300 разів, площа — у ~180 разів, діаметр клаптиків — у ~5 разів *(R. K. Naumann та співавт., 2016)*. Цим кальбіндинові клаптики відрізняються від інших відомих кіркових модулів, приміром від барелів *(діжок)*, розміри котрих, як правило, добре корелюють з величиною мозку *(Ibid.)*.

[1] 75 % з них локалізовано у II-му шарі — R. K. Naumann та співавт., 2016, з посиланням на: Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[2] 39 % у II-му шарі, 50 % — у III-му шарі; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[3] 70 % локалізовано у II-му шарі; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[4] 28 % — у II-му шарі, 38 % — у III-му; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[5] 29 % — у II-му шарі, 49 % — у III-му шарі; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[6] 33 % — у II-му шарі, 47 % — у III-му шарі; Y. Fujimaru, T. Kosaka, 1996.

[7] За іншою методикою підрахунку — 42 %, 36 % і 22 %; R. K. Naumann та співавт., 2016.

[8] За іншою методикою підрахунку — 50 %, 28 % і 22 %; R. K. Naumann та співавт., 2016.

[9] Наприклад, можна забарвлювати *(мітити)* нейрони мітками, котрі виділяються саме у зоні розташування приклітинних електродів *(juxtacellular labeling)*, і оцінювати морфологію клітин, активність котрих реєструють приклітинним електродом, однак складність методики не дозволяє авторам набрати достатню кількість спостережень для достовірного зіставлення електрофізіологічних і морфологічних даних: *"We juxtacellularly labeled layer 2 neurons in freely moving animals, but small sample size prevented establishing unequivocal structure-function relationships." (Q. Tang та співавт., 2014)*.

[10] До ~95 %; G. W. Diehl та співавт., 2017 — *Fig. 1A*.

[11] Синонім: просторово-преферентна.

[12] Посилання на: T. Van Haeften та співавт., 1997; F. G. Wouterlood та співавт., 2004.

[13] "*Cells that have conjunctive grid and head-direction properties*."

[14] Див. приміром, S. Ray та співавт. 2017, з посиланням на: T. Hafting та співавт., 2005; C. N. Boccara та співавт., 2010.

[15] n = 99.

[16] n = 94.

[17] 10 з 94 нейронів.

[18] 1 із 99 нейронів.

[19] 19 з 99 нейронів.

[20] 11 з 94 нейронів.

[21] ~95 % із 345-ти досліджених нейронів.

[22] Генетично модифіковані, ген *Gi-protein-coupled muscarinic receptor hM4D* і *fluorescent protein mCitrine* уміщений під промотер парвальбуміну, ліганд-індукована активація зазначеного мускаринового рецептора обумовлювала гальмування активності відповідного виду клітин.

[23] n = 133.

[24] "*Too near the border between the layers*."

R. K. Naumann та співавтори *(2018)*[1] фіксують частку нейронів решітки серед нейронів МЕК на рівні 10–20 %[2], D. C. Rowland та співавтори *(2018)* описують частку клітин решітки серед зірчастих нейронів МЕК миші на рівні 25 %[3].

У шарі III МЕК щура практично відсутні нейрони, активність котрих має асоційовану з просторовою локацією періодичність: серед усіх досліджених нейронів цього шару лише 28 % володіли модульованою площинним розташуванням активністю[4], однак не проявляли просторовозалежної періодичності; крім того, активність нейронів III-го шару демонструвала слабку θ-синхронізацію[5] і подекуди залежала від напрямку голови тварини *(Q. Tang та співавт., 2015)*.

Зазначимо також, що у II-му, III-му і V-му шарах МЕК щура 14–16 % досліджуваних нейронів демонструють характеристики типових клітин швидкості[6], певна частка — клітин з властивостями репрезентації швидкості руху і напрямку голови *(E. Kropff та співавт. 2015*[7]*)*.

Модулярна організація тієї чи іншої ділянки кори, окрім іншого, проявляється також і групуванням апікальних дендритів пірамідних нейронів[8], групуванням аферентних аксонів та їх терміналей. Приміром, I–III-й шари МЕК містять пучки апікальних дендритів пірамідних нейронів III-го і V-го шару, причому території сом цих нейронів тангенційно не перекриваються з клаптиками чи дендритами клаптикових нейронів[9]. Натомість, дендрити кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів II-го шару формують пучки, просторово пов'язані з аксонами I-го шару, серед котрих, ймовірно, найчисленнішими є холінергічні волокна припідставки[10], тим більше, що холінергічні аференти припідставки суттєвіше впливають на активність пірамідних, а не зірчастих нейронів МЕК і, преферентно покриваючи клаптики[11], розташовуються у II-му шарі МЕК кластерно[12]. Інший вид кластеризації аферентів МЕК — скупчення глутаматергічних цинкпозитивних терміналей у II-му шарі МЕК[13] поміж кальбіндиновими клаптиками[14], котрі перекриваються з дендритними пучками PCP4[15]-позитивних пірамідних нейронів III-го і V-го шарів МЕК[16], модулюють їх активність[17] і, ймовірно, є аферентами від препідставки[18]. Важливо уточнити, що проекційні терміналі пре- і припідставки охоплюють фактично усі шари енторінальної кори[19]. Не виключено, що до складу пучків, охоплених цинкпозитивними аферентами, входять дендрити нейронів II-го шару *"проміжної"* морфології[20], а також, менш імовірно, зірчасті клітини II-го шару *(R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

---

[1] З посиланням на: K. Mizuseki та співавт. 2009; E. Kropff та співавт. 2015; P. Latuske та співавт. 2015; C. Sun та співавт. 2015; G. W. Diehl та співавт. 2017; C. Miao та співавт. 2017.

[2] У A. Burgalossi та M. Brecht *(2014)* знаходимо такий перелік значень цього показника: ~61 % *(F. Sargolini та співавт., 2006),* ~50 % *(C. N. Boccara та співавт., 2010; серед інших ділянок розташування клітин решітки — при- і препідставка),* ~26 % *(S. J. Zhang та співавт., 2013)*.

[3] Отже, ці нейрони беруть участь у інших, допоки не з'ясованих функціях.

[4] 1 із 69 досліджених нейронів виявився клітиною межі, 18 володіли нерегулярною простір-асоційованою активністю, 5 — властивостями клітин напрямку голови.

[5] Йдеться про наявність синхронізованого з фазами θ-ритму розрядження нейрона — "*theta rhythmicity*", "*theta-locked discharges*", "*theta-phase locking*."

[6] "*Pure speed cells*."

[7] *Extended Data Fig. 6.*

[8] "*Dendritic bundling*."

[9] Тобто нейронів, розташованих у клаптиках.

[10] S. Ray та співавт., 2014; Q. Tang та співавт. 2016; оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018. Більшість гальмівних і значна частка збуджувальних нейронів МЕК отримують холінергічні входи й від медіальної частини перегородкового комплексу, причому здебільшого — холін/ГАМК-ергічні, тобто такі, котрі забезпечуються змішаними синапсами *(S. Desikan та співавт., 2018)*.

[11] S. Ray та співавт., 2014; Q. Tang та співавт. 2016; оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018.

[12] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: L. Slomianka, F. A. Geneser, 1991.

[13] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: J. Pérez-Clausell, G. Danscher та співавт. 1985; L. Slomianka, F. A. Geneser, 1997; C. J. Frederickson та співавт. 2000; P. Paoletti та співавт. 2009.

[14] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: S. Ray та співавт. 2014.

[15] *Purkinje cell protein 4*.

[16] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: Q. Tang та співавт. 2015.

[17] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: S. Ray та співавт. 2017.

[18] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Köhler 1985; M. P. Witter та співавт. 1989; M. Caballero-Bleda, M. P. Witter, 1993, 1994; C. B. Canto та співавт. 2012; D. C. Rowland та співавт. 2013; P. Preston-Ferrer та співавт. 2016; S. Ray та співавт. 2017.

[19] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. B. Canto та співавт. 2012.

[20] *"Some of the cells with : intermediate morphologies";* R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. B. Canto, M. P. Witter 2012; E. C. Fuchs та співавт. 2016.

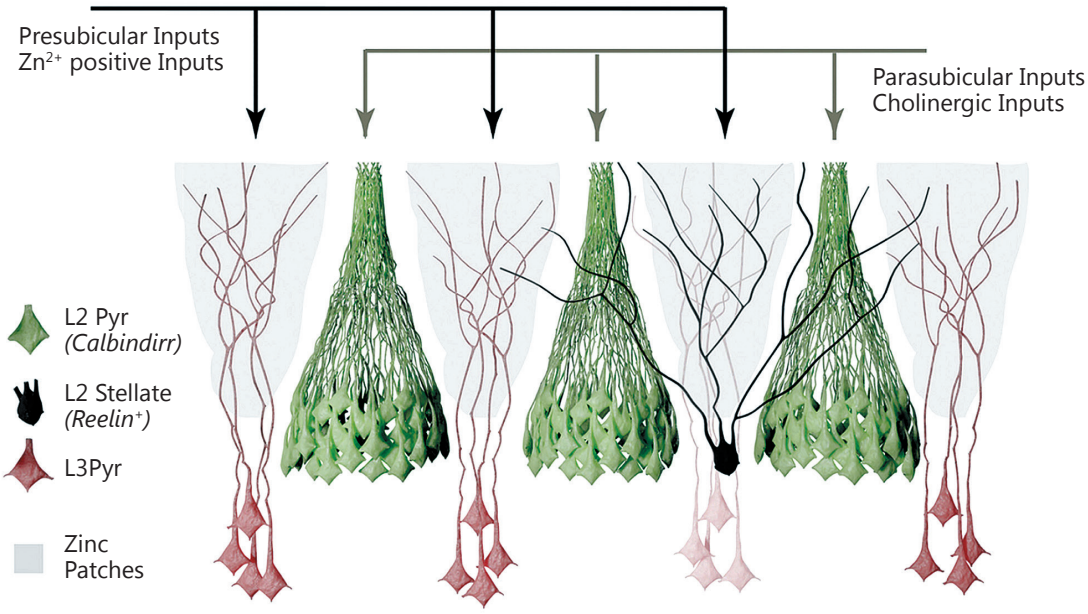


Рис. 41. Модульна організація МЕК за R. K. Naumann та співавторами *(2018)*. Pyr — пірамідний нейрон. Пояснення в тексті

Таким чином, за висновком R. K. Naumann та співавторів *(2018),* поверхневі шари МЕК містять дві просторово сегреговані, однак тангенційно комплементарні модулярні системи: **1)** кальбіндинпозитивні клаптики нейронів і пучки їхніх дендритів, охоплені холінергічними терміналями припідставки; **2)** пучки дендритів нейронів III-го і V-го шару, охоплені цинкпозитивними глутаматергічними терміналями препідставки. Функціональна значимість такої модульної організації МЕК не з'ясована.

Інтернейрони. У складі МЕК, як і в інших ділянках кори головного мозку, описують щонайменше 3 види гальмівних інтернейронів[1]: парвальбумінпозитивні, соматостатинпозитивні і такі, що експресують серотоніновий 5-HT_{3A} [2]. Серед останніх наявні також холіцистокінінпозитивні корзинчасті клітини[3], котрі преферентно іннервують кальбіндинпозитивні *(але не Reelin-позитивні)* нейрони МЕК[4]. 5-HT_{3A}-позитивні нейрони загалом преферентно іннервують пірамідні нейрони II-го шару МЕК[5].

Закінчення аксонів парвальбумінпозитивних інтернейронів локалізовані зазвичай перісоматично, можливо, більшою мірою на пірамідних кальбіндинпозитивних нейронах II-го шару МЕК, ніж на зірчастих[6]. Вважається, що парвальбумінпозитивні нейрони є основним джерелом зворотного гальмування у мережах II-го шару МЕК[7]. У будь-якому випадку, всі відомі функціональні види нейронів цього шару — з просторово-преферентною активністю чи без неї — отримують гальмівні впливи, опосередковані парвальбумінпозитивними інтернейронами, котрі, у свою чергу, перебувають під впливом збуджувальних аферентів від клітин решітки з різними мапами просторової селективності[8]. Незрозуміло у який спосіб, але функція парвальбу-

[1] Тобто нейронів, поле покриття аксональними терміналями котрих не виходить да межі МЕК; відомі й гальмівні проекційні нейрони МЕК, котрі віддають проекції у гіпокамп, — S. Melzer та співавт., 2012.

[2] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: M. Ferrante та співавт., 2017; M. P. Witter та співавт., 2017 a. M. Ferrante та співавтори *(2017)* у зрізах ентінальної кори миші *(12–18 діб постнатального життя)* описують наступні види інтернейронів: позитивні щодо експресії regulator of calcineurin 2, позитивні щодо експресії соматостатину, позитивні щодо експресії 5-HTR_{3A} *(описано 2 морфологічні підвиди),* позитивні щодо експресії нейропептиду Y *(описано два підвиди — так звані "нейрогліяформні" і "не-нейрогліяформні" ГАМК-ергічні інтернейрони),* позитивні щодо експресії *vasoactive intestinal protein (описано 2 функціональні підвиди).* J. J. Martínez та співавтори *(2017)* описують 4 функціонально-морфологічні кластери ГАМК-ергічних інтернейронів поверхневих шарів МЕК дорослої миші.

[3] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: E. C. Fuchs та співавт., 2016; M. Morales, F. E. Bloom, 1997.

[4] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Varga та співавт., 2010; E. C. Fuchs та співавт., 2016.

[5] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: E. C. Fuchs та співавт., 2016.

[6] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Armstrong та співавт., 2016. Хоча питання іннервації кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів парвальбумінпозитивними інтернейронами залишається спірним *(R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: E. C. Fuchs та співавт., 2016)*.

[7] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: J. J. Couey та співавт., 2013; E. C. Fuchs та співавт., 2016; H. Pastoll та співавт., 2013.

[8] R. K. Naumann та співавт., 2018 з посиланням на: C. Buetfering та співавт., 2014.

мінпозитивних нейронів конче необхідна для реалізації характерної просторово-преферентної активності клітин решітки[1]. До речі, серед парвальбумінпозитивних інтернейронів є значна частина тих, активність котрих залежить від швидкості руху тварини[2].

Терміналі соматостатинпозитивних інтернейронів розташовуються переважно на дендритах постсинаптичних нейронів[3]; як і у випадку парвальбумінпозитивних нейронів, питання іннервації пірамідних нейронів II-го шару МЕК соматостатинпозитивними — спірне[4]. Їх пригнічення у миші не чинить суттєвого впливу на активність клітин решітки чи нейронів, розрядження котрих модулюється швидкістю руху тварини, однак зменшує просторову вибірковість нейронів з аперіодичною просторово-преферентною активністю *(C. Miao та співавт., 2017)*. Важливо, що корзинчасті ГАМК-ергічні нейрони МЕК, кортрі експресують канабіноїдний рецептор CB_1 і холецистокінін, селективно іннервують нейрони II-го шару — проекційні стосовно гіпокампа[5], однак не ті, що проектуються у зубчасту звивину перфорантним шляхом[6] *(C. Varga та співавт., 2010)*. Більшість гальмівних інтернейронів МЕК *(зокрема 5-HT3-позитивні)* отримують холінергічні впливи від медіальної частини перегородкового комплексу, здебільшого — від змішаних, холін/ГАМК-ергічних терміналей *(S. Desikan та співавт., 2018)*.

Ймовірно, на тлі епілептичного процесу активність гальмівного впливу парвальбумінпозитивних і CB_1/холецистокінінпозитивних ГАМК-ергічних корзинчастих нейронів II-го шару МЕК суттєво зменшується[7] і виникають прямі збуджувальні зв'язки між основними нейронами шару — пірамідними і зірчастими клітинами; в усякому випадку, такі зміни реєстрували у ювенільних щурів на каїнатній моделі епілепсії *(C. Armstrong та співавт., 2016)*.

На даний час цілісного уявлення про функціональну топологію мережі МЕК чи її II-го шару не існує[8]; механізми взаємобумовленості функції гіпокампальних клітин місця й енторінальних клітин решітки вкриті мороком[9]; роль візуальної й інших видів інформації у формуванні просторово-співвіднесеної активності клітин решітки є предметом здогадів[10]; аналогічний стан розробки питання щодо ролі клітин решітки у формуванні енграми пройденого шляху[11] чи, навпаки, — щодо ролі елементів енграми інтегрального шляху у генезі специфічної активності клітин решітки *(P. Y. Jacob та співавт., 2019)*. Ще раз: існують певні свідчення про суттєвий вклад як проекційних зірчастих нейронів[12], так і пірамідних нейронів[13] II-го шару МЕК у формування специфічної активності клітин решітки[14], однак єдиного уявлення стосовно механізму генези

---

[1] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Miao та співавт., 2017.

[2] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: E. Kropff та співавт., 2015; C. Miao та співавт., 2017; J. Ye та співавт., 2018.

[3] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: J. Urban-Ciecko, A. L. Barth 2016.

[4] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: E. C. Fuchs та співавт., 2016.

[5] Найімовірніше — кальбіндинпозитивні пірамідні нейрони.

[6] Тобто, не зірчасті нейрони.

[7] Зменшується частота спонтанних мініатюрних гальмівних постсинаптичних подій, реєстрованих на основних нейронах шару.

[8] J. J. Couey та співавт. 2013; H. Pastoll та співавт. 2013; C. Buetfering та співавт., 2014; L. Solanka та співавт. 2015; O. Shipston-Sharman та співавт. 2016; H. Schmidt та співавт. 2017; M. P. Witter та співавт., 2017 a; R. K. Naumann та співавт., 2018.

[9] C. Rennó-Costa, A. B. L. Tort, 2017; E. I. Moser та співавт., 2017; D. C. Rowland та співавт., 2018. D. C. Rowland та співавтори *(2018)* демонструють, що функція клітин решітки не є єдиною детермінантою активності гіпокампальних клітин місця і є важливою умовою для функції інтеграції інформації в енграму пройденого шляху *(посилання на: B. L. McNaughton та співавт., 2006; Couey та співавт., 2013; Q. Tang та співавт., 2014; S. A. Tennant та співавт., 2018).* Ці дані співзвучні висновкам T. Sasaki та співавторів *(2015):* активність нейронів гіпокампальних мереж, пов'язаних з локацією тварини у просторі, доволі слабко залежить від функції клітин решітки. Більш того, залежна від локації активність гіпокампальних мереж частково зберігається при вимкненні входів від МЕК, а мережі МЕК, важливі для формування електрофізіологічних корелятів площинного розташування тварини і для формування енграм пам'яті, — відмінні. Гіпотетичним залишається також припущення щодо участі клітин решітки у формуванні активності клітин напрямку голови, або у формуванні нейрофізіологічних корелятів кутового руху голови, тобто можливість репрезентації кутового характеру руху шляхом обчислення отримуваних клітинами решітки даних про поточне розташування тварини в евклідових координатах. Нарешті, схожу пересторогу озвучують E. Kropff та співавтори *(2015)*: незважаючи на певний вплив клітин решітки МЕК на активність клітин місця гіпокампа, у цілому гіпокампальна репрезентація просторово-часових характеристик є доволі незалежною від процесу обробки й інтеграції інформації впродовж руху у МЕК.

[10] C. E. Connor, J. J. Knierim, 2017; P. Y. Jacob та співавт., 2019; R. P. Jayakumar та співавт., 2019.

[11] Англ. — *path integration.*

[12] R. K. Naumann та співавтори *(2018): "Evidence supporting the idea that hippocampally projecting layer 2 stellate cells contribute grid firing patterns is supported by intracellular studies in virtually navigating mice (Domnisoru та співавт. 2013; Schmidt-Hieber and Häusser 2013) and electrophysiological and imaging studies based on genetic labeling techniques (Sun та співавт. 2015; Zhang та співавт. 2013)."*

[13] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: C. Domnisoru та співавт., 2013; Q. Tang та співавт., 2014; C. Sun та співавт., 2015.

[14] R. K. Naumann та співавтори *(2018): "Later work, however, has proposed that layer 2 pyramidal cells might as well contribute to the grid representation (Sun та співавт. 2015; Tang та співавт. 2014; see also Domnisoru та співавт. 2013)."* Йдеться про міцний, але не ексклюзивний зв'язок активності клітин решітки з θ-ритмом; міцніший зв'язок характерний для пірамідних нейронів II-го шару; зв'язок з θ-ритмом може обумовлюватися преференцією холінергічної іннервації кальбіндинпозитивних клаптиків *(місця згрупованого розташування пірамідних нейронів).* Відомо, що системне *(у тому числі у МЕК)* пригнічення холінергічної передачі *(E. L. Newman та співавт. 2014)* або

їх просторово-обумовленої активності катма, незважаючи на значну кількість заявлених моделей[1]. І все це не в останню чергу зумовлене методологічною недосяжністю зіставлення функціональних видів нейронів МЕК з морфологічними чи імуногістохімічними нейронними фенотипами цієї частини кори[2] *(K. Hardcastle та співавт., 2017; R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

У зв'язку з усім цим, одним із ключових питань фізіології навігаційної системи мозку є мережеве значення модулярної організації енторінальної кори[3]. Іншими словами: як співвідноситься тангенційний, площинний розподіл модулярних структур II-го шару енторінальної кори — клаптиків чи островів — з функцією площинного мапування простору носієм навігаційної системи? Або ще простіше: чи коректно припускати існування певної *"енторінальної мапи"* поточної мозкової репрезентації площинного оточення, конституйованої певним чином у тангенційному ландшафті II-го шару енторінальної кори, і якщо ні — як співвідноситься тангенційний *"леопардовий розподіл"* скупчень нейронів II-го шару енторінальної кори і обумовлене їхніми патернами активності гексагональне мапування площинного оточення?[4].

Найімовірніше, розташування сом клітин решітки у МЕК має ознаки кластеризації[5]. Приміром, J. G. Heys та співавтори *(2014)* за результатами власних досліджень тангенційного розподілу клітин решітки у II-му шарі[6] МЕК миші стверджують, що ті з них, котрі розташовані поблизу, мають більш схожі просторово-асоційовані патерни активності при вільному переміщенні тварини по віртуалізованій площині[7]. Мапування площини локації тварини у комірчастий спосіб кожною окремо взятою клітиною решітки, зважаючи на схожість тангенційного розподілу кальбіндинпозитивних клітинних чи цинкпозитивних аксональних кластерів II-го шару МЕК і вузлів мапувальної решітки, може відбуватися завдяки специфічній топології зв'язків, точніше, входів на клітину решітки від зазначених клітинних модулів МЕК[8]. R. K. Naumann та співавтори *(2016)* припускають, що кластеризація клітин решітки і пірамідних нейронів II-го шару МЕК схожа, а особливості ритмічної активності, модульованість холінергічними впливами *(S. Ray та співавт., 2014)* і картина розрядження при русі тварини *(Q. Tang та співавт., 2014)* свідчать про значну роль кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів II-го шару у мережевому формуванні активності клітин решітки. І в той же час, схожі кальбіндинпозитивні нейрональні кластери II-го шару енторінальної кори є ключовими регуляторами часової асоціації

вимкнення її джерел *(медіальні нейронні групи перегородки; M. P. Brandon та співавт. 2011; J. Koenig та співавт. 2011)* порушує генерування просторово-преферентної активності клітин решітки *(оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018)*. Глутаматергічні проекції від медіальних нейронних груп перегородки, котрі несуть інформацію про швидкість руху тварини, преферентно іннервують пірамідні нейрони II-го шару *(D. Justus та співавт. 2017)* і важливі для формування активності клітин решітки *(F. Sargolini та співавт. 2006; F. Fuhrmann та співавт. 2015; E. Kropff та співавт. 2015; оглянуто R. K. Naumann та співавт., 2018)*. Хоча пригнічення медіальних нейронних груп перегородки обумовлює колапс θ-активності, однак не вимкнення інформаційного входу на МЕК щодо швидкості руху тварини *(J. R. Hinman та співавт. 2016; наведено за: R. K. Naumann та співавт., 2018)*.

[1] B. L. McNaughton та співавт., 2006; M. P. Witter, E. I. Moser, 2006; H. Stensola та співавт., 2012; J. J. Couey та співавт., 2013; A. Burgalossi, M. Brecht, 2014; E. I. Moser та співавт., 2014; M. Brecht та співавт., 2015; K. M. Igarashi, 2016; D. C. Rowland та співавт., 2016; E. I. Moser та співавт., 2017; R. K. Naumann та співавт., 2018; оглянуто існуючі і запропоновано власну — J. Widloski та співавт., 2018. Модель системи тривимірної навігації, з огляду на можливу тороїдальну організацію мережі, яка забезпечує тривимірну репрезентацію напрямку голови кажана *(A. Finkelstein та співавт., 2015),* представлено K. Soman та співавторами *(2018)*.

[2] І не лише цієї.

[3] R. K. Naumann та співавтори *(2018)*: "*Whether and how grid activity maps onto cell types and cortical architecture is still an open question.*"

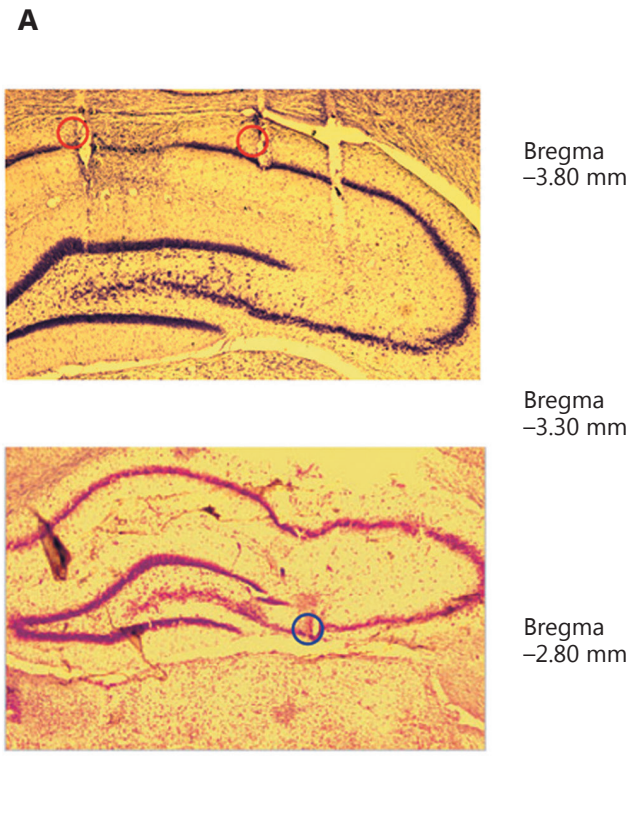
[4] Питання стає ще важливішим з урахуванням функціональної і морфологічної гомологічності МЕК та пМЕК. R. K. Naumann та співавтори *(2018)*: "*Fundamental similarities in microcircuits, function, and connectivity suggest a homology between rodent MEC and human posteromedial entorhinal cortex. Both are specialized for spatial processing and display similar cellular organization, consisting of layer 2 pyramidal/calbindin cell patches superimposed on scattered stellate neurons*."

[5] R. K. Naumann та співавт., 2018, з посиланням на: T. Hafting та співавт. 2005; C. Barry та співавт., 2007; H. Stensola та співавт., 2012; J. G. Heys та співавт., 2014; F. Savelli, J. J. Knierim 2014; Y. Gu та співавт., 2016 *[Gu Y, Kinkhabwala AA, Tank DW. Micro-organization of grid cells in layer II of medial entorhinal cortex. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2016];* Y. Gu та співавт., 2018; D. C. Rowland та співавт., 2016.

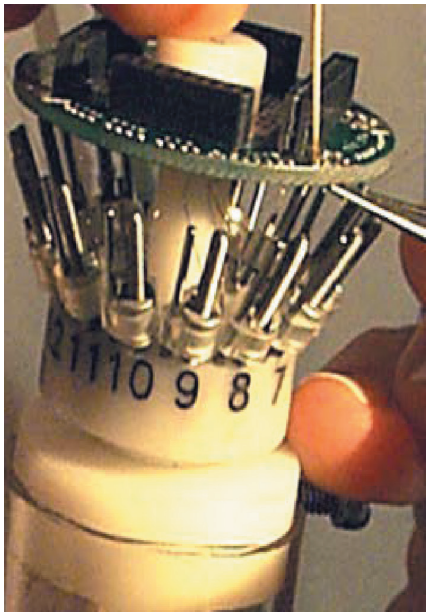
[6] "*The two-photon imaging plane (fields of view: 380–450 μm medial-lateral by 300–370 μm dorsal-ventral; 16 fields in 7 mice) was positioned in MEC layer 2 (104 ± 20 μm deep from the caudal dura surface, mean ± STD) where the activity of populations of neurons were recorded using time-series movies (14.4 or 28.8 frames/sec) acquired during track traversals (1.6 ± 0.5 track traversals/min, 24.0 ± 6.9 cm/sec during imaging sessions; 20.4 ± 7.2 track traversals per 12.4 ± 1.2 min timeseries recording) (fig. 1 D, E, F)*."

[7] Рух по тредбану, комп'ютерно-проекційна емуляція оточення.

[8] Проста модель: *"гексагональність"* тангенційної кластеризації нейронів МЕК/пМЕК, серед яких є або самі клітини решітки, або нейрони, котрі формують мережеві входи на них, і аналогічна гексагональна локація місць простору, у котрих клітина решітки проявляє максимальну активність, не може бути випадковим співпадінням і, очевидно, відображає наявність у МЕК популяції функціонально схожих на гіпокампальні нейрони місця клітин. Якщо ці нейрони представлені у II-му шарі у вигляді гексагонально розташованих скупчень *(причому в кожному скупченні зібрані нейрони, котрі активуються при перебуванні тварини у певній частині простору з околом, що окреслюється шестикутником),* особливості їхніх проекцій на кожну клітину решітки *(приміром, кожна клітина решітки отримує входи від кожного із скупчень)* можуть обумовлювати її гексагонально-організовану активність. За такого підходу питання про механізм гексагональної площинної активності клітини решітки трансформується у питання чому межі полів преферентної активності клітин з поодинокою ділянкою просторової вибірковості мають гексагональну геометрію.



Ранові канали тетродів у фіксованій речовині мозку. D. M. Salz та співавтори *(2016)*.



А 48-канальна 12-тетродна матриця зондів *('probe array')*. E. I. Moser та співавтори *(2017)*

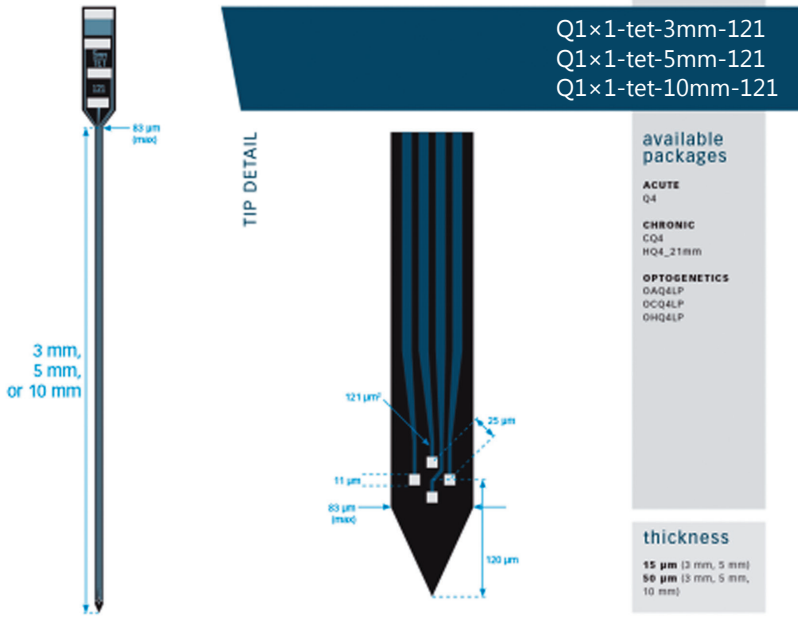
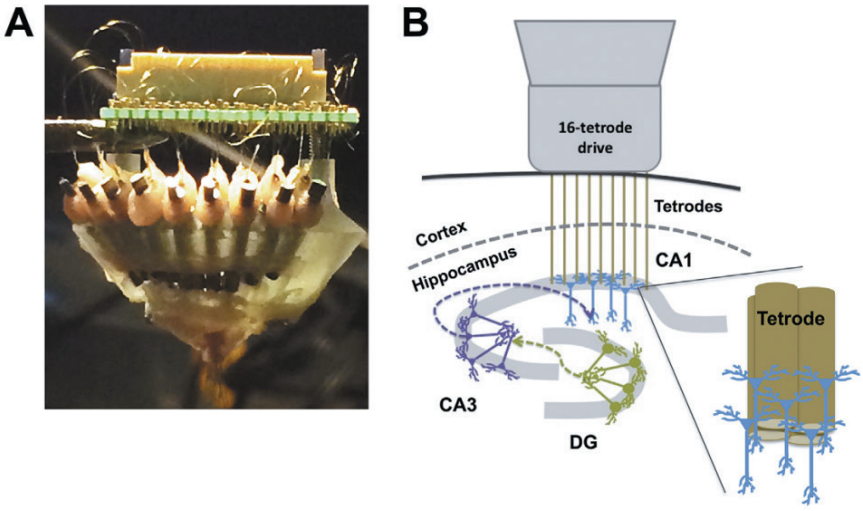


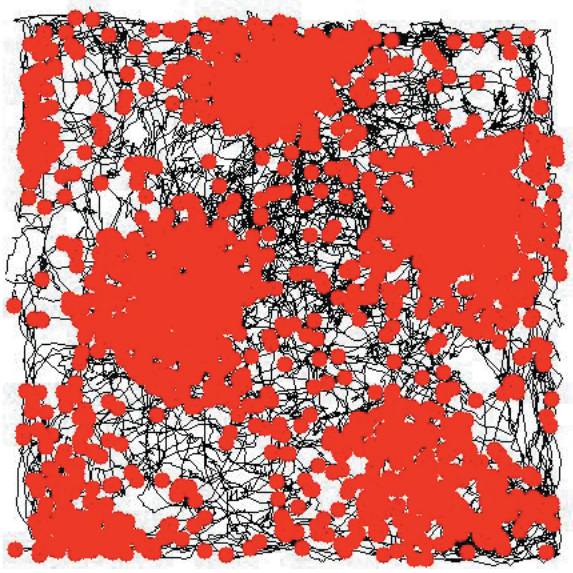
Схема ординарного сучасного тетрода *(джерело — https://neuronexus.com/electrode-array/q1x1-tet-10mm-121/)*



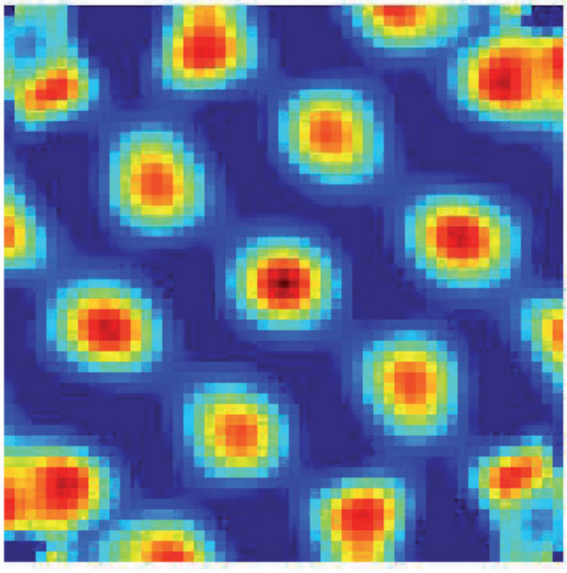
Колись це мало приблизно такий вигляд *(джерело: http://braintelemeter.atw.hu/SzaboCikk.htm)*.



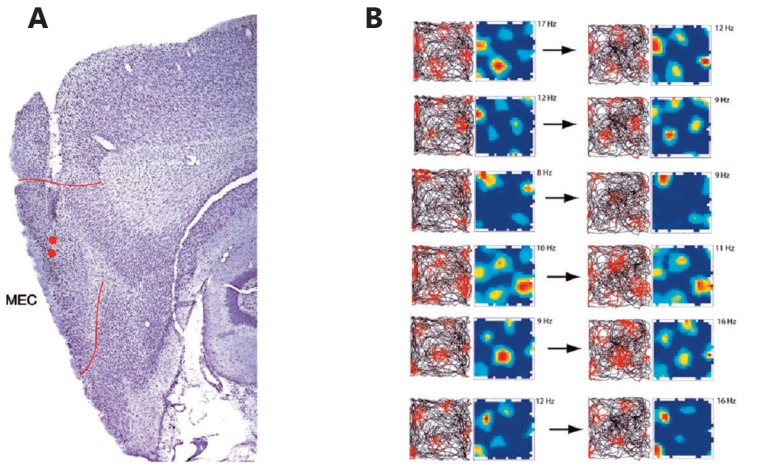
Сучасна 18-тетродна матриця мозкових зондів. C. E. Boone та співавтори *(2018)*.



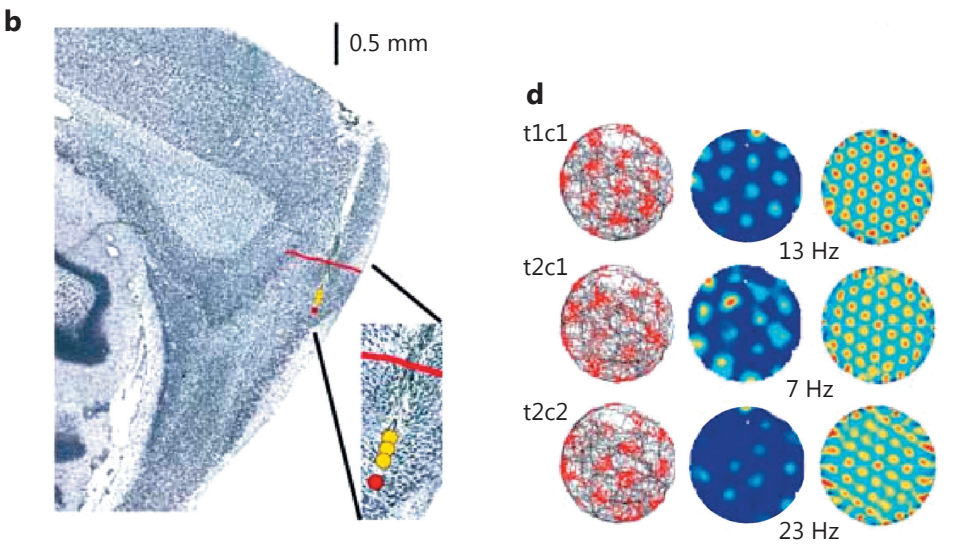
Активність ординарної клітини решітки при переміщенні тварини по квадратному полю. Траєкторія переміщень — чорні лінії; місця поля, для яких характерна висока активність клітини решітки, — червоні кружальця. Джерело: *https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4c/Grid_cell_image_V2.jpg*



Аутокорелограма активності клітини решітки *(https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c6/Autocorrelation_image.jpg)* темно-червоний колір — місце двовимірної площини, де активність клітини максимальна, темно-синій — активність клітини нульова



Локалізація клітин, аутокорелограму активності котрих при переміщенні тварини по полю наведено праворуч. M. Fyhn та співавтори *(2004)*



Те саме, але у версії T. Hafting та співавторів *(2005)*

Рис. 42. Якщо вам поталанить і ви вдало зафіксуєте на черепі мультитетрод — кількаелектродний пристрій, який дозволяє повільно і точно занурювати робочі кінці реєструючих електродів *(тетродів, стрижень кожного тетрода несе 4 відведення, тобто 4 електроди)* у речовину мозку, ви почекаєте 1 тиж., а потім протягом близько 2-х тижнів *(тривалість цього періоду коливається)* будете займатися *"підкручуванням гайок"*, тобто повільним зануренням поліелектрода у необхідну зону МЕК[1] *(див. рис. D. M. Salz та співавт., 2016).* Тварина увесь цей час житиме, рухатиметься і звикатиме до нової ситуації: трепанованого черепа з фіксованим тетродом. Якщо вам пощастить вдруге — ви пройдете цей етап без втрати тварини внаслідок інфікування рани й виходу з ладу тетрода. Нарешті, якщо вам пофортунить утретє — при підключенні тетрода до шини дротів ви побачите, окрім того, що все працює, ще й активність нейронів *(вони повинні виявитися поблизу електрода — у цьому ваше везіння)*, котра залежатиме від позиції тварини у просторі: на одному з рисунків чорні заплутані нитки — траєкторії руху тварини у площині так званого *"відкритого поля"*, червоні цятки — місця, де ваш *"щасливий"* електрод реєстрував суттєву активність. Якщо ви побачите таку картину — знайте, що ваш електрод пише клітину *(чи групку клітин?)* решітки. Коли ви захочете розмалювати площину вільного руху тварини у відповідності до активності реєстрованої клітини решітки у кожній точці площини, у вас вийде таке, як на рисунку праворуч: найбільша активність відповідає найбілішому відтінку, найменша — найблакитнішому. До речі, вчетверте вам уже не повезе: Нобелівську премію за це все давно присуджено.

[1] Аналогічна методологія для реєстрації інших функціональних видів нейронів у гіпокампі добре описана R. W. Komorowski та співавт., 2009; D. M. Salz та співавт., 2016.

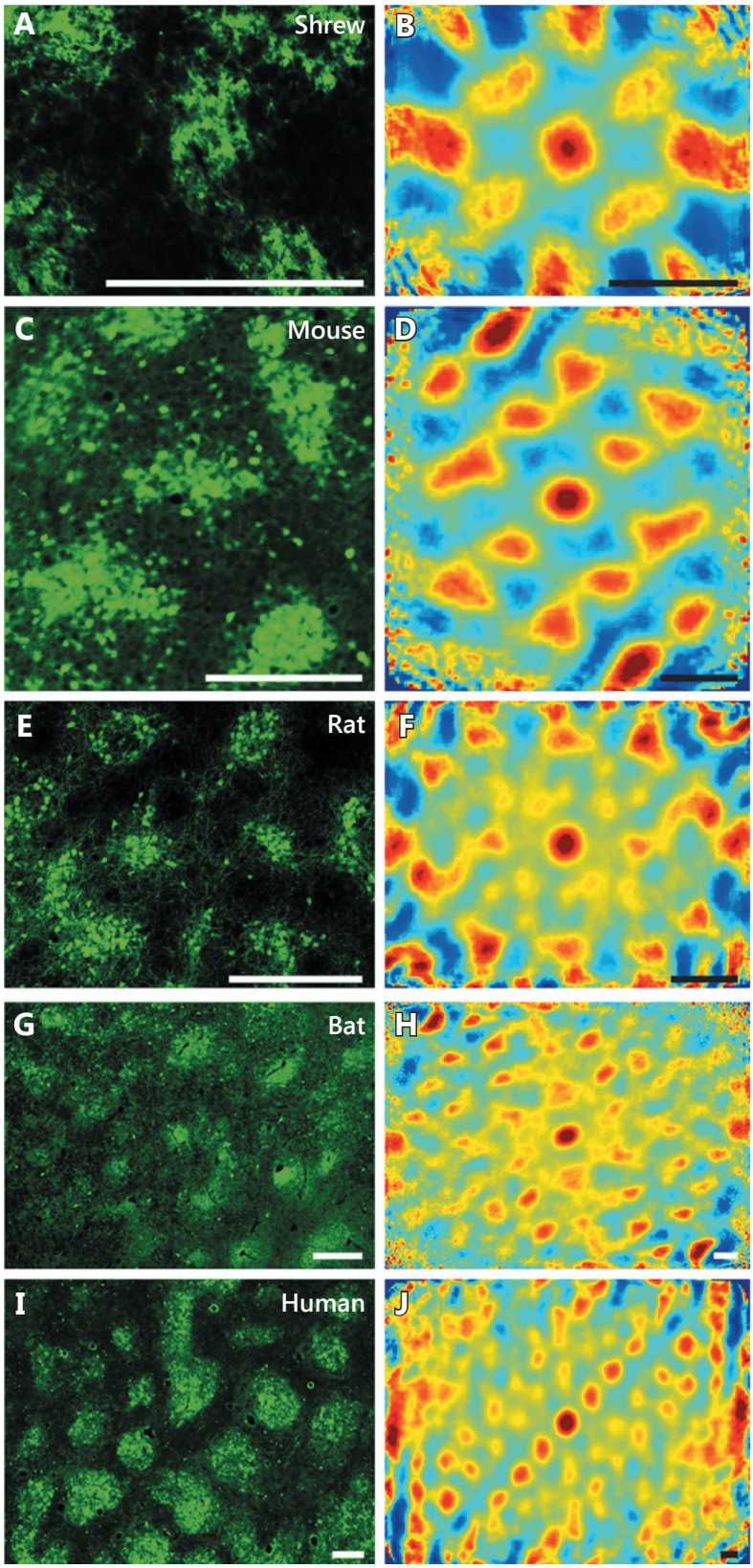
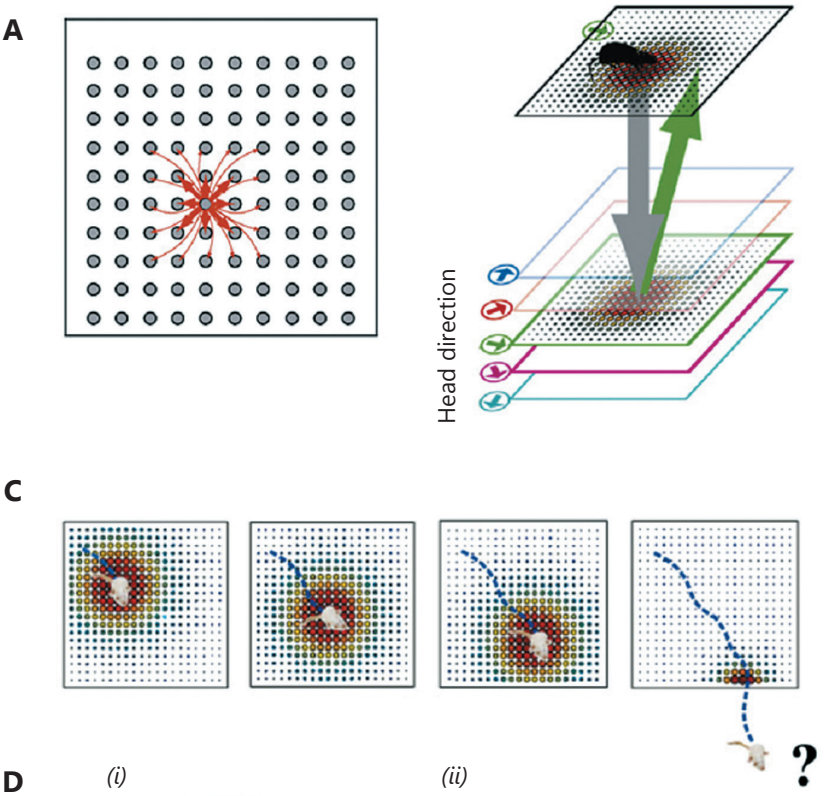
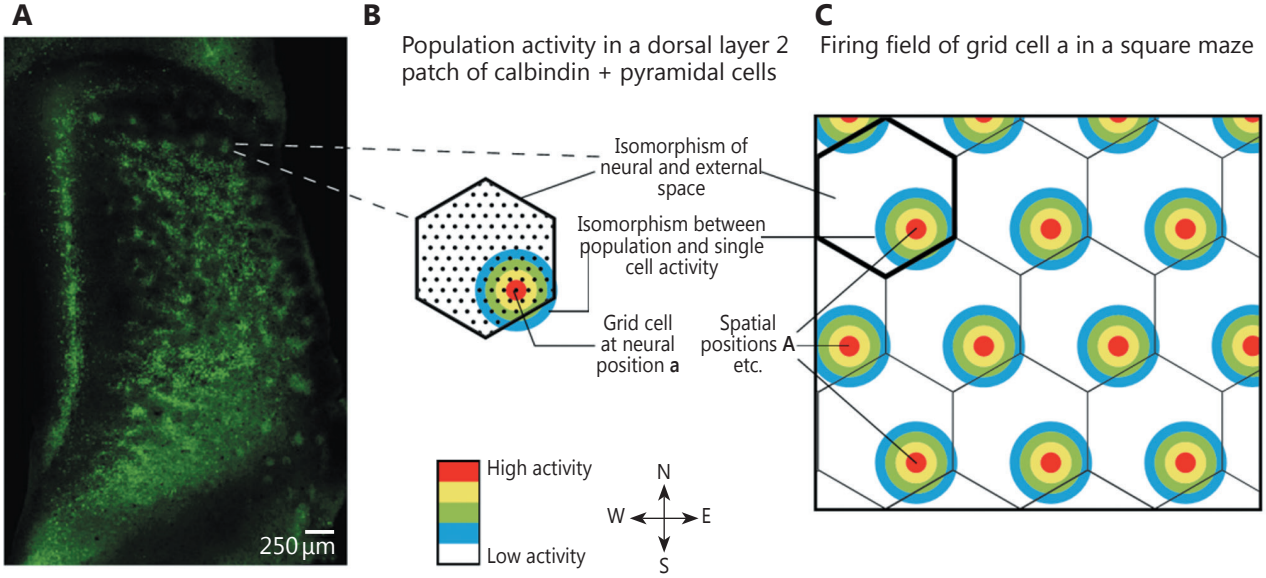


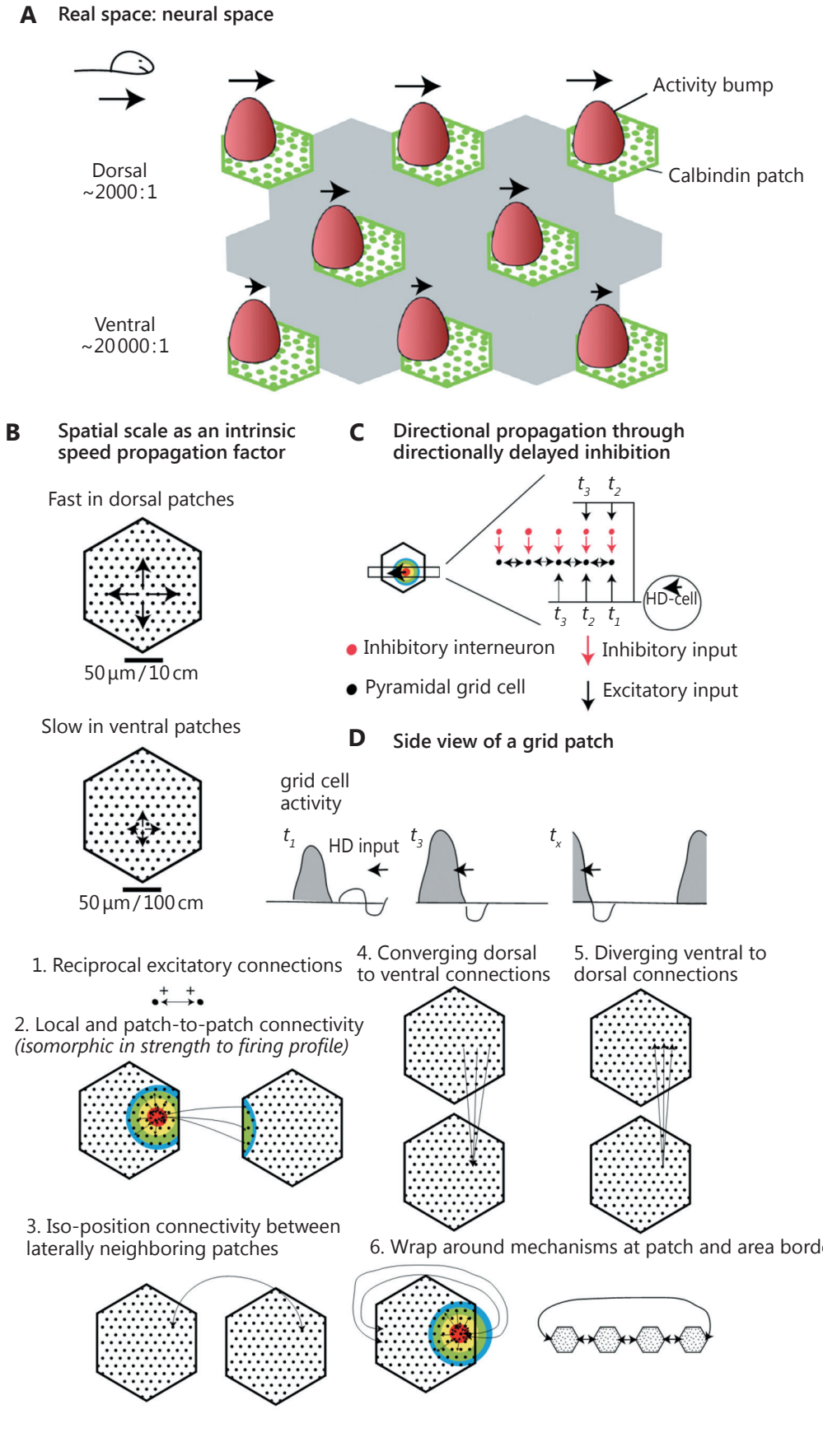
Рис. 43. R. K. Naumann та співавтори *(2016)*.

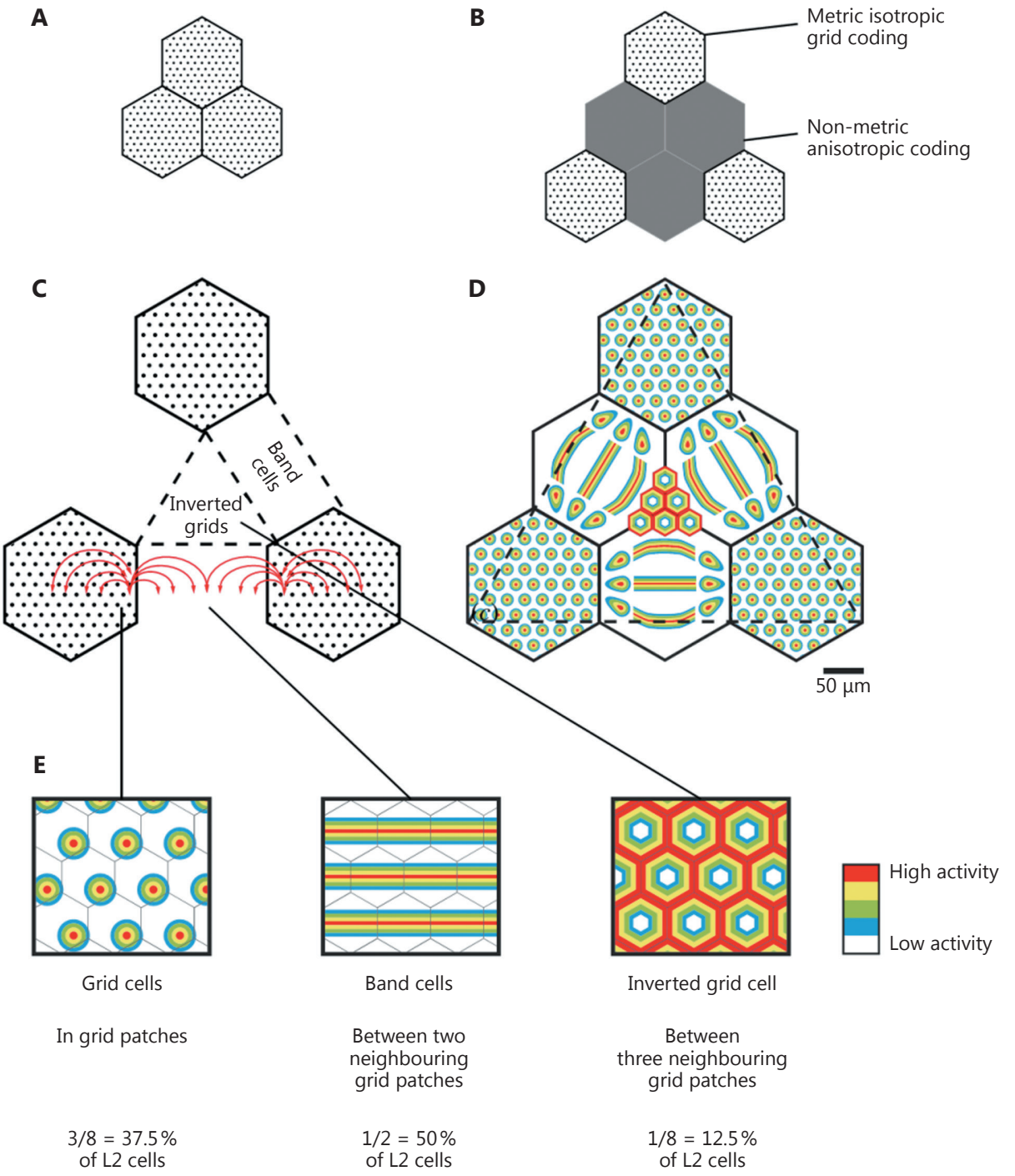
Порівняйте мапу площинної активності пересічної клітини решітки щура і, дослівно, решітчасту організацію площинного розташування кальбіндинпозитивних нейронів II-го шару МЕК/пМЕК у різних видів. Кольорова гама в імуногістохімічному блоці у простому поясненні означає таке: темно-червоний — максимальна експресія кальбіндину, темно-синя — мінімальна. Тому не сплутайте зі смислом аутокорелограми активності однієї клітини решітки, котра демонструє місця простору, де розрядження клітини решітки максимальні. Схожі, чи не так?



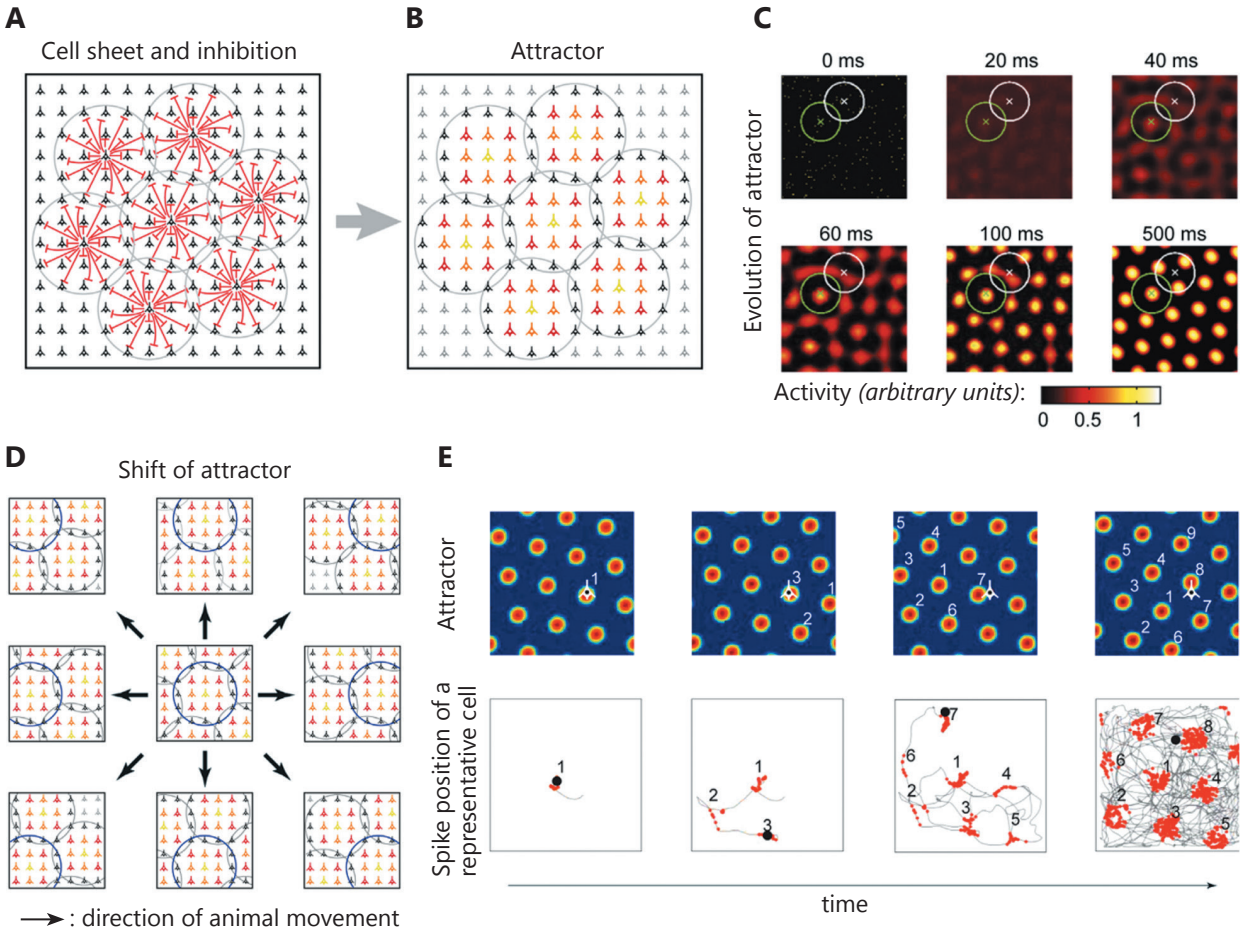
M. P. Witter i E. I. Moser *(2006)*



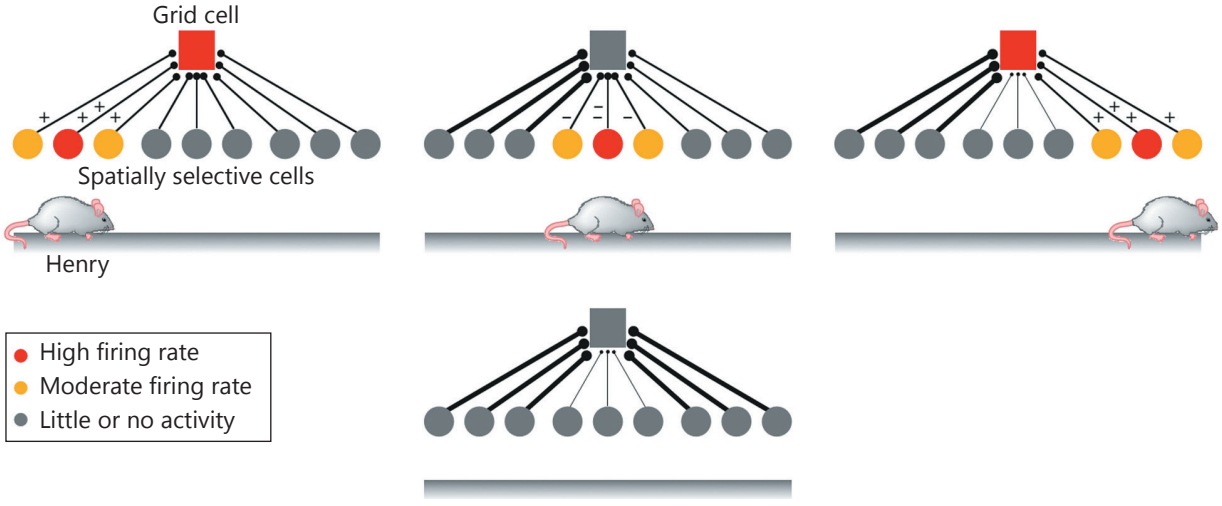

A Real space: neural space
Activity bump
Calbindin patch
Dorsal
~2000:1
Ventral
~20000:1
B Spatial scale as an intrinsic speed propagation factor
Fast in dorsal patches
50 µm / 10 cm
Slow in ventral patches
50 µm / 100 cm
C Directional propagation through directionally delayed inhibition
HD-cell
Inhibitory interneuron
Pyramidal grid cell
Inhibitory input
Excitatory input
D Side view of a grid patch
grid cell activity
HD input
1. Reciprocal excitatory connections
2. Local and patch-to-patch connectivity
(isomorphic in strength to firing profile)
3. Iso-position connectivity between laterally neighboring patches
4. Converging dorsal to ventral connections
5. Diverging ventral to dorsal connections
6. Wrap around mechanisms at patch and area borders



M. Brecht та співавтори *(2015)*

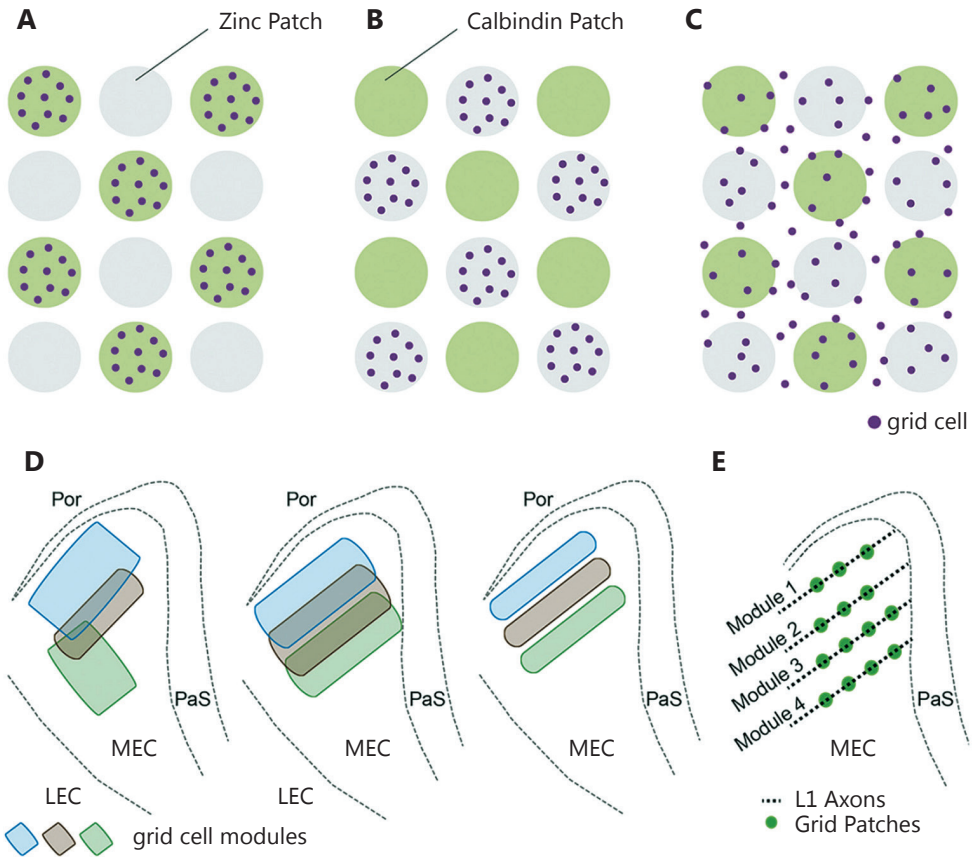


K. M. Igarashi *(2016)*

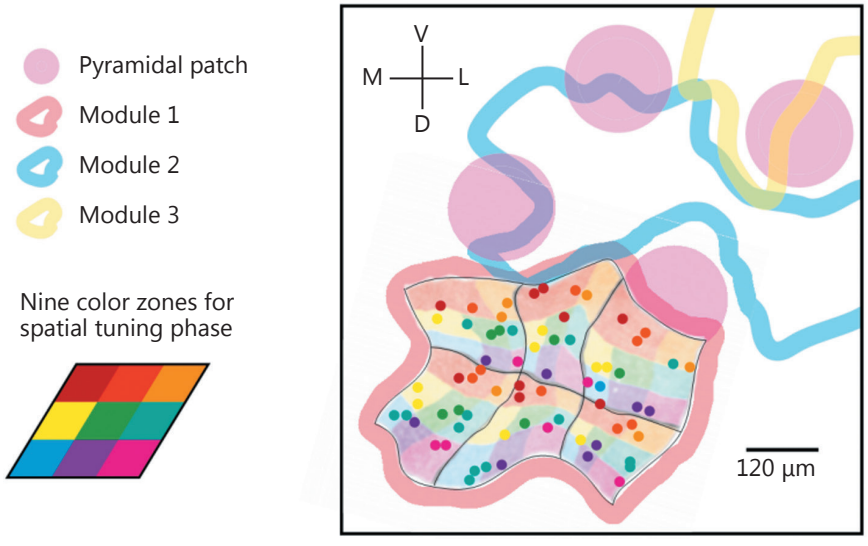


D. C. Rowland та співавтори *(2016)*

Рис. 44. Спроби проникнути у таїну генерування просторово-специфічної активності клітин навігаційної системи. Топологічні моделі. Ми не наводимо їхнього опису, ані перекладу рисункових підписів, лише демонструємо сам факт активного пошуку відповідей. Усю детальну інформацію читач може отримати, звернувшись до першоджерела



R. K. Naumann та співавтори *(2018)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: LEC — lateral entorhinal cortex; Por — postrhinal cortex; PaS — parasubiculum



Y. Gu та співавтори *(2018)*

Рис. 45. Які вони, функціональні модулі МЕК? Тангенційна картина функціональної сегрегації і групування у МЕК теж є предметом припущень і концептуального моделювання

пам'яті *(T. Kitamura та співавт., 2014)*. R. K. Naumann та співавтори *(2018)* висувають гіпотезу щодо лінійної тангенційної геометрії модулів клітин решітки[1], котра обумовлена лінійним заляганням аксонів I-го шару МЕК — джерел входів на клітини решітки[2]. Попри це, дані Y. Gu та співавторів *(2018)* демонструють іншу тангенційну організацію модулів клітин решітки у межах МЕК.

Словом, ідея співвіднесення просторової площинної метризації і внутрішньокіркової тангенційної кластеризації МЕК обговорюються давно[3], однак до цього часу не позбулася статусу гіпотези. Актуальний стан її розробки можна охарактеризувати як початковий, оскільки не встановлено навіть співвіднесення між імовірним тангенційним модульним розподілом клітин решітки МЕК і відомими схемами імуногістохімічної кластеризації цієї частини кори *(R. K. Naumann та співавт., 2018, див. вище)*.

функції ентorінальної кори

аспект навігації

На даний час отримано ряд методологічно вишуканих непрямих доказів участі системи гексагональної решіткової метризації внутрішніх репрезентацій оточення людини. Приміром, C. F. Doeller та співавтори *(2010)* реєстрували періодичну, кожні 60°, зміну фМРТ-сигналу від ентorінальної кори під час емуляції ротації досліджуваного у сталому, раніше вивченому ним при спогляданні згори, околі, що можна інтерпретувати саме як наслідок преферентної активації ансамблів клітин гексагональної решітки. Цікаво, що сигнал зазначеної кутової періодичності отримували не лише від ентorінальної/підставкової ділянки, а й від задньої та присередининої тім'яної кори, бічної скроневої кори і MPFC. Схожу фазну активність ентorінальної кори виявляли за допомогою фМРТ при уявній ротації у межах запам'ятованої 2-вимірної мапи *(J. L. S. Bellmund та співавт., 2016; A. J. Horner та співавт., 2016)*.

Інтенсивність θ-активності в ентorінальній корі, реєстрованої у нейрохірургічних пацієнтів[4] на тлі уявної навігації, 6-кратно зростає *(S. Maidenbaum та співавт., 2018)*, що свідчить про значну роль цієї ділянки у репрезентації простору. Цікаво, що цілеспрямована просторова навігація з проспективною репрезентацією можливої траєкторії шляху[5] пов'язана із взаємодією поля CA1 і MPFC, опосередкованою *nc. reuniens* таламуса *(H. T. Ito та співавт., 2015; оглянуто H. T. Ito, 2018)*.

Роль кожної з двох частин ентorінальної кори у метризації оточення і у навігації залишається дискусійною. Згідно з доволі аргументованою точкою зору[6], ЛЕК/аЛЕК надає у мережі гіпокампа інформацію про улаштування оточення у егоцентричних координатах спостерігача[7], натомість МЕК/пМЕК надає інформацію про розташування спостерігача у просторі відносно алоцентричних координат, побудованих на співвідношеннях між елементами оточення[8], а також про поточну рухову активність та її ціль *(J. E. Lisman та співавт., 2007)*[9]. У лапідарній формі цей варіант функціональної сегрегації частин ентorінальної кори можна описати так: МЕК відповідає за репрезентацію власної локації спостерігача в алоцентричних координатах, ЛЕК — за репрезентацію локації всього іншого в егоцентричних координатах спостерігача[10]. Однак така схема функ-

---

[1] "*Individual rows of cortical patches*."

[2] Кожен такий модуль автори розглядають тангенційно синтопічним стрічці кальбіндинових клаптиків МЕК; у тангенційній площині модулі розташовані паралельно один одному, в основному не перекриваються; у кожному модулі клітини решітки впорядковані лінійно; у гризунів модулі орієнтовані перпендикулярно латеральній і медіальній межам ентorінальної кори.

[3] M. P. Witter, E. I. Moser, 2006; A. Burgalossi, M. Brecht, 2014; M. Brecht та співавт., 2015; K. M. Igarashi, 2016; D. C. Rowland та співавт., 2016; Y. Gu та співавт., 2018; R. K. Naumann та співавт., 2018.

[4] Електроди імплантовано в ентorінальну кору, процедура не описана, причина імплантації — лікування епілепсії; ймовірно, тестування здійснювали після втручання, однак точну інформацію не наведено, структуру групи не описано.

[5] "*The data suggest that projections from medial prefrontal cortex, via the nucleus reuniens, are crucial for representation of the future path during goal-directed behaviour ...*" *(H. T. Ito та співавт., 2015; виділено нами — В. М.)*.

[6] Оглянуто C. Wang та співавт., 2018, з посиланням на: H. Eichenbaum та співавт., 2007; J. J. Knierim та співавт., 2014; E. I. Moser та співавт., 2017. Стосовно різниці між алоцентричною і ідіоцентричною метризацією оточення — E. Martinez-Martin та співавт., 2014.

[7] Ідіотетична, егоцентрична інформація *(https://en.wikipedia.org/wiki/Idiothetic; 03.06.2020)*.

[8] Алотетична, алоцентрична інформація *(https://en.wikipedia.org/wiki/Allothetic; 03.06.2020)*.

[9] Підозрюють, що така сегрегація функції МЕК/пМЕК і ЛЕК/аЛЕК відображає глибинний принцип роботи системи енграмування інформації на базі медіальної кори скроневої частки — C. Wang та співавт., 2018 з посиланням на: J. E. Lisman та співавт., 2007; J. J. Knierim та співавт., 2014.

[10] C. Wang та співавт., 2018, з посиланням на: J. E. Lisman та співавт., 2007; J. J. Knierim та співавт., 2014. "*They are also consistent with an earlier hypothesis that, in contrast to the MEC representation of "self" location, LEC mainly represents information of "other" items in an egocentric framework (9). Findings in rats, bats, and primates have highlighted the involvement of the hippocampus in such representations of "other" (14, 18–22). We suggest that the LEC provides information about items in the environment, which is used for building comprehensive maps of what*

ціональної диференціації енторінальної кори занадто схоластична, у буденному значенні цього слова, аби бути єдиною. За даними J. P. Shine та співавторів *(2019),* алоцентрична інформація про впорядкування простору, розташування границь між його частинами чи між об'єктами дійсно асоційована з активністю пМЕК і задньої частини підставки людини, але от інформація про алоцентричний напрямок на тлі оперативної схеми упорядкування споглядуваного простору асоційована з активністю аЛЕК і передньої частини підставки. E. Save та F. Sargolini *(2017)* вважають, що МЕК відіграє ключову роль як в алоцентричному, так і в ідіотетичному аспектах навігації[1], а обидві частини енторінальної кори разом опрацьовують інформацію, котру означують питаннями *"що?"* і *"де?"*[2]. Причому, міра участі МЕК і ЛЕК у формуванні репрезентації оточення[3] залежить від типу актуальної поведінки[4] й, узагалі, ця функція часто забезпечується зовсім іншими ділянками кори *(Ibid.)*. Дивовижно, але C. E. Connor та J. J. Knierim, *(2017)*, ґрунтуючись на різних емпіричних даних, тяжіють розглядати МЕК як основу саме ідіотетичної навігаційної системи, а ЛЕК — алотетичної[5], чим фактично озвучують прямо протилежну схему функціональної диференціації основних частин енторінальної кори[6].

У контексті іншої парадигми функціональної сегрегації МЕК/пМЕК і ЛЕК/аЛЕК[7], R. K. Naumann та співавтори *(2018[8])*, стверджують, що мережі й нейрони пМЕК людини активуються у відповідь на просторово значимі зображення — кімнат, певних споглядуваних місць чи локацій, у той час як нейрони і мережі аЛЕК преферентно активуються у відповідь на експонування зображень об'єктів. L. Peng та співавтори *(2018[9])* відзначають, що аЛЕК людини бере участь в обробці об'єкт-асоційованої інформації[10], пМЕК — в обробці інформації, асоційованої з візуальними сценами[11]. Високоточна фМРТ[12] демонструє, що обробка нової візуальної інформації[13] асоціюється із преферентною активацією поверхневих шарів енторінальної кори,

---

is "out there" (9, 21, 22). ***This functional segregation of "self" information in MEC and "other" information in LEC may reflect a fundamental organizing principle of the medial temporal lobe memory system (7, 9).****" (C. Wang та співавт., 2018; виділено нами — В. М.).*

[1] "*This suggests that the MEC has a major role in spatial navigation based on both an allothetic and an idiothetic reference frame*."

[2] Незважаючи на превалюючу думку, що інформація про об'єкт *("що?"; вентральний шлях обробки інформації; див. том II, с. 101, виноска 9)* обробляється ЛЕК, інформація про його розташування *("де?"; дорзальний шлях обробки інформації; див. том II, с. 101, виноска 11)* — МЕК.

[3] Інформація *"що?"* й інформація *"де?"*.

[4] Приміром, навігація чи дослідницька поведінка.

[5] "*The MEC, with its dense connectivity with retrosplenial cortex and presubiculum[9], appears to be part of a path-integration-based navigation system that reports the moment-by-moment, allocentric position of the animal (or, under certain conditions when the animal is not moving, the passage of time[145]). This system requires external sensory input to keep the position signal aligned to the external world (primarily via representations of the environmental borders and head direction, although distal landmarks are also influential). In contrast, the LEC system appears to represent primarily information about the external world, including (but not limited to) spatial information about objects in the environment and the animal's location relative to these objects.* ***In this view, the MEC might be part of what O'Keefe and Nadel[11] called the "internal navigation" system (path integration) and the LEC part of the "external navigation" system, relying on representations of local landmarks and their spatial relationships (see also[141,142])****. Via anatomical crosstalk, these two systems interact to stay calibrated with each other. The hippocampus may be necessary for the rapid, one-trial binding of these representations to each other when they are novel or altered, on a fast time scale that is relevant for episodic encoding. In addition, through the process of hippocampal place cell remapping, the hippocampus may be crucial for creating contextspecific, spatiotemporal representations of environments, and the events experienced in them, that are necessary for flexible, context-dependent learning and episodic memory." (виділено нами — В. М.).*

[6] І щоб остаточно заплутати читача, зазначимо, що *K. Friston* та *G. Buzsáki (2016, с. 503–505),* хоч і в дещо розмитій формі, стверджують преферентну роль в обробці темпоральної інформації *("коли?")* гіпокампального комплексу і мозочка, а в обробці онтологічної інформації *("що?")* — фронтоцентричний кірковий комплекс. Хоча автори визнають наявність зв'язків між гіпокампом і структурами, найбільш відповідальними за обробку онтологічної інформації. Наводимо відповідну частину їхньої статті: *"What and When: Functional Segregation of the Neocortex and Hippocampus. ... If we call on a mean field approximation (functional segregation) of what and when, one would anticipate a generic architecture embodying the associated functional segregation. The natural candidate for this architecture is the distinction between* ***brain structures of temporal succession [45, 46], such as the hippocampus and cerebellum, and the contentencoding neocortex. Functional segregation also suggests that structures such as the hippocampus (when) should have the greatest divergent and convergent connectivity with representations of content (what).*** *This may explain why the hippocampus appears to play the role of a hub [47] as opposed to modular neocortical areas. This connectivity places the hippocampus and paralimbic cortex at the centre of (centrifugal) hierarchical cortical connectivity [48, 49]." (виділено нами — В. М.).* Тим не менш, згідно з відомою гіпотезою двох шляхів опрацювання зорової інформації, вентральний шлях *("що?")* включає, окрім полів зорової кори, нижньоскроневі ділянки кори і гіпокампальний комплекс *(див. том II, с. 101, виноска 9);* онтологічна інформація щодо об'єктів *("що?")* надходить у ЛЕК/аЛЕК через перірінальну кору і далі — у ділянку навколо границі між полем CA1 і підставкою *(оглянуто N. J. Killian та співавт., 2012)*.

[7] Згідно з цією парадигмою, інформація, про об'єкт *("що?"; вентральний шлях обробки інформації; див. том II, с. 101, виноска 9)* обробляється ЛЕК, інформація про його розташування *("де?"; дорзальний шлях обробки інформації; див. том II, с. 101, виноска 11)* — МЕК *(C. E. Connor, J. J. Knierim, 2017)*.

[8] Посилаючись на оглядову роботу E. Duzel та співавторів *(2016)*.

[9] Беручи до уваги дані H. Schultz та співавторів *(2012),* A. Maass та співавторів *(2014),* Z. M. Reagh та M. A. Yassa *(2014)*.

[10] Надходить від перірінальної кори.

[11] Надходить від розташованої каудальніше частини парагіпокампальної кори.

[12] Дослідження виконане на магнітно-резонансному томографі з індукцією магнітного поля у 7 Т, просторова роздільна здатність — 0.8 мм.

[13] Характер зображень не деталізовано: "*The stimuli consisted of 120 digital photographic images,* ***half indoor and half outdoor scenes****, with a*

зубчастої звивини, поля CA2 і CA3, тоді як споглядання раніше баченого — з активністю глибоких шарів енторінальної кори і поля CA1 *(A. Maass та співавт., 2014)*. За цими ж даними, перірінальна кора людини преферентно функціонально пов'язана з аЛЕК, кора парагіпокампальної звивини[1] — з пМЕК *(Ibid.[2])*. Цікаво, що L. Peng та співавтори *(2018)* виявили у таксистів істотне зменшення функціональної зв'язності між пМЕК ліворуч і ACC[3] праворуч, правою кутовою звивиною, корою преклина *(двобічно)*, а також між пМЕК праворуч і корою лівої нижньої скроневої звивини. Сила функціональної зв'язності між пМЕК і корою преклина ліворуч, а також із ACC праворуч негативно корелювала з досвідом роботи таксистів *(Ibid.)*.

Отже, участь енторінально-гіпокампального комплексу у репрезентації оточення, його метризації й у навігації розглядають у межах дихотомічної схеми класифікації просторово-забарвленої інформації. Згідно з цією схемою виокремлюють: **1)** алотетичну[4] інформацію про оточення, котра надходить відомими сенсорними аналізаторами[5], і **2)** ідіотетичну[6], суттєво узалежнену від спостерігача інформацію, котра репрезентує співвідношення між частинами його власного тіла, стан опорно-рухового апарату, положення у гравітаційному полі, лінійне прискорення чи сповільнення, ступінь повороту голови тощо. Ідіотетична інформація надходить соматосенсорним, вестибулярним, ймовірно, вісцероцептивним, а також зоровим аналізаторами; в останньому випадку йдеться про так званий оптичний потік[7] — зорові кореляти змінної, у зв'язку з переміщенням спостерігача, споглядуваної ним у цей момент картини оточення.

Інформація, важлива для функції навігації, надходить до енторінальної кори багатьма шляхами. У приматів преферентними ділянками головного мозку, котрі проектуються в енторінальну кору, є острівець, кора поясної звивини, орбітофронтальна кора, кора полюса скроневої частки, асоціативні зорові *(поле TE) і слухові (верхня скронева звивина)* ділянки кори, полімодальна асоціативна кора поблизу скронево-потиличного з'єднання[8] *(A. Mohedano-Moriano та співавт., 2007)*. Також у приматів через енторінальну і перірінальну кору з гіпокампом двобічно пов'язані кінцеві ділянки ієрархії вентрального шляху зорової системи[9], кіркові відділи смакового, нюхового й соматосенсорного аналізаторів. Через задні ділянки кори парагіпокампальної звивини[10], яка проектується в енторінальну і перірінальну кору, з гіпокампом двобічно пов'язаний так званий дорзальний шлях зорової системи[11] *(E. T. Rolls, 2018)*.

Роль ідіотетичної інформації, у тому числі специфічної зорової, у метризації локомоторної активності доведено багатьма дослідженнями на різних представниках класу ссавців *(оглянуто у M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018)*. Зорова кора приматів та гризунів містить нейрони, котрі можуть брати участь у формуванні кореляту інформації оптичного потоку *(Ibid.)*, величини швидкості руху[12], зупинки візуальної сцени на тлі руху тварини[13], переважання локомоторної швидкості над візуальною[14]. Зорова кора відсилає прямі проекції у МЕК[15]; у приматів нейрони енторінальної кори кодують певні асоціативні характеристики зорової інформації, причому, як припускають, просторово-преферентна активність клітини решітки формується у тому числі із залученням

---

size of 500 300 pixels and 8-bit grey scales (mean grey value 127 ± 75)." (виділено нами —В. М.).

[1] Ймовірно, ідеться про частину кори парагіпокампальної звивини, відмінну від енторінальної.

[2] Стимули: "*During the fMRI session, subjects performed an incidental visual encoding paradigm. In 1 run, 120 new images (60 indoor and 60 outdoor), 60 "noise" images and 60 repetitions of one familiar image were presented randomly."*

[3] *Anterior cingulate cortex*; передня поясна кора, кора передньої частини поясної звивини.

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Allothetic (07.11.2019).*

[5] *https://en.wikipedia.org/wiki/Allothetic (07.11.2019).*

[6] *https://en.wikipedia.org/wiki/Idiothetic (07.11.2019).*

[7] *https://en.wikipedia.org/wiki/Idiothetic (07.11.2019); https://en.wikipedia.org/wiki/Optical_flow (07.11.2019).*

[8] Йдеться про ділянки кори верхньої скроневої борозни і верхньої скроневої звивини.

[9] "*Ventral stream*"; *"шлях "що?"; https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis.* Послідовно: поля V1, V2, V4, поле 20 *(PIT і AIT)*, поле BA 22, орбітофронтальна кора, поясна кора *(поле BA 32 і BA 25; E. T. Rolls, 2017)*.

[10] Ймовірно, ідеться про поля TH і TF за C. von Economo, G. N. Koskinas, 1925 *[von Economo C, Koskinas GN. Die Cytoarchitectonic de Hirnrinde der erwachsenen Menschen.Vienna (Berlin): Springer Verlag; 1925]*.

[11] "*Dorsal sream*"; *"шлях "де?"* або *"як?" https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis.* Шлях включає: V1, V2, дорзомедіальне *(DM/V6)* і серединне скроневе зорове поле *(MT/V5)*, медіальне верхнє скроневе поле *(MST)*, бічну внутрішньотім'яну кору *(LIP)*, вентральну внутрішньотім'яну кору *(VIP)*, а також пов'язані з ним задні відділи поясної кори *(поля BA 23 і 31)*, ретроспленіальну кору *(у людини — поля BA 26, 29 і 30)* та поле BA 46 префронтальної кори. Шлях передає інформацію у поле BA 7, від якого — у поле TH і TF парагіпокампальної звивини *(E. T. Rolls, 2017)*. Дорзальний і вентральний шляхи зорової системи конвергують на полі CA3 *(Ibid.)*.

[12] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на A. B. Saleem та співавт., 2013.

[13] Visuomotor mismatch; ідентифікація рухомих об'єктів рухомою твариною, тобто ідентифікація відносної рухомості; M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на: G. B. Keller та співавт., 2012; P. Zmarz, G. B. Keller, 2016.

[14] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на M. M. Roth та співавт., 2016.

[15] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на Q. Wang та співавт., 2011.

візуального контенту[1] *(M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018).* Важливо, що хоча б стосовно формування візуального кореляту швидкості локомоції важливе значення має психічна активація *(arousal; Ibid.)*.

Структурами, котрі можуть опосередковувати ідіотетичні впливи[2] хоча б на клітини швидкості МЕК і поля СА1 гіпокампа, є медіальна частина перегородкового комплексу[3], тобто *nc. septalis medialis* і діагональна смуга Брока. У якості додаткових зон, які можуть брати участь в обробці інформації, необхідної для формування поточного сенсорного входу на гіпокампальний комплекс, M. G. Campbell та L. M. Giocomo *(2018)* розглядають нейрони латеральної частини повідцевого комплексу та *nc. interpeduncularis*, а також *nc. cuneiformis* і ППЯ. Ці ділянки відомі участю в ініціації локомоції[4], проектуються у базальний передній мозок, котрий включає і медіальну частину перегородкового комплексу[5], і через нього, слід думати, у кіркові відділи[6].

Припускають, що первинні кореляти ідіотетичної інформації стосовно напрямку голови формуються на рівні мереж *nc. tegmentalis posterior*[7] і *nc. mamillaris lateralis (B. J. Clark, J. S. Taube, 2012)*, котрі, отримуючи вестибулярну інформацію[8], через *nc. anterodorsalis* таламуса проектуються у запідставку *(postsubiculum)*[9], а че-

---

[1] *"Moreover, while the above data support a key role for visual input in generating MEC grid cell firing patterns, visual information alone appears insufficient to drive grid cell representations, as passive transport through the environment disrupts grid cells in rats, even when visual information remains intact (Winter et al. 2015b)." (M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018).* Без сумніву, специфічна активність клітин решітки за сталого контексту (оточення) є результатом значного числа входів від систем опрацювання сенсорної інформації різної модальності, причому суттєве значення має зорова інформація: прибирання візуальних метричних визначників оточення обумовлює глибоке порушення періодичної активності клітин решітки при локомоції тварини, маніпуляції з неметричними контекстуальними одновимірному руху візуальними сигналами на тлі сталих границь одновимірного середовища впливають на активність клітин решітки; у темноті специфіка активності швидкістьзалежних нейронів МЕК суттєво змінюється, просторова точність активності клітин межі зменшується *(J.A. Perez-Escobar та співавт., 2016).* Зазначимо, що активність нейронів напрямку голови зберігається за відсутності візуального входу *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Нейроны_направления_головы)*.

[2] Необхідні для формування специфічної активності клітин швидкості.

[3] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018 з посиланням на: D. G. Amaral, J. Kurz, 1985; G. Unal та співавт., 2015; F. Fuhrmann та співавт., 2015; D. Justus та співавт., 2017; F. Carpenter та співавт., 2017, а також C. Müller, S. Remy, 2018.

[4] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на: V. Caggiano та співавт., 2018; N. Josset та співавт., 2018.

[5] *Nc. septalis medialis* і діагональну смугу Брока.

[6] M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на A. M. Lee та співавт., 2014. Цікаво, що A. M. Lee та співавтори (2014) пишуть: *"The MLR's projection to the basal forebrain may account for other recent findings of changes associated with locomotion in extrastriate visual cortex (Andermann та співавт., 2011), auditory cortex (Zhou та співавт., 2014), and hippocampus (Ahmed and Mehta, 2012; Kemere та співавт., 2013). Thus, while these systems are affected differently by locomotion, we hypothesize that this diversity may share a common mechanism mediated by ascending projections from the MLR."* У зв'язку з цим, див. також праці M. C. Dadarlat і M. P. Stryker *(2017),* C. Aydın та співавторів *(2018).* Загалом це свідчить, що мезенцефальний локомоторний центр, котрий включає ППЯ і клиноподібне ядро *(див. том I, с. 278),* чинить опосередкований, однак суттєвий вплив на активність кори головного мозку. Такий висновок нетривіальний: мезенцефальний, як і інші локомоторні центри, розглядається з точки зору його еферентної функції; його впливи на вищі структури мозку розглядаються у ключі зворотної аферентації під час здійснення рухової активності. Однак широта впливу на кіркові відділи свідчить, що аферентація від мезенцефального локомоторного центру виходить за межі потреб процесуального контролю. Висловлюючись відвертіше, отримані дані, як і дані щодо висхідного впливу пре-бьотцінгерівського дихального центру *(премоторного щодо діафрагмальних мотонейронів, рухового ядра)* на вищі відділи нервової системи *(C. F. Yang, J. L. Feldman, 2018; оглянуто у C. A. Del Negro та співавт., 2018),* натякають на те, що виконання певних типових рухових функцій саме по собі *(а не лише через різноманітні сенсорні зворотні впливи)* є суттєвим фактором впливу на психічний процес. Отже, виникає підстава для спекулятивного передбачення: порушення центральних відділів рухової системи, приміром, спінальних, чинить суттєвий вплив на психічну сферу не лише *"канонічними шляхами" (через десоціалізацію пацієнта, усвідомлення катастрофічності й вразливості його стану, появу хронічного больового синдрому тощо),* а й *"неканонічними шляхами",* у тому числі викривленням висхідної сигналізації рухових центрів. Наявність так званого наочно-дійового мислення і його компонентів у будь-якому когнітивному процесі свідчить про вагу рухової *(а отже, й локомоторної)* системи у пізнанні й оформленні внутрішнього світу людини. Іншими словами, улаштування внутрішнього світу, в тому числі його концептуальна матриця, формуються, окрім іншого, на підставі енграмування динаміки і наслідків здійснюваних суб'єктом впливів на зовнішній світ. Роль навігаційної системи у формуванні архітектури концептуальної сфери *(абстрактної сфери)* розглянуто нижче. У цих сенсах порушення рухової системи при ХСМТ повинне обумовлювати не лише афективні, а й когнітивні дисфункції *(див. том I, с. 76)*.

[7] *Nc. tegmenti pontis dorsalis*.

[8] *Nc. mamillaris lateralis* отримує ідіотетичну інформацію від *nc. tegmentalis posterior*, котре, у свою чергу, отримує ідіотетичні впливи від *nc. supragenualis (елемент покриву мосту, розташовується дорзальніше від внутрішнього коліна лицевого нерва)* та *nc. prepositus hypoglossi. Обидва ядра отримують проекції nc. vestibularis medialis (R. M. Yoder, J. S. Taube, 2014; W. N. Butler, J. S. Taube, 2015).* Інший шлях передачі інформації від *nc. vestibularis medialis включає DPGi (W. N. Butler, J. S. Taube, 2015, з посиланням на: J. P. Goodridge та співавт., 1998),* нейрони котрого проектуються у *nc. supragenualis (Ibid.).* Інформація, що передається описаною групою шляхів, включає поточні дані щодо кутової швидкості руху голови з метою оновлення даних щодо її орієнтації *(Ibid.).* Ушкодження на рівні вестибулярної системи супроводжується порушенням специфічної активності клітин напрямку голови *(W. N. Butler, J. S. Taube, 2015, з посиланням на: R. W. Stackman, J. S. Taube, 1997; G. M. Muir et al., 2009).* Ушкодження *nc. supragenualis* обумовлює порушення активності, пов'язаної з нейронами напрямку голови в антеродорзальній ділянці таламуса (*W. N. Butler, J. S. Taube, 2015, з посиланням на: B. J. Clark та співавт., 2012).* Двобічне нейронотоксичне чи електролітичне руйнування понад 75 % складу nc. prepositus hypoglossi щура обумовлює втрату деякими клітинами напрямку голови їхньої специфічної активності, причому у випадку суттєвого, але неповного ушкодження ядра *(40–75 % складу)* виявляли клітини напрямку голови, котрі втрачали здатність реалізувати специфічну активність на основі ідіотетичної інформації *(W. N. Butler, J. S. Taube, 2015).* Нарешті, відсутність функціональних горизонтальних півкружних каналів у миші суттєво порушує, фактично нівелює специфічну для напрямку голови активність нейронів *nc. anterodorsalis* таламуса *(S. Valerio, J. S. Taube, 2016).* Активність клітин напрямку голови, як з'ясувалося, залежить і від напрямку гравітаційного поля *(кута підняття чи опущення носового кінця)* й кута бічного повороту голови *(M. E. Shinder, J. S. Taube, 2019)*.

[9] Нейрони запідставки, ймовірно, віддають зворотні проекції у *nc. mammillaris lateralis (J. L. Calton та співавт., 2003; B. J. Clark, J. S. Taube,*

рез неї — у МЕК *(Ibid[1])*. Причому нейрони *nc. anterodorsalis* таламуса й запідставка володіють двобічними перехресними зв'язками з *nc. laterodorsalis* таламуса і ретроспленіальною корою *(B. J. Clark, J. S. Taube, 2012)*. Клітини напрямку голови отримують також і зорову інформацію[2], ймовірно, стосовно реперних просторових визначників. Однак зорової та соматосенсорної інформації недостатньо для компенсації вестибулярного входу *(Ibid., з посиланням на R. W. Stackman, J. S. Taube, 1997)*, що свідчить про виключно додаткове їх значення для точної мережевої репрезентації напрямку голови[3].

Однією з мережевих моделей, яка пояснює формування специфічної активності клітин напрямку голови *(і клітин решітки), є модель "кільцевого атрактора" (H. T. Blair та співавт., 2008)*. Елементами кільцевого атрактора є клітини напрямку голови, що лінійно поєднані у топологічно кільцеву структуру — мережевий відповідник повного оберту голови. Для формування сфокусованої зони активності нейронів у межах такого кільця, котра відповідатиме актуальному напрямку голови тварини у просторі, необхідні, на думку авторів, дві умови: кутова інваріантність топології[4], наявність градієнта коротких збуджувальних зв'язків[5] і зворотного градієнта гальмівних зв'язків[6]. За таких умов довжина зони активних нейронів кільця при певному напрямку голови — обмежена, її значення залежить від властивостей обох градієнтів і обумовлює точність репрезентації напрямку голови. Мережева функціональна топологія, яка обумовлює параметри градієнтів у обох напрямках кільця чи їх зміну, невідомі[7].

S. Ocko та співавтори *(2018)* запропонували атракторну, фактично емерджентну модель кореляту локомоторного шляху[8] і мапи оточення із залученням інформації щодо власної рухової активності тварини та геббової пластичності впливів від нейронів, котрі відповідають за інформацію про метричні визначники споглядуваного простору[9]. Модель прагне відповісти на питання, що залишились нерозкритими у моделі кільцевого атрактора; у ній використано аналогічний дизайн нейронної мережі. Математичний апарат опису репрезентацій просторової інформації у межах запропонованої моделі нагадує характерний для опису динаміки геометрії еластичних об'єктів, тобто передбачає можливість топологічної деформації розподілу активності клітин решітки на тлі пертурбацій відображуваного оточення[10].

Ще одну грань відмінності між МЕК і ЛЕК узагальнюють M. P. Witter та співавтори *(2017 a):* на їхню думку, МЕК забезпечує зв'язок гіпокампальної формації з широким спектром задніх відділів кори головного мозку[11],

---

2012; R. M. Yoder та співавт., 2015).

[1] З посиланням на: *J. S. Taube, 2007.*

[2] B. J. Clark, J. S. Taube, 2012, з посиланням на: J. S. Taube та співавт., 1990 b; R. W. Stackman та співавт., 2002; R. M. Yoder та співавт., 2011.

[3] Гіпотетичною залишається також ідея щодо природи клітин напрямку голови як інтеграторів інформації, отримуваної від мережі клітин решітки, тобто формування активності нейронів напряму голови при кутовому переміщенні голови є наслідком певної алгоритмічної трансформації активності, отримуваної від множини клітин решітки — відображувачів руху тварини у просторі. Іншими словами: чи можливе формування корелятів обертального, кутового руху голови як функції від активності поля нейронів решітки, чи можлива верифікація кутового характеру руху шляхом обчислення отримуваних клітинами решітки даних про поточне розташування й рух тварини у евклідових координатах.

[4] Тобто аналогічність правил зв'язності кожного нейрона з іншими, незалежно від його розташування у кільці.

[5] Максимум взаємозбуджувального впливу — між сусідніми нейронами.

[6] Максимум взаємогальмівного впливу — між віддаленими нейронами кільця. H. T. Blair та співавтори *(2008): "First, the connections between neurons in the network should be rotation invariant, meaning that the strength of the connection between any two neurons depends only upon how far apart they are from one another on the ring (or equivalently, upon the angular difference between their directional tuning preferences), and not upon their individual directional tuning preferences. Second, the connections should implement a center-surround pattern of excitation and inhibition, so that neurons which are near each other (and thus have similar directional preferences) exert an excitatory influence upon one another, and neurons that are distant from each other (and thus have dissimilar directional preferences) exert an inhibitory influence upon one another."* Не виключена певна кутова анізотропність системи хоча б у рамках моделі, приміром, точність системи кутового позиціювання може бути нижчою у потиличному секторі в силу очевидних анатомічних особливостей.

[7] Ймовірний механізм перелаштування активності вздовж кільця при зміні місця базується в описуваній моделі на явищі інтерференції: зміна синаптичних впливів на нейрони кільця обумовлює зміну частоти їхньої хвильової зміни інтенсивності генерування ПД, а отже — переформатування інтерференційної картини у межах кільця.

[8] Англ. — *path integration*.

[9] Англ. — *landmark cells*.

[10] Методологія конструювання моделі відображає характерний підхід у пошуку простих, у даному випадку — осциляційних мережевих механізмів специфічної, прив'язаної до перебування тварини у певному місці простору, активності нейронів решітки і нагадує описані вище механізми оперантної метризації часоплину. Однак навіть за такого механізму кодування *(перетворення просторових компонентів інформації в осциляційні),* фундаментальним є питання щодо джерела просторової інформації: зорова чи енграмована на популяцію нейронів внутрішня інформація, яка передається кірковими елементами зорової системи чи реперними *(використаними у формуванні тривало існуючої енграми оточуючого простору)* нейронами *(ансаблями нейронів? патернами активності нейронів?)* на мережу оперантних відображувачів простору — клітин місця, які не втягнуті в енграмування, однак дозволяють точніше, ніж енграмована інформація, відображати структуру оточення. Таким чином, популяція нейронів навігаційної системи може мати кілька функціональних рівнів щодо тривалості енграмування просторової інформації.

[11] Включаючи задню частину кори парагіпокампальної звивини, ретроспленіальну, тім'яну і потиличну кору.

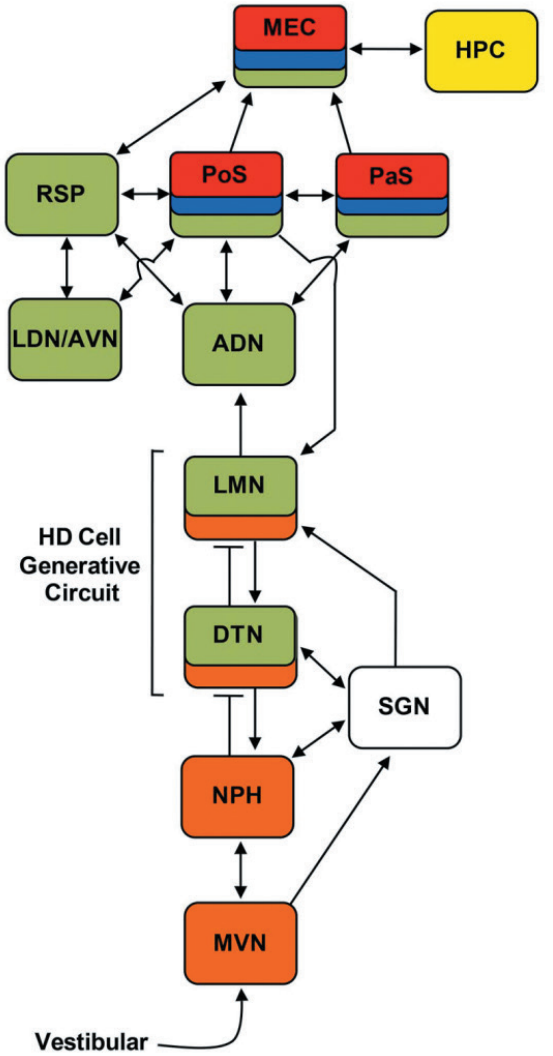


Рис. 46. B. J. Clark і J. S. Taube *(2012)*, з посиланням на ряд першоджерел. Лінії зі стрілками відображають збуджувальні проекції, лінії з тупиковим кінцем — гальмівні. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*:
ADN — anterodorsal thalamus;
AVN — anteroventral thalamus;
DTN — dorsal tegmental nucleus;
HPC — hippocampus;
LDN — laterodorsal thalamus;
LMN — lateral mamillaris nuclei;
MEC — medial entorhinal cortex;
MVN — medial vestibular nuclei;
NPH — nucleus prepositus hypoglossi;
PaS — parasubiculum;
PoS — postsubiculum;
RSP — retrosplenial cortex;
SGN — supragenual nucleus

дозволяючи генерувати мережеві кореляти актуальних чи запланованих переміщень організму в умовах стабільного контексту. ЛЕК забезпечує зв'язки гіпокампального комплексу з передніми відділами кори[1], опосередковуючи доступ до інформації про зміну контексту виконання руху, у тому числі про трансформацію оточення *(Ibid.)*.

часоплин і швидкість

Час. Вкрай важлива функція енторінально-гіпокампального комплексу у репрезентації й енграмуванні темпоральної інформації. Ми вже зазначали, що у полі CA1 гіпокампа миші виявлено так звані клітини часу — нейрони, активність котрих у межах певного досліджуваного часового відтинку носить дискретний, послідовно уланцюжений у часі характер; така вервиця дискретних індивідуальних спалахів активності реєстрованих клітин фактично репрезентує часову вісь. Начебто тривіалізує такі спостереження той факт, що учасники ланцюга — типові клітини місця, а часовий проміжок, репрезентований таким чином, — період неперервного руху тварини у просторі *(G. Dragoi, S. Tonegawa, 2011, 2013 a[2], b)*. Однак не поспішаймо

[1] Передня частина кори парагіпокампальної звивини, ймовірно, соматосенсорна і нюхова кора, префронтальна та орбітофронтальна кора.

[2] Згідно з моделлю авторів, під час відпочинку та сну формуються *"пре-послідовності"* активності нейронів *(й відповідні "пре-репрезентації" [стосовно "репрезентацій у свідомості" можна відносно тварин говорити лише фігурально] — "preconfigured pre-representations")*, які у стані неспання використовуються для енграмування нової просторово-часової інформації шляхом вибору *(і модифікації?)* найбільш комплементарної: *"Internal representations about the external world can be driven by the external stimuli or can be internally generated in their*

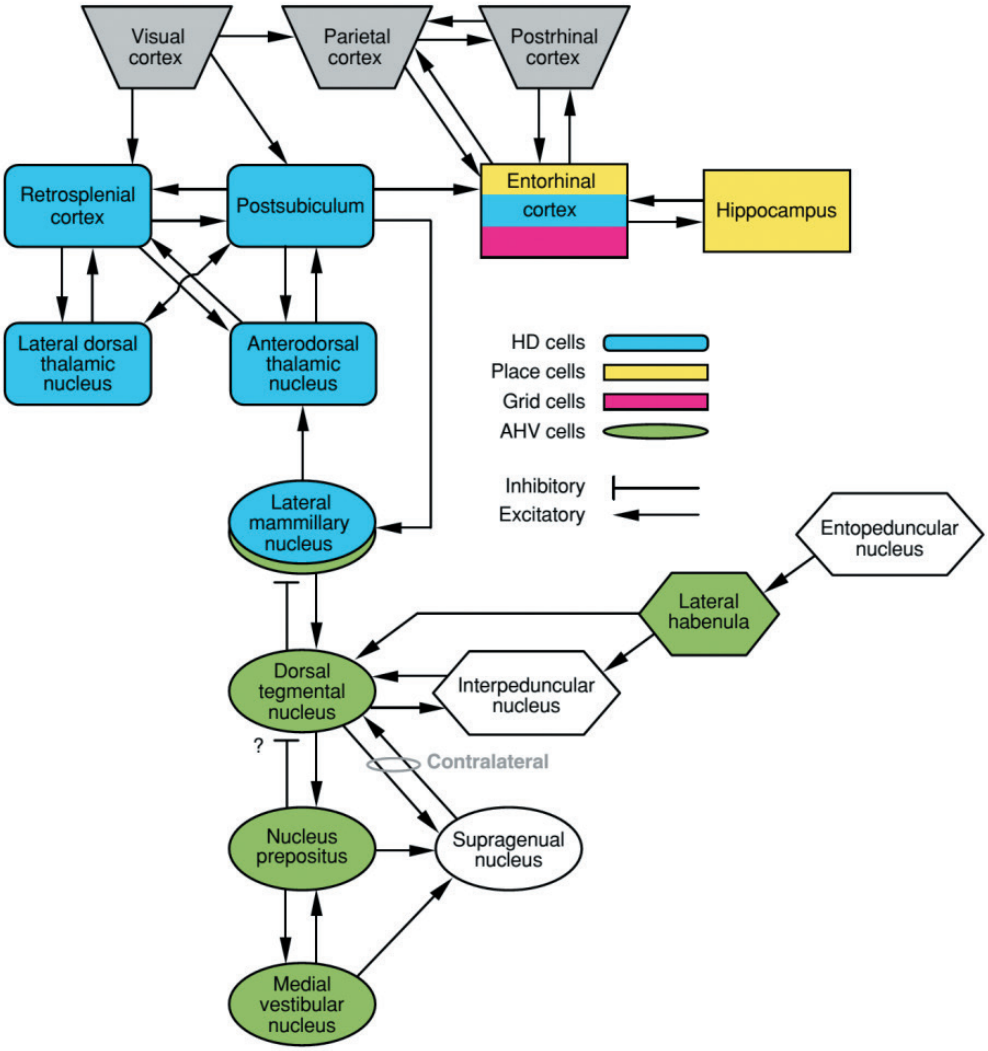
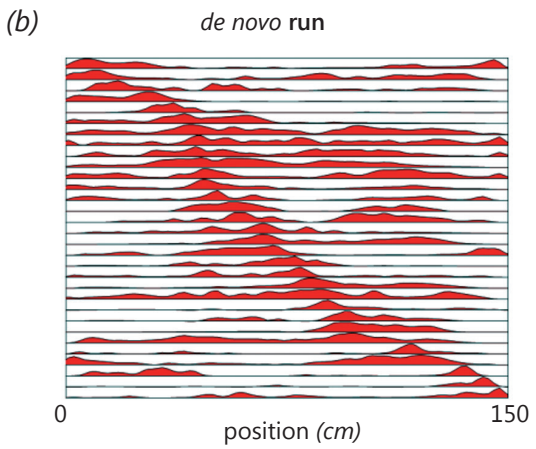


Рис. 47. J. S. Taube *(2007). Умовні позначення (мовою оригіналу):* AHV — angular head velocity *(cells);* HD — head direction *(cells)*. Стовбурові ядра у функції навігаційної системи. Пояснення у тексті

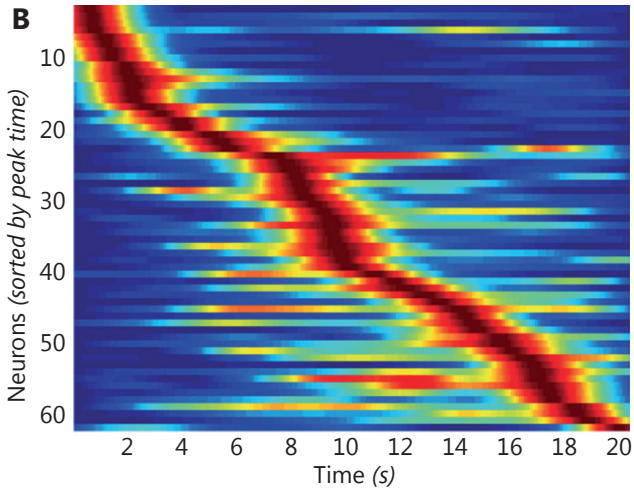
з висновками: одна і та ж популяція клітин часу поля CA1 демонструє нейрофізіологічні кореляти часових відтинків різного масштабу — секундного, хвилинного й добового *(W. Mau та співавт., 2018)*.

Серед клітин місця у полі CA3 теж присутні клітини часу *(D. M. Salz та співавт., 2016);* ряд даних вказує на наявність клітин часу також і у МЕК, причому їхні проекції у поле CA1 можуть бути необхідними для вірного відображення темпоральних особливостей запам'ятовуваної інформації *(Ibid.)*. Більш того, оптогенетична інактивація нейронних мереж МЕК порушує активність гіпокампальних клітин часу *(H. Eichenbaum, 2017 з посиланням на: N. T. M. Robinson та співавт., 2017)*.

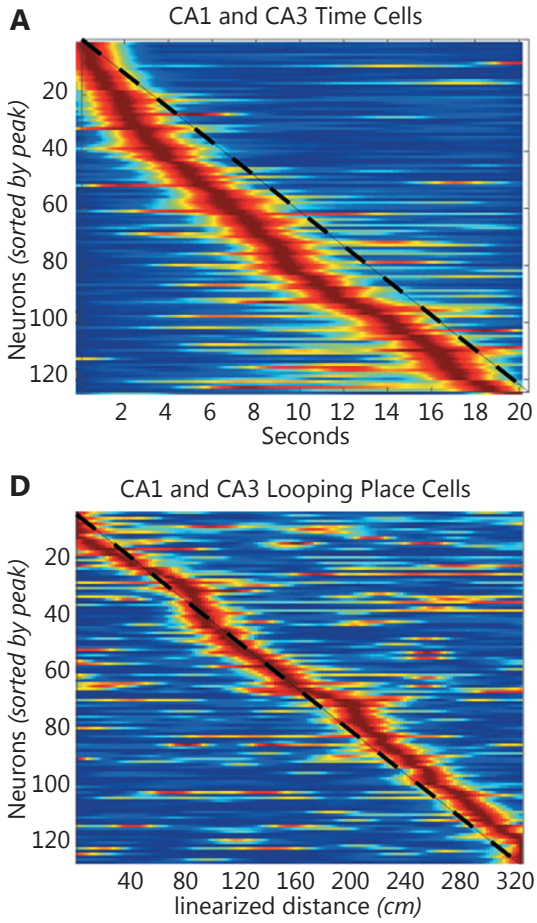
absence. It has been a matter of debate whether novel stimuli from the external world are instructive over the brain network to create de novo representations or, alternatively, are selecting from existing pre-representations hosted in preconfigured brain networks. ... the demonstration of preplay sequences indicated that the hippocampal network of naive mice and rats was preconfigured before the novel experience and further argued that the firing sequences on the novel track were not entirely created de novo in response to the external stimuli (figure 3b) [24,34,39]. Instead, the internal neuronal dynamics during resting and sleep organized the hippocampal cellular assemblies into temporal sequences that contributed to the encoding of the novel experience occurring in the future. Furthermore, the existence of distinct preplay sequences for multiple novel spatial experiences indicated that the place cell sequence of a novel spatial experience is determined, in part, by an online selection of a subset of cellular firing sequences from a larger repertoire of pre-existing temporal firing sequences in the hippocampal cellular assembly network which become rapidly bound to the novel experience (fig. 3c) [41]. Conceptually, this indicates that novel stimuli from the external world select from their pre-representations rather than construct de novo our internal representations of the world." (G. Dragoi, S. Tonegawa, 2013).



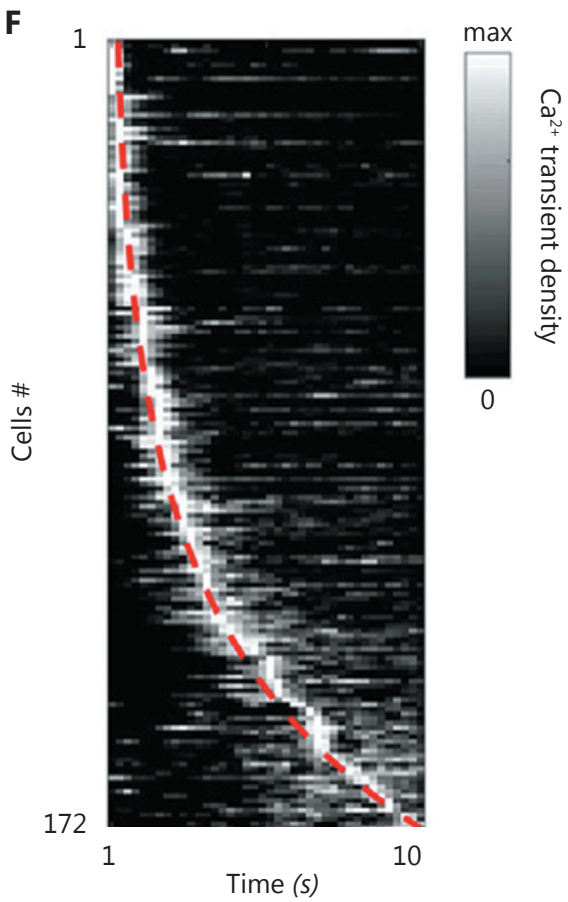
Послідовна активність нейронів поля CA1 щура під час лінійної локомоції. G. Dragoi і S. Tonegawa *(2013 a, b)*



Послідовна активність нейронів поля CA3 дорослого щура під час бігу по тредбану



Послідовна активність нейронів полів CA1 і CA3 дорослого щура під час бігу по тредбану. Дані D. M. Salz та співавторів *(2016)*



Послідовна активність нейронів полів CA1 дорослої миші під час 10-секундного бігу по тредбану. W. Mau та співавтори *(2018)*

Рис. 48. *"Ланцюжки"*, або *"вервиці часу"* у різних авторів

Незважаючи на те, що клітини часу і клітини місця схожі за характеристиками енграмування, найімовірніше, між обома функціональними популяціями немає повного перекриття *(H. Eichenbaum, 2017*[1]*)*. У зв'язку з цим виникає багато запитань. По-перше, залишається незрозумілим, що енграмують клітини місця, котрі ми при бажанні називаємо клітинами часу: ланцюжок таких клітин може бути також і енграмою пройденого шляху, котрий включав точки, преферентні для кожної з клітин ланцюга. По-друге, оскільки часові параметри реалізації рухової активності не менш важливі, ніж просторові, і рухова система включає такі об'ємні структури головного мозку, як кора великих півкуль, підкіркові ядра й мозочок, повинен існувати механізм тісної інтеграції системи гіпокампальних клітин часу і мережевих еквівалентів аналогічної інформації у мозочку, стріопаллідарній системі й корі великого мозку. Те, що функція цих мозкових структур має часовий вимір, — очевидно. І ще: система гіпокампальної метризації часу, ймовірно, володіє суттєвою контекстуальною автономністю, оскільки істотно залежить саме від ідіотетичної інформації[2] *(V. Villette та співавт., 2015)*.

Загальна схема функціонування апарату просторово-часової пам'яті, згідно з *H. Eichenbaum (2017)*, певними частинами співпадає з функціональною ієрархією так званого дорзального потоку опрацювання зорової інформації[3] і включає префронтальну і тім'яну ділянки кори, стріатум, нейронні мережі яких володіють активністю, що корелює з *"час-специфічними"* характеристиками опрацьовуваної інформації. Взаємодія між префронтальною і тім'яною корою на тлі відтворення атрибутів місця або часу енграмованого епізоду відбуваються за різної частоти мережевих осциляцій *(Ibid.)*. Значну роль у цих процесах відіграє стріатум, про що свідчать наслідки ураження цієї ділянки мозку *(Ibid., з посиланням на M. W. Howard та співавт., 2015)*, а також особливості активності нейронів стріатума на тлі енграмування часових проміжків *(Ibid.*[4]*)*, у тому числі в умовах зміни часової шкали *(Ibid., з посиланням G. B. M. Mello та співавт., 2015)*. Інформація, необхідна для енграмування часових проміжків, надходить через кору парагіпокампальної звивини у МЕК, далі — на мережі полів CA3 і CA1 *(оглянуто H. Eichenbaum, 2017)*.

Енграмування темпоральної інформації здійснюється за участю ЛЕК (*J. L. S. Bellmund та співавт., 2019*[5]), причому така інформація виокремлюється у ЛЕК на основі набутого поведінкового досвіду, а не на підставі референтного темпорального механізму *(A. Tsao та співавт., 2018)*. Припускають, що аЛЕК бере участь у формуванні просторово-часової мапи пережитих подій *(L. Deuker та співавт., 2016)*; фактично, ця частина енторінальної кори людини відповідальна саме за точну репрезентацію і відтворення часової структури енграмованих подій *(J. L. S. Bellmund та співавт., 2019; M. E. Montchal та співавт., 2019*[6]*)*. Механізми енграмування темпоральної інформації у зв'язності з просторовою *(пМЕК)* чи об'єкт-орієнтованою інформацією *(аЛЕК)* — не з'ясовані.

Декодуючи загальну активність популяції нейронів[7] ЛЕК щура[8], можна отримати темпоральну інформацію про енграмовану поведінкову активність різного масштабу — від секунд до годин[9] *(A. Tsao та співавт., 2018),* точність якої залежить від ступеня диференційованості характеристик енграмованих поведінкових актів: за умови значної їх схожості якість енграмування значимої для репрезентації темпоральних властивостей інформації зменшується, однак енграмування моменту початку виконання актів збільшується *(A. Tsao та співавт., 2018)*. Цікаво, що активність нейронів ЛЕК, функція котрих виявляється значимою для енграмування темпоральної інформації стосовно виконуваного завдання, специфічна: вони володіють тривалим, повільно зменшуваним протягом хвилин патерном активності[10], інколи різко або поступово збільшують активність до пікової і далі знову повільно зменшують її. E. T. Rolls та P. Mills *(2019)* за допомогою математичної моделі показали принципову можливість отримання на основі множини клітин з такою активністю ланцюгів дискретного розрядження гіпокампальних клітин часу, тобто можливість трансформації активності популяції нейронів із повільноспадними патернами розрядження у активність популяції клітин часу[11].

---

[1] *Fig. 2.*

[2] Це справедливо хоча б стосовно мережевої репрезентації часу у полі CA1 *(V. Villette та співавт., 2015)*.

[3] Повторимо, що схема двопотокового опрацювання прагне пояснити формування корелятів двох атрибутів зорової інформації — екзистенційного *(власних властивостей об'єкта; "що?"; вентральний потік)* і релятивного *(властивостей об'єкта у системі околу; "де?"; дорзальний потік)*. Склад вентрального шляху описано нами вище *(https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis; E. T. Rolls, 2017)*.

[4] З посиланням на: A. Adler та співавт., 2012; T. S. Gouvea та співавт., 2015; G. B. M. Mello та співавт., 2015; H. Akhlaghpour та співавт., 2016.

[5] З посиланням на: M. P. Witter та співавт., 2017 a; A. Tsao та співавт., 2018.

[6] "*... high temporal precision was associated with increased BOLD fMRI activity in the anterolateral entorhinal (a homologue of the lateral entorhinal cortex in rodents) and perirhinal cortices, but not in the posteromedial entorhinal and parahippocampal cortices*".

[7] І лише популяції, а не окремих нейронів.

[8] Однак не популяцій МЕК чи полів CA3–CA1.

[9] Можливо, і діб — J. L. S. Bellmund та співавт., 2019.

[10] Ухилоподібна активність — "*ramp-like activity*".

[11] "*We show how this occurs using a competitive network simulation that converts the entorhinal ramping cells into hippocampal time cells that fire*

Нарешті, аЛЕК людини разом з перірінальною корою, гіпокампом, MPFC, задньою поясною корою і корою кутової звивини забезпечують відтворення енграмованої темпоральної інформації[1].

Швидкість. Результати досліджень *C. Sun* та співавторів *(2015),* E. Kropff та співавторів *(2015)*, а також більш ранні поодинокі дані[2] свідчать про наявність специфічних нейронів енторінально-гіпокампального комплексу, активність котрих корелює з величиною лінійної швидкості тварини — клітин швидкості. Хоча б деякі з цих нейронів відносяться до популяції клітин місця *(E. Kropff та співавт., 2015[3])*, а також клітин решітки *(C. Sun та співавт., 2015).* E. Kropff та співавтори *(2015)* свідчать, що ~15% нейронів у кожному з шарів МЕК[4] і ~10% нейронів поля CA1 та CA3 володіють активністю, ступінь якої позитивно корелює з величиною швидкості лінійного руху тварини у просторі, слабко корелює з наявністю й відображенням позиційної просторової інформації чи інформації про напрямок руху, не залежить від алотетичної зорової інформації, а тому, хоча б частково, обумовлюється ідіотетичною інформацією, яка надходить від структур середнього мозку *(Ibid., з посиланням на: A. M. Lee та співавт., 2014)*.

E. Kropff та співавтори *(2015)* стверджують, що, на відміну від гіпокампальної популяції клітин, активність яких корелює зі швидкістю руху тварини, клітини швидкості МЕК є доволі осібною функціональною групою. Ранні роботи[5] виявляли кореляцію між швидкістю і рівнем активності деяких клітин решітки, однак виключення ідіотетичної інформації призводило до драматичного зменшення популяції таких клітин до рівня ~1%. Отже, дійсними клітинами швидкості розумно вважати такі, функція котрих ґрунтується на ідіотетичній інформації і слабо залежить від контекстуальної. E. Kropff та співавтори *(2015)* зазначають, що інформація про швидкість руху тварини може бути отримана шляхом аналізу активності сотень — тисяч клітин решітки чи клітин напрямку голови або всього 4–6-ти спеціалізованих клітин швидкості. При цьому автори розглядають ідентифіковані ними клітини швидкості як пасивні інтегратори мережевої інформації, кодованої іншими популяціями МЕК, що відбувається у залежний від частоти θ-ритму спосіб[6]. Цікаво, що за даними *C. Sun* та співавторів *(2015)* серед збуджувальних нейронів II-го шару енторінальної кори миші гексагонально упорядковані *"острівні"* клітини являють суттєво більшу залежність активності від швидкості лінійного руху тварини, аніж оточуючі *"океанні"* клітини[7].

внутрішня просторовість

Зв'язок між улаштуванням внутрішнього світу, в тому числі концептуальної його складової, і топологічними особливостями зовнішнього світу очевидний. Більш загально — *"внутрішнє"* володіє *"просторовістю"*, має схожі із зовнішнім світом топологічні властивості, приміром, місткість і довжинність, співбуттєвість у окремішності, дотичність, послідовна впорядковуваність тощо. Якщо енторінально-гіпокампальний комплекс є винятковим інструментом для репрезентації й метризації споглядуваного зовнішнього світу, чи не є він підмурком хоча б топологічних атрибутів внутрішнього світу? Напевне, це найбільш спокусливе питання фізіології енторінально-гіпокампального комплексу, оскільки торкається одного з найтаємничіших феноменів — людської свідомості.

---

at discrete times."

[1] J. L. S. Bellmund та співавт., 2019, з посиланням на: M. E. Montchal та співавт., 2019.

[2] B. L. McNaughton та співавт., 1983; A. Czurko та співавт., 1999; J. O'Keefe та співавт., 1998; C. Lever та співавт., 2003 [Lever, C. et al. Spatial coding in the hippocampal formation: input, information type, plasticity and behaviour; in The Neurobiology of Spatial Behaviour (ed. Jeffery, K. J.) Oxford Univ. Press, 2003, 352 p.] — оглянуто E. Kropff та співавт., 2015.

[3] З посиланням на: B. L. McNaughton та співавт., 1983; A. Czurko та співавт., 1999.

[4] *"... ~15 % across all layers ..."*.

[5] F. Sargolini та співавт., 2006; T. J. Wills та співавт., 2012 — оглянуто E. Kropff та співавт., 2015.

[6] *"With complex functional properties such as prospectiveness and a unique modulation by theta phase, speed cells can hardly be thought of merely as passive integrators of the diffuse speed information coded by other MEC populations. ... MEC speed cells and grid cells are linked by a common prospective bias of,50–80 ms, with a strong theta modulation suggesting that path integration occurs on a theta-cycle basis. ... How the prospective speed signal is generated, why it is translated primarily to grid cells of layer II, how theta oscillations contribute to this process, and how the prospective firing in layer II interacts with nonprospective activity in other parts of the network are questions that remain to be addressed." (E. Kropff та співавт., 2015).* Автори означують існуючі моделі мережевого апарату ідентифікації швидкості тварини, не висловлюють припущень щодо їх спроможності та реалістичності, не інтерпретують отримані емпіричні дані у їхньому контексті. Вони стверджують з'ясований в експериментальних умовах високий рівень незалежності функції клітин швидкості від контекстуальних умов.

[7] *"Recently, in EC layer II, we and other groups have identified two different types of excitatory neurons populations. Hexagonally arranged clusters (islands) composed of CalbindinD-28K (Calbindin) and Wolfram syndrome 1 (Wfs1)-positive pyramidal cells (island cells; 40 %) are surrounded by Reelin-positive stellate cells (ocean cells; 60 %) [C. Varga та співавт., 2010; T. Kitamura та співавт., 2014; S. Ray та співавт., 2014]. Whereas ocean cells project to the dentate gyrus (DG) and CA3, island cells project to both CA1 inhibitory interneurons, as well as (weakly) to the CA1 excitatory cells [T. Kitamura та співавт., 2014]" (Ibid.).* Обидві популяції містили клітини решітки *(Ibid.)*.

Загальновизнаним вважається історичний пріоритет E. C. Tolman *(1948)* у формулюванні ідеї топологічного улаштування свідомості — так званої *"когнітивної мапи"*; через кілька десятиліть ця інтуїція отримала продовження у концепції метризації внутрішнього світу засобами навігаційного комплексу мозку.

За узагальненими даними M. Schafer та D. Schiller *(2018),* S. M. O'Mara та J. P. Aggleton *(2019)*, репрезентація просторовості у сфері свідомості[1] забезпечується за участю наступних ділянок мозку:

- орбітофронтальна кора — репрезентація квазіпросторових відношень між абстрактними, концептуальними об'єктами свідомості, картування простору у контексті виконання завдань[2];
- MPFC — репрезентація квазіпросторових відношень між абстрактними, концептуальними об'єктами свідомості; формування просторових атрибутів прийняття рішення;
- DLPFC — просторова увага і відслідковування кінетики у соціально структурованому просторі;
- кора нижньої тім'яної часточки — внутрішня репрезентація дистанції, кількісна або числова репрезентація просторової локації, відслідковування кінетики у соціально структурованому просторі;
- PCC — містить клітини місця і клітини напрямку голови, бере участь в енграмуванні просторової контекстуальної інформації, репрезентації просторових маршрутів і дистанцій, у репрезентації квазіпросторових відношень між концептуальними об'єктами свідомості, а також егоцентричної репрезентації соціальної дистанції;
- енторінальна кора — містить клітини решітки, клітини напрямку голови, клітини межі, клітини швидкості, некласифіковані просторово-преферентні клітини, бере участь у репрезентації дистанції і у квазіпросторовій репрезентації концептуальної інформації;
- гіпокамп — містить клітини місця[3], клітини часу і клітини швидкості, відповідає за репрезентацію й енграмування просторових траєкторій і часових тривалостей, формування епізодичної пам'яті, за атрибуцію просторовісних властивостей концептуальним і соціальним співвідношенням, а також за репрезентацію просторових і темпоральних властивостей звукових явищ;
- медіальна скронева кора людини — містить нейрони, функціонально схожі на клітини решітки й клітини місця гризунів[4];
- передня частина таламуса *(ncc. anteriores thalami)* і огорожа *(claustrum)* — містять нейрони з просторово-преферентною активністю, схожою на клітини місяця, клітини напрямку голови чи клітини межі;
- мозочок — у сенсі обробки ідіотетичної інформації, регуляції рухової активності очей тощо *(C. Rochefort та співавт., 2013),* а також у сенсі забезпечення просторової і темпоральної точності рухів, тобто у непрямій метризації часу і простору *(M. Bareš та співавт., 2019)*[5].

Іншими важливими для внутрішньої просторової репрезентації структурами є[6] кора нижньої тім'яної часточки, ростральні серединні таламічні ядра і допоміжні, окорухові стовбурові елементи зорового аналізатора[7]. G. Cona та C. Scarpazza *(2019)*, провівши метааналіз емпіричних даних, виявили, що у різних аспектах просторового пізнання[8] найбільше значення мають наступні ділянки мозку[9]: дорзальні ділянки лобової[10] *(поле BA 6 двобічно)* і тім'яної частки[11], pre-SMA[12] *(поля BA 6 і BA 32),* а також, меншою мірою, кора острівця *(поле BA 13)*, вентральна лобово-тім'яна ділянка[13], нижня тім'яна часточка *(поле BA 40),* ліва веретеноподібна звивина *(поле BA 37)*. У реалізації функції просторової уваги беруть участь ділянки кори преклина, верхньої *(поле BA 7)* і нижньої тім'яної часточки *(поле BA*

[1] І, слід думати, внутрішня просторовість як така.

[2] Англ. — *task space mapping*.

[3] У тому числі клітини місця у соціальному квазіпросторі — "*social place cells*".

[4] Оглянуто у; N. A. Herweg, M. J. Kahana, 2018.

[5] Дивно, що M. Schafer та D. Schiller *(2018)* не включають у перелік структур, важливих для репрезентацій просторовісних атрибутів, мозочок і елементи зорового аналізатора, хоча роль візуальної й ідіотетичної інформації у формуванні просторових репрезентацій хоча б у гіпокампально-енторінальному комплексі визначальна *(див. вище)* й виражається не лише у просторових властивостях візуальної інформації, а й у роботі рухового апарату ока, котрий забезпечує специфічне, дискретизоване сакадами, сприйняття оточення, що потребує внутрішньої інтеграції у цілісну картину. У забезпеченні цієї функції серед кіркових відділів найбільше значення має лобове очне поле *(BA 8)* і мозочок *(E. Zimmermann, M. Lappe, 2016)*.

[6] Наводимо за: M. Schafer, D. Schiller, 2018; S. M. O'Mara, J. P. Aggleton, 2019.

[7] E. Zimmermann, M. Lappe, 2016.

[8] Точніше, в обробці просторової інформації — "*spatial processing*".

[9] "*Core network*."

[10] Середня лобова звивина і передцентральна звивина — поле BA 6 двобічно.

[11] Преклин, верхня тім'яна часточка, кора міжтім'яної борозни — поле BA 7 і поле BA 19 двобічно; нижня тім'яна часточка — поля BA 7 і 40.

[12] *Pre-supplementary motor area*.

[13] *Operculum frontale*; поле BA 9 двобічно.

40), дорзальної премоторної кори *(поле BA 6)* і лобової покришки[1] *(поле BA 9),* кори острівця *(поле BA 13),* SMA, pre-SMA *(поле BA 6),* передцентральної звивини *(поля BA 4 і BA 6)* — двобічно, правої верхньої потиличної звивини *(поле BA 19),* лівої веретеноподібної звивини *(поле BA 37)* і правої верхньої скроневої звивини (поле BA 13[2]). Порівняно з іншими аспектами функції просторового пізнання[3] спостерігають преферентну активацію ділянки правої верхньої скроневої звивини поблизу TPJ *(поле BA 22)* і ділянки, суміжної з правою нижньою лобовою борозною *(поле BA 9)*. У реалізації оперативної просторової пам'яті беруть участь ділянки поля BA 6[4], поля BA 7[5], а також VLPFC[6], кора острівця *(поле BA 13),* ділянка передцентральної звивини *(поле BA 8),* кора нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40)* і потиличної частки ліворуч, DLPFC *(поле BA 9 двобічно)*. Порівняно з іншими складовими просторового пізнання[7], реалізація функції оперативної просторової пам'яті пов'язана з преферентною активацією ділянок середньої лобової звивини *(поле BA 6) і VLPFC (поле BA 47)* ліворуч. У реалізації довготривалої просторової пам'яті і функції навігації відмічають преферентну активацію ділянок кори правої півкулі — парагіпокампальної звивини *(поле BA 36),* PCC й, зокрема, ретроспленіальної кори *(поля BA 30 і BA 29),* кори преклина *(поля BA 7, BA 19 і BA 31),* кори середньої потиличної звивини (поле BA 39) і нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40)*; порівняно з іншими складовими просторового пізнання[8] спостерігають преферентну активацію правої парагіпокампальної звивини і ділянок ретроспленіальної кори *(поля BA 30 і BA 29)* двобічно. Для реалізації функції просторової уяви і, зокрема, уявного обертання[9] характерна двобічна активація ділянок кори верхньої тім'яної часточки *(поле BA 7)* і преклина, середніх ділянок зовнішньої кори лобової звивини і pre-SMA *(поле BA 6),* а також кори передцентральної звивини *(поле BA 8);* іншими ділянками, преферентну активність котрих спостерігають на тлі виконання зазначених функцій, є зони кори нижньої тім'яної часточки *(поле BA 40)* і нижньої лобової звивини *(поле BA 9)* двобічно, а також кори веретеноподібної звивини *(поля BA 19 і BA 37)* і середньої потиличної звивини *(поля BA 18 і BA 19)* — теж двобічно. Порівняно з іншими аспектами функції просторового пізнання[10] спостерігають преферентну для просторової уваги активацію кори правої зацентральної борозни[11] *(поле BA 7),* а також ділянки кори лівої нижньої потиличної звивини *(поле BA 19)*.

К. Кау та співавтори *(2016)* описують систему нейронів поля CA3, CA2, CA1 і зубчастої звивини, преферентно активних під час локомоторних пауз на тлі *"бриж" "різких хвиль",* котрі, на думку авторів, відповідальні за збереження протягом сну інформації щодо локації місця засинання і в сукупності є прообразом інструмента уявної, відокремленої від перманентного сенсорного сприйняття, репрезентації баченого. У цьому сенсі цікаво, що для клітин напрямку голови *nc. anterodorsalis* таламуса і запідставки *(postsubiculum)* миші теж характерна активність під час сну *(A. Peyrache та співавт., 2015)*, причому її зміни при спонтанних поворотах голови на 60° на тлі REM-сну нагадують характерні для неспання, а на тлі NREM-сну — швидкість спонтанного[12] наростання їхньої активності драматично переважає характерне для неспання і REM-сну. На думку авторів, активність системи нейронів напрямку голови обумовлена персистентним сенсорним входом і водночас — певним внутрішнім механізмом, що відображає загальний функціональний стан мозку[13].

---

[1] *Operculum frontale*.

[2] Саме так у авторському тексті: с. 6, правий стовпчик, другий абзац знизу: "*... the right superior temporal gyrus (BA 13) were also active.*"

[3] Оперативної просторової пам'яті, просторової навігації й уявного обертання *(обертання репрезентацій просторових об'єктів в уяві; "mental rotation»; https://en.wikipedia.org/wiki/Mental_rotation)*.

[4] Тобто дорзальна частина кори лобової частки, середня лобова звивина, у тому числі pre-SMA *(pre-supplementary motor area)*.

[5] Тобто кора преклина і верхньої тім'яної часточки.

[6] Нижня лобова звивина, поле BA 47.

[7] Просторовою увагою, просторовою навігацією і уявним обертанням.

[8] Просторовою увагою, оперативною просторовою пам'яттю і уявним обертанням.

[9] "*Mental rotation*."

[10] Оперативною просторовою пам'ятю, просторовою увагою і просторовою навігацією.

[11] Між соматосенсорною корою і корою верхньої тім'яної часточки.

[12] Йдеться про не контрольовану експериментатором активність, тобто про активність нейронів, пов'язану зі спонтанними поворотами голови чи взагалі не пов'язану з такими: "*Using a Bayesian-based decoding of the HD signal from the population of HD cells (Online Methods) and the animal's actual head orientation (Fig. 1c), we could infer a "virtual gaze"—that is, which direction the mouse was "looking"—during sleep (Fig. 1c,d, Supplementary Fig. 3 and Supplementary Movie 1).*"

[13] "*We found that correlated activity of thalamic ADn and PoS HD neurons was preserved across different brain states. These empirical observations demonstrate similarities to HD models of onedimensional attractors in which the activity packet moves on a ring[8,18,19,22,25]. We hypothesize that, in the exploring animal, the exact tuning curves of HD neurons result from a combination of internal and external processes[19,20,25,26,37] and can quickly rotate in response to environmental manipulations[9,10] conveyed by vestibular and other peripheral inputs[7,8]. Our findings provide experimental*

Ще одне зауваження стосується первинної зорової кори: виявляється, її нейрони, як і нейрони усіх первинних сенсорних ділянок кори ссавців, демонструють спонтанну активність за відсутності безпосередньої стимуляції відповідних аналізаторів. Аналіз такої активності нейронів первинної зорової кори у миші, під час її спонтанної рухової активності[1] у максимально затемненому середовищі чи на тлі зорової стимуляції свідчить, що рухова активність має мережеві електрофізіологічні кореляти й на рівні первинної зорової кори *(C. Stringer та співавт., 2019)*. Більш того, під час виконання певної рухової програми суттєво змінюються деякі властивості зорового сприйняття, зорової уваги, ймовірно у межах низхідних впливів від рухових центрів кори до зорових *(Y. Wamain та співавт., 2019)*. Отже, функція рухової системи не лише визначається наявною репрезентацією околу, а й певною мірою визначає цю репрезентацію.

E. I. Moser та співавтори *(2017)*, оглядаючи експериментальні[2] і дані, отримані на добровольцях[3], у цілому погоджуються з неодноразово раніше висловлюваними припущеннями *(J. O'Keefe, L. Nadel, 1978; G. Buzsáki, E. I. Moser, 2013),* що гіпокампально-енторінальна навігаційна система використовується для внутрішньої репрезентації простору й уявної навігації. І все ж, можемо констатувати, що уявлення сучасної нейрофізіології ще надто леткі, щоб пояснити навіть рутинні феномени просторово-забарвленої уяви людини, приміром, *"включеності", "присутності"* читача в описуваних текстуально подіях *(R. Brosch, 2018)*. Крім того, існує дисоціація між експериментальними даними, котрі свідчать про суттєву незалежність механізмів і засобів репрезентації часу і простору, і даними моніторингу клітинної чи регіонарної мозкової активності, які вказують на протилежне *(оглянуто H. Eichenbaum, 2017*[4]*)*.

концептуальна, соціальна і — хто зна — музична метрика

Виявляється, мережеві кореляти абстрактних понять і концептуальної інформації у LPFC мають певну топічну організацію: вважають, що кореляти *"абстрактніших"* концептів і правил локалізовані ближче до полюса лобової частки *(оглянуто N. Zarr, J. W. Brown, 2016)*. Аналогічну топічну специфіку у межах MPFC мають мережеві кореляти різних за ступенем абстрактності помилок прогнозування: кореляти *"абстрактніших"* прогностичних помилок локалізовані ростральніше, *"предметніших"* — каудальніше. Кореляти концептуальної інформації, впорядковані у LPFC за ступенем абстрактності, володіють відповідниками у MPFC — корелятами помилок прогнозування на основі цих концептуальних елементів *(N. Zarr, J. W. Brown, 2016)*.

Вважають *(оглянуто S. Geuter та співавт., 2017)*, що і VMPFC відіграє важливу роль у формуванні репрезентації зв'язків між концептами у внутрішньому, уявному просторі суб'єкта й у згадуванні[5] семантичної інформації на основі мережі таких зв'язків. VMPFC теж тією чи іншою мірою мають просторову атрибуцію — відстежування траєкторії поточних станів, репрезентація просторовості й просторової навігації з активністю нейронів, схожою на активність клітин решітки, причому не лише стосовно реальної навігації, а й просторової кінетики концептуальних об'єктів — мислеформ, або семантичних, вербалізованих елементів свідомості. Не забуваймо також, що VMPFC бере участь у самореферентному пізнанні, сприйнятті й відображенні світу з власної точки зору *(Ibid.)*.

---

support for the postulated ringattractor hypothesis of HD system organization[18–20,24,26], although it remains to be clarified whether the HD attractor mechanism resides in the thalamus or is inherited from more upstream structures. We found that, during sleep, the drift of the attractor can be independent of sensory inputs[38] and the speed of the activity packet is determined by brain state dynamics. An expected advantage of the internally organized HD attractor is that, in the exploring animal, sensory inputs[7,8] can be combined with the prediction of the internally generated HD sense[25,26] and rapidly adapt to re-configured environments[9,10]. In the case of ambiguous signals, the internally organized HD attractor mechanisms may substitute or improve the precision of HD information by interpolating across input signals and help resolve conflicts during navigation[19,20,26]. Overall, our observations suggest that coordinated neuronal activity in the HD system is shaped not only by the nature of incoming sensory HD signals, but is also strongly influenced by internal self-organized mechanisms. Notably, the HD system may have analogous counterparts in other thalamusmediated sensory systems." У іншому місці: "*These findings demonstrate that peripheral inputs impinge on an internally organized network, which provides amplification and enhanced precision of the HD signal*."

[1] Орофаціальна поведінка.

[2] D. Aronov та співавт., 2017; E. T. Rolls, S. M. O'Mara, 1995; E. T. Rolls та співавт., 1997; N. J. Killian та співавт., 2012.

[3] C. F. Doeller та співавт., 2010; J. Jacobs та співавт., 2013; A. O. Constantinescu та співавт., 2016; A. J. Horner та співавт., 2016; J. L. Bellmund та співавт., 2016; див. також наведені вище дані S. Maidenbaum та співавторів *(2018)*.

[4] "*These findings converge in indicating that spatial and temporal representations do not reflect the same fundamental feature coding nor are they inextricably linked, such that each dimension is assigned independently to events as they unfold together during the same experience in time and space. In other words, the hippocampus does not unify its representation of space and time, as embodied in the notion of spacetime, but rather it represents these dimensions independently. However, findings on both single neurons and fMRI show that spatial and temporal coding are mixed within the same neuronal population, suggesting the integration of space and time occurs as a multiplexing of information in the spatial and temporal domains*."

[5] "*Retrieval*."

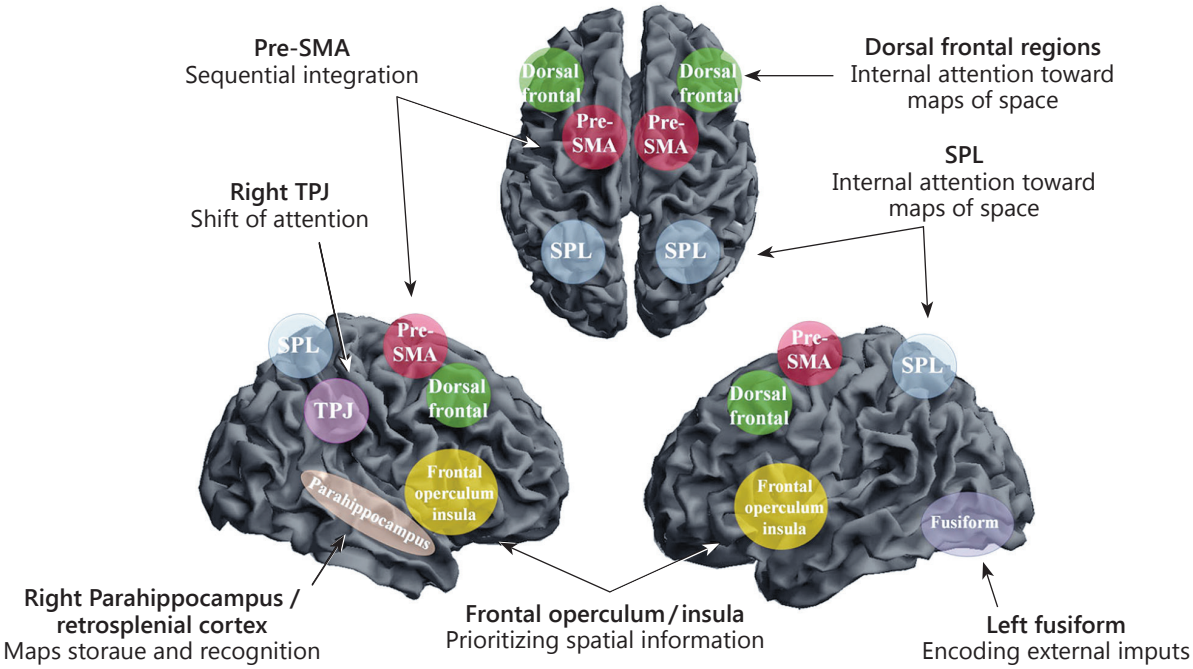


Рис. 49. Ділянки кори, важливі для функції внутрішньої просторовості, і модель опрацювання просторової інформації[1]. G. Cona і C. Scarpazza *(2019)*. Умовні позначення: Pre-SMA — presupplementary motor area; SPL — superior parietal lobe; TPJ — temporoparietal junction

[1] *"This figure represents a schematic illustration of the proposed model for spatial processing. Spatial inputs processed in visual regions lead to a shift of attention, mediated by the right ventral frontoparietal network, comprising TPJ and inferior frontal gyrus. Dorsal frontal and superior parietal lobe regions, forming the dorsal attention network (DAN), are then activated and serve to allocate internal attention toward the spatial representations to keep them active. The pre-SMA acts in cooperation with the DAN and is responsible to integrate sequential spatial information into a coherent map of space. Such maps of space are then prioritized by frontal operculum and the insular cortex based on both the individuals" goals and the external stimuli. Posterior parahippocampal and retrosplenial regions are instead recruited selectively in long-term memory processes, such as spatial maps storage and recognition of landmarks"*.

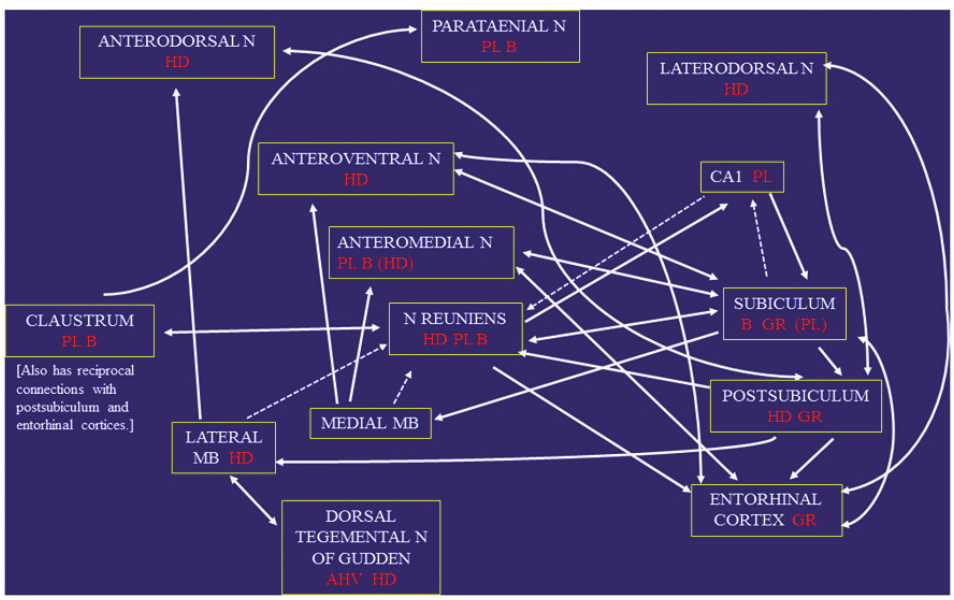


Рис. 50. Павутиння просторовості. S. M. O'Mara і J. P. Aggleton *(2019)*. Умовні позначення: AHV — angular head velocity cells; B — border/perimeter cells; GR — grid cells; HD — head-direction cells; MB — mamillaris bodies; N — nucleus; PL — place cells

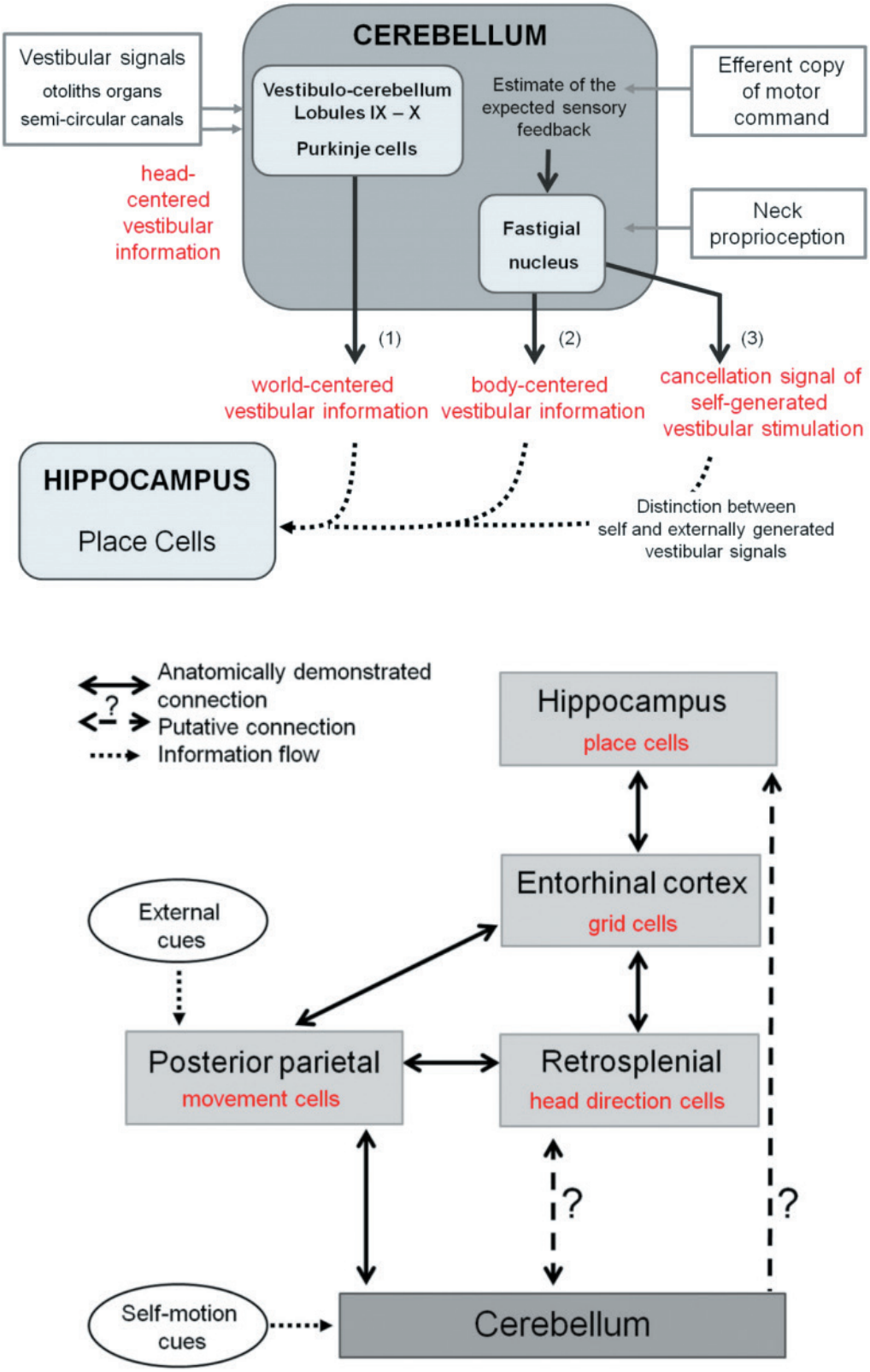


Рис. 51. Мозочок та ідіотетична інформація для навігації. C. Rochefort та співавтори *(2013)*

У той же час отримано непрямі докази участі системи гексагональної решіткової метризації у впорядкуванні концептуальної інформації, тобто у формуванні внутрішнього репрезентату множини символічних об'єктів з концептуальними співвідношеннями між ними. При ротації вектора переміщення внутрішньої уваги на той чи інший символічний об'єкт, розташований на уявній двовимірній площині, упорядкованій за двома неперервними осями концептуальних співвідношень, виявляли періодичну *(кожні 60°)* зміну сили фМРТ-сигналу від медіальної частини енторінальної кори, VMPFC, задньої поясної кори, бічної тім'яної кори і ділянки скронево-тім'яного з'єднання *(A. O. Constantinescu та співавт., 2016)*. Отримані дані автори розглядають як доказ преферентної активації ансамблів клітин гексагональної решітки.

Система навігації, без сумніву, бере участь у суб'єктивній метризації *"соціального простору"*, суспільного оточення суб'єкта, у реалізації функцій соціального пізнання[1]. Нейрони репрезентації розташування в околі соціально значимого партнера, тобто *"іншого"* — представника того ж виду, що й спостерігач, виявили у дорзальній частині поля CA1 щура *(T. Danjo та співавт., 2018)* і кажана *(D. B. Omer та співавт., 2018)*. Нещодавно преферентна роль енторінальної кори і підставки людини в егоцентричній метризації соціального оточення продемонстрована в умовах прийняття рішення *(R. Kaplan, K. J. Friston, 2019)*.

Апарат репрезентації просторово-часової інформації використовується також і для енграмування односпрямовано змінюваних сенсорних впливів. *D. Aronov* та співавтори *(2017)* відтворили експеримент, у якому формували умовний рефлекс на послідовне, односпрямоване збільшення висоти звуку у певному діапазоні[2]; за таких умов у МЕК і у полі CA1 формувались ланцюги нейронів, котрі репрезентували енграмовану послідовність збільшення частоти звуку. До складу ланцюгових популяцій входили типові нейрони місця у полі CA1 і клітини решітки МЕК[3]. Чи не є це основою структурності музичної сфери психіки?

пам'ять

Сучасні експериментальні і клінічні дані свідчать про ключову роль у реалізації функції пам'яті наступних структур: енторінально-гіпокампального комплексу, склепіння *(fornix)*, *nc. basalis (Мейнерта)*, мигдалеподібного комплексу, гіпоталамуса, *nc. accumbens, DLPFC, VLPFC, MPFC,* нижніх і бічних відділів лобової кори, нижніх і бічних відділів тім'яної кори, можливо, деяких таламічних ядер і ППЯ *(оглянуто I. S. Khan та співавт., 2019)*.

Енторінально-гіпокампальний комплекс відомий участю в енграмуванні поточної інформації[4], причому не лише просторової *(N. Suthana та співавт., 2012)* чи локомоторної, а й інтегральної — цілісних епізодів, з їхніми часовими, просторовими, соціальними й іншими атрибутами *(J. Sugar, M. B. Moser, 2019[5])*.

---

[1] R. Kaplan, K. J. Friston, 2019, з посиланням на: H. Eichenbaum, 2015; D. Kumaran, E. A. Maguire, 2005, D. Kumaran та співавт., 2012, 2016; D. Schiller та співавт., 2015; D. Zeithamova та співавт., 2008; M. L. Mack та співавт., 2016, 2018.

[2] Sound modulation task: тварина натискає джойстик з інерційним ходом, ступінь нахилу якого вниз відповідає висоті експонованого звуку; позитивне підкріплення настає за висоти звуку у 15–22 кГц.

[3] "*These results suggest that common circuit mechanisms in the hippocampal/entorhinal system are used for representations of diverse behavioral tasks, possibly supporting cognitive processes beyond spatial navigation" (D. Aronov та співавт., 2017). У зв'язку з цим виникає очевидна асоціація з поведінковою теорією репрезентації часу — "behavioral theory of timing" (P. R. Killeen, J. G. Fetterman, 1988, 1993; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004; S. A. Oprisan та співавт., 2018 б; див. том II, с. 197).* Особливо виразно це видно на рівні семантичної бази: *"Our results therefore suggest that the well-known spatial patterns in the hippocampal/entorhinal circuit may be a consequence of the continuous nature of the relevant task variables (e.g., location), rather than a primacy of physical space for this network[9, 10, 18–21]. What is the purpose of these continuous representations? In the SMT, rats did not actually need to represent the structure of the entire acoustic space. They could, in fact, respond to a particular sound frequency — a strategy also sufficient in operant tasks that are known to be hippocampus-independent[6]. However, our observations lead to an intriguing conjecture that in more complex tasks (e.g. those containing memory-guided decision points), the hippocampal/entorhinal system might similarly represent arbitrary behavioral states.* ***In this framework, task performance activates a sequence of neural activity, in which firing fields are elicited parametrically with progress through behavior****. Neighboring and partially overlapping fields therefore represent the order and adjacency of behavioral states. This can be useful for linking events in episodic memory and for planning future actions[18, 29] (e.g. via simulated continuous neural sequences[30]). Spatially localized place and grid codes might therefore be a manifestation of a general circuit mechanism* ***for encoding sequential relationships between behaviorally relevant events.*** *This view suggests a role for these cell types in supporting not only spatial navigation, but cognitive processes in general." (D. Aronov та співавт., 2017; виділено нами — В. М.)*.

[4] N. M. van Strien та співавт., 2009; J. Lisman, 2015; P. Kelley та співавт., 2018; E. T. Rolls, 2018.

[5] "*... during formation of episodic memories entorhinal cortex provides hippocampus with instant information about ongoing experience. Such information originates from (a) spatially modulated neurons in medial entorhinal cortex, including grid cells, whichprovide a stable and universal positional metric of the environment; (b) a continuously varying signal in lateral entorhinal cortex providing a code for the temporal progression of events; and (c) entorhinal neurons coding the content of experiences exemplified by object-coding and odor-selective neurons. During formation of episodic memories, information from these systems are thought to be encoded as unique sequential ensemble activity in hippocampus, thereby encoding associations between the content of an event and its spatial and temporal contexts. Upon exposure to parts of the encoded stimuli, activity in these ensembles can be reinstated, leading to reactivation of the encoded activity pattern and memory recollection."* Хоча зведення механізмів оперативної й епізодичної пам'яті лише до функції гіпокампально-енторінального комплексу невірне *(див. U. Hasson та співавт., 2015)*.

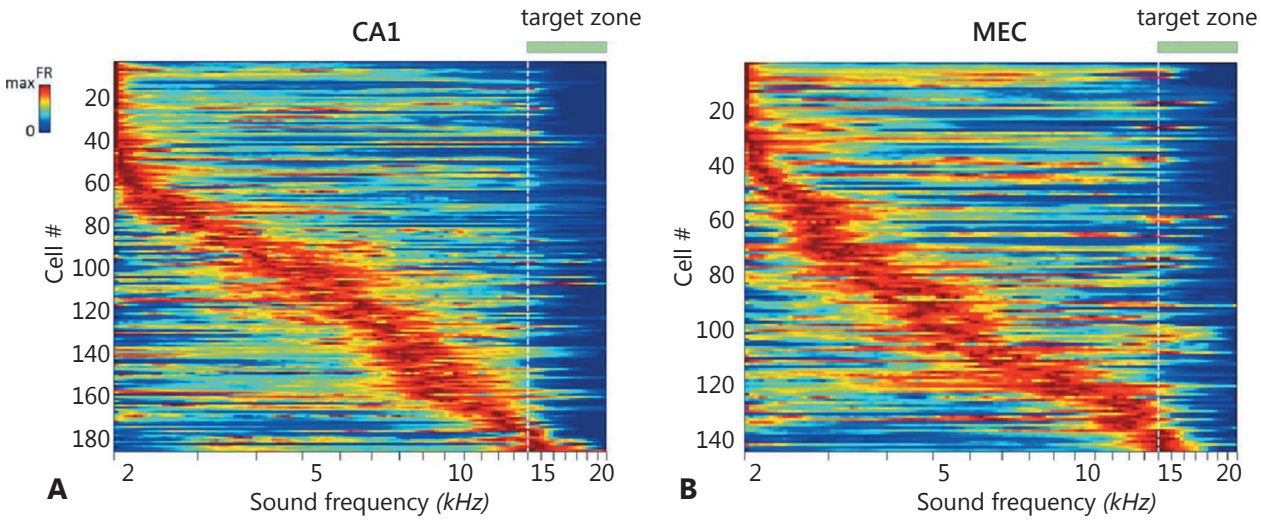


Рис. 52. Музика і метрика. Послідовна активність нейронів CA1 і MEK щура при сприйнятті аудіостимулу поступово збільшуваної частоти. D. Aronov та співавтори *(2017)*. MEC — medial entorhinal cortex

Енграмування просторової і темпоральної інформації відбувається за участі префронтальної і тім'яної кори, а також смугастого тіла; інтеграція темпоральної інформації, енграмовуваної гіпокампом, здійснюється корою парагіпокампальної звивини й MEK; остання надсилає поєднану просторово-темпоральну інформацію на мережі поля CA3 і CA1 *(оглянуто H. Eichenbaum, 2017)*. Енграмування, інтеграція, концептуалізація й інші перетворення отриманої інформації у контексті формування довготривалої пам'яті мають чітку циркадну фазність, чим у психічний процес привноситься природна часова метрика *(P. Kelley та співавт., 2018)*.

Енторінальна кора відіграє помітну роль і в енграмуванні афективно-емоційної інформації. Так, серед пірамідних і зірчастих нейронів II-го шару MEK миші виокремлюють острівні та океанічні клітини[1]. Острівні клітини[2] — збуджувальні, в основному кальбіндин- і Wfs1[3]-позитивні пірамідні нейрони, котрі синапсують з інтернейронами поля CA1, які, у свою чергу, формують гальмівні синапси з дистальними відділами дендритів пірамідних нейронів поля CA1 і пригнічують збуджувальні впливи пірамідних нейронів III-го шару MEK на мережі CA1 *(T. Kitamura та співавт., 2014)*. Одна з імовірних функцій острівних клітин — регуляція часової асоціації енграм пам'яті, опосередковуваної проекціями пірамідних нейронів III-го шару MEK на мережі поля CA1; вони контролюють тривалість і силу часової асоціації корелятів стимулів при формуванні умовного рефлексу страху[4] *(оглянуто T. Kitamura, 2017)*. Океанічні клітини[5] — збуджувальні зірчасті нейрони II-го шару MEK, котрі проектуються у зубчасту звивину і поле CA3, беручи участь у формуванні асоціацій між енграмою нової контекстуальної й уже існуючої інформації, наприклад, під час формування згадуваного щойно умовного рефлексу страху *(T. Kitamura та співавт., 2015)*.

Таким чином, острівні клітини важливі для асоціації мережевих корелятів різночасових стимулів, океанічні — для асоціації корелятів синхронних стимулів *(T. Kitamura та співавт., 2015; T. Kitamura, 2017)*. За даними C. Sun та співавторів *(2015)*, серед океанічних і острівних клітин наявна однакова частка клітин решітки *(~11 %)*; серед острівних нейронів значно більша кількість таких, що мають тісно асоційовану зі швид-

[1] Відповідно, 40 % та 60 %; C. Sun та співавтори, з посиланням на: T. Kitamura та співавт., 2014; S. Ray та співавт. 2014; C. Varga та співавт., 2010.

[2] Англ. — *island cells*.

[3] *Wolframin*, *wolframin ER transmembrane glycoprotein*; *https://en.wikipedia.org/wiki/WFS1*.

[4] Англ. — *fear conditioning*. Зазначимо, що нейрони неокортексу, які специфічно активуються під час навчання *(формування певного поведінкового навику, енграми)* і реактивуються при експозиції лише частини енграмованого стимулу, у деяких авторів отримали назву *"клітин енграми пам'яті" (T. Kitamura та співавт., 2017, з посиланням на S. Tonegawa та співавт., 2015)*. У випадку формування тривалого умовного рефлексу страху активність таких нейронів префронтальної кори формується за участю гіпокампально-енторінального комплексу і базолатеральної частини мигдалеподібного комплексу *(оглянуто T. Kitamura та співавт., 2017)*. Провідне значення у підтриманні функціональних характеристик клітин енграм пам'яті префронтальної кори мають впливи, ініційовані гіпокампальними клітинами енграми пам'яті *("hippocampal memory engram cells')*, причому, якщо обумовлені енграмуванням властивості цих клітин із часом зникають, аналогічні властивості клітин енграми у мигдалеподібному комплексі утримуються *(Ibid.)*.

[5] Англ. — *ocean cells*.

кістю локомоції активність. Отже, на думку авторів, острівні клітини беруть участь в інтеграції інформації вздовж траєкторії руху[1], океанічні — у полегшенні репрезентації контекстуальних стимулів[2]. Однак результати S. A. Tennant та співавторів *(2018)*[3] свідчать про те, що інтеграція ідіотетичної інформації в енграму траєкторії руху здійснюється завдяки функції саме зірчастих нейронів II-го шару МЕК миші, до популяції котрих, згідно з даними T. Kitamura та співавторів *(2015)*, відносяться океанічні клітини.

Енграмування послідовності подій відбувається, ймовірно, за участю так званої *"задньої медіальної мережі"*[4] кори головного мозку *(C. Ranganath, M. Ritchey, 2012)*, яка включає кору преклина, поясну[5] і ретроспленіальну кору *(у людини — поля BA 26, BA 29 і BA 30)*, кору кутової звивини тім'яної частки (поле BA 39[6]) й інші асоціативні ділянки бічної тім'яної кори, MPFC, а також *corpora mamillaria*, *ncc. anteriores* таламуса, МЕК/пМЕК, при- і препідставку, підставку[7], поле CA1[8]; перелічені ділянки поєднані волокнами поясного пучка[9] *(Ibid.)*. Функція цього комплексу, подібно до дорзального зорового шляху[10], полягає в енграмуванні просторового і часового контексту запам'ятовуваної події[11], різноманітних зв'язків між окремими об'єктами чи суб'єктами, а також у вузькоепізодичній пам'яті, запам'ятовуванні сцен, у розумінні іншого суб'єкта[12], у формуванні ситуаційної моделі та її мовленнєвого супроводу, у проспективному моделюванні ситуацій *(Ibid.)*.

Так звана передня скронева система[13] відповідає за соціальні аспекти пам'яті і пізнання, фокусовані на конкретних суб'єктах чи об'єктах: упізнавання знайомих осіб[14] і облич, упізнавання об'єктів і їх суб'єктного увідношення[15], семантичне запам'ятовування і запам'ятовування об'єктів, формування інтегрального уявлення про ту чи іншу особу, формування концептуальних мовленнєвих виразів енграмованої інформації, оцінка значимості *(салієнтності)* споглядуваних сутностей чи особистостей у контексті актуальної цілеспрямованої поведінкової програми[16] *(оглянуто C. Ranganath, M. Ritchey, 2012)*. До складу передньої скроневої системи зараховують ЛЕК/аЛЕК, перірінальну кору, вентральну частину кори полюса скроневої частки, бічну орбітофронтальну кору і мигдалеподібний комплекс, проксимальну/скроневу частину підставки, дистальну/скроневу частину поля CA1; перелічені ділянки поєднані волокнами гачкуватого пучка великого мозку *(fasc. uncinatus; Ibid)*. Узгоджена функція обох систем забезпечує уточнення[17] характерних для них репрезентацій, а також інтеграцію обох сторін енграмованої інформації *(Ibid.)*.

Свіжі дані *(M. Aly та співавт., 2018)* свідчать, що задня медіальна мережа відповідає за інтеграцію поточної інформації про ту чи іншу споглядувану подію[18], демонстровану у вигляді візуального контенту зі звичайною,

---

[1] "*Spatial path integration*".

[2] "*Facilitate contextual representation in downstream circuits*".

[3] З урахуванням співвіднесення між популяціями океанічних і острівних клітин та, відповідно, зірчастих і пірамідних нейронів II-го шару МЕК.

[4] Англ. — *posterior medial network.*

[5] Особливо задню поясну *(PCC)*.

[6] Функції поля: подання зорової інформації у розташовану поблизу асоціативну сенсорну мовну зону Верніке у контексті візуального сприйняття графічних еквівалентів мови; обробка цифрової інформації *(number processing);* участь у просторовому пізнанні; відтворення запам'ятованої інформації *(memory retrieval);* формування корелятів уваги й самоусвідомлення; участь у функції розуміння іншого *(theory of mind; https://ru.wikipedia.org/wiki/Модель_психического_состояния_человека).* Пов'язана з каудолатеральною префронтальною і нижньою фронтальною ділянками кори *(через верхній поздовжній пучок; https://en.wikipedia.org/wiki/Superior_longitudinal_fasciculus),* з хвостатим ядром *(через нижній потилично-лобовий пучок; https://en.wikipedia.org/wiki/Occipitofrontal_fasciculus),* з парагіпокампальною звивиною і гіпокампом *(через нижній поздовжній пучок; https://en.wikipedia.org/wiki/Inferior_longitudinal_fasciculus),* з корою преклина і верхньої лобової звивини *(через потилично-лобовий пучок; https://en.wikipedia.org/wiki/Occipitofrontal_fasciculus)* і з сусідньою корою надкрайової звивини *(поле BA 40; g. supramarginalis; https://en.wikipedia.org/wiki/Supramarginal_gyrus)*.

[7] Дистальну/септальну частину.

[8] Проксимальну/септальну частину.

[9] Англ. — *cingulum bundle*.

[10] Кореляти уявлення *"де?";* див. вище.

[11] У формуванні корелятів просторової, соціальної, часової співв'язності елементів події, її антуражу.

[12] Англ. — *theory of mind*.

[13] Англ. — *anterior temporal system.*

[14] "*Familiarity-based recognition memory*"; один з видів розпізнавальної пам'яті, тобто функції упізнавання раніше бачених образів; включає згадування *(пригадування — recall, recollection)* і з'ясування знайомості *(упізнаваності, раніше-баченості й знання — familiarity),* іншими словами — пам'ятання об'єкта *(remembering)* і знання про те, що це за об'єкт *(knowing; https://en.wikipedia.org/wiki/Recognition_memory).* Вентральна скронева кора, як і перірінальна кора, містить так звані *"familiarity neurons" — "нейрони знайомості" (познайомленості; C. Ranganath, M. Ritchey, 2012)*.

[15] Присвоєність, тобто відповідь на питання *"чиє це?".*

[16] У загальних рисах функції передньої скроневої системи суголосні функції так званої вентрального зорового шляху *(кореляти сутнісного, онтологічного уявлення — "що?"; див. вище)*.

[17] Наведення різкості — "*sharpening*".

[18] Тривалістю більше кількох секунд.

очікуваною і на схематичному рівні — типовою для споглядача часовою структурою, сюжетом. Натомість, першоперегляд випадково сегментованого й монтованого відеоряду[1] не призводить до значної активації мережі; її активність, реєстрована за допомогою фМРТ, досягає значень, характерних для осмислення сюжетної схеми, лише при кількаразовому перегляданні й енграмуванні *"схематизованого"* глядачем відеоконтенту.

За даними фМРТ, здійсненої під час запам'ятовування візуальної інформації *(L. C. Dandolo, L. Schwabe, 2018)*, перетворення первинно енграмованої інформації у семантично ув'язану, концептуальну й завдяки цьому тривало утримувану здійснюється також і завдяки взаємодії між передньою і задньою частинами гіпокампального комплексу. Мнемонічні мережеві репрезентації у передньому гіпокампі високодиференційовані, володіють значною точністю, однак їхня активність суттєво зменшується з часом. Натомість, репрезентації енграмованої інформації у задньому гіпокампі людини є більш семантично залежними[2] без ознак суттєвого згасання протягом тривалих часових відтинків[3]. Дивно, але, підсумовуючи дані багатьох досліджень[4], M. J. Sekeres та співавтори *(2018)* пропонують протилежний висновок: *"семантизація" (концептуалізація)* енграмованої за участю заднього гіпокампа деталізованої первинної інформації відбувається передньою його частиною у взаємодії з MPFC[5]. У цьому контексті важливо, що подовження часу, відведеного на запам'ятовування нової інформації[6], збільшує диференційованість залежної від її відтворення картини фМРТ-активності у MPFC, але не в гіпокампі, що свідчить про залежність точності довготривалої пам'яті від функції MPFC *(Y. Ezzyat та співавт., 2018)*.

хвороба Альцгеймера

Свідчення щодо ролі енторінальної кори у реалізації мнестичних функцій підтверджуються тим фактом, що ця ділянка мозку зазнає чи не найбільш ранніх і драматичних змін на тлі хвороби Альцгеймера — типового дементивного захворювання.

Тривалий час найістотніше зменшення кількості нейронів при хворобі Альцгеймера виявляли лише у гіпокампі, зокрема у полі CA1 *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012),* пізніше — ще і у ворітній зоні зубчастої звивини[7], у підставці і у шарах II та V енторінальної кори[8]. Відомо, що на тлі хвороби Альцгеймера втрата нейронів гіпокампа виразна навіть при дуже легких формах[9]; патоморфологічні зміни у гіпокампальній формації найбільш суттєві, достовірно відмінні від вікових і включають 4 типові кореляти — втрату нейронів, появу пучків нейрофібрил[10], нейритних бляшок[11] і так званої грануловакуолярної дегенерації[12] *(оглянуто R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. Стосовно енторінальної кори M. J. Beall та D. A. Lewis *(1992),* а згодом A. Solodkin й G. W. van Hoesen *(1996)*[13] описують зникнення або суттєве зменшення островів II-го шару на тлі хвороби Альцгеймера, G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)* зазначають, що енторінальна і перірінальна ділянки кори зазнають раннього й чи не найістотнішого ушкодження. Це твердження розгорнуто G. Simic та співавторами *(2005)*: за їхніми даними нейрони II-го шару енторінальної кори першими демонструють сенільне накопичення патологічних нейрофіламентних агрегатів[14]. X. Yang та співавтори *(2018)* у цілому підтверджують тезу щодо вразливості енторінальної кори уже на ранній стадії хвороби Альцгеймера; на β-амілоїдній моделі патології у миші вони відмічали селективну дегенерацію синаптичних терміналей пірамідних нейронів II-го шару енторінальної кори на парвальбумінпозитивних нейронах поля CA1, що, на їхню думку, порушує баланс

---

[1] Англ. — *scrambled movie*.

[2] "*Are more gist-like*."

[3] Щонайменше, протягом 28 діб після запам'ятовування.

[4] У тому числі дослідження L. C. Dandolo і L. Schwabe *(2018)*.

[5] "*The posterior hippocampus mediates local details, the anterior hippocampus, gist or global context, and medial prefrontal cortex, schemas. As richly detailed memories are transformed to gist or schematic memories, there is a shift in representation from the posterior hippocampus to anterior hippocampus and medial prefrontal cortex*." *(M. J. Sekeres та співавт., 2018)*.

[6] Як ми зрозуміли з тексту публікації, завдання полягало у запам'ятовуванні випадкових пар 36 прикметників і зображень природніх об'єктів, а також 36 прикметників і зображень рукотворних об'єктів до стану безпомилкового відтворення 90 % запам'ятованих пар; тривалість виконання завдання збільшували з однієї до двох діб.

[7] R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, з посиланням на M. J. West, 1993.

[8] R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, з посиланням на: B. T. Hyman та співавт., 1984, 1986; J. L. Price та співавт., 2001. Цікаво, що втрата нейронів не характерна для III-го і VI-го шарів енторінальної кори — R. Insausti, D. G. Amaral, 2012.

[9] R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, з посиланням на: M. J. West та співавт., 1994; G. Simic та співавт., 1997; J. L. Price та співавт., 2001.

[10] Англ. — *neurofibrillary tangles*.

[11] Англ. — *neuritic plaques*.

[12] Англ. — *granulovacuolar degeneration*.

[13] *Fig. 9, 10.*

[14] З посиланням на: A. Hirano, H. M. Zimmerman, 1962; B. T. Hyman та співавт., 1984; J. J. Morrison, P. R. Hof, 1997; P. Giannakopoulos та співавт., 1997.

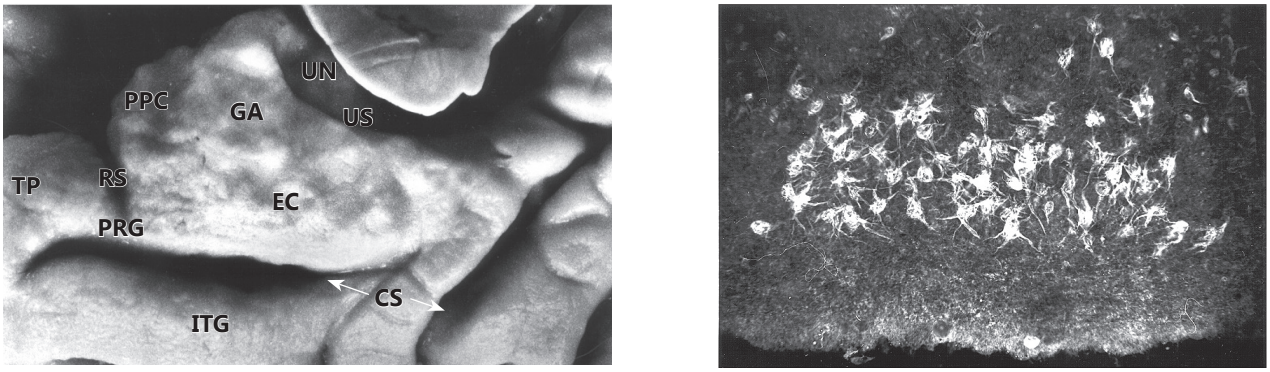


Рис. 53. Енторінальна кора і хвороба Альцгеймера. Зверніть увагу на збіднену горбистість енторінальної кори людини, зменшення її площі і збільшення об'єму оточуючих борозен. Сплощення піальної поверхні енторінальної кори кидається у вічі і на поперечному зрізі з візуалізованими спеціальним флюорохромом[1] сплетеннями нейрофіламентів[2] у нейронах острова II-го шару. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)*. Умовні позначення: CS — collateral sulcus; EC — entorhinal cortex; GA — gyrus ambiens; ITG — inferior temporal gyrus; PPC — prepyriform or primary olfactory cortex; RS — rhinal sulcus; TP — temporal pole; UN — uncus; US — uncal sulcus

[1] *Thioflavin S.*

[2] *"Neurofibrillary tangles."*

між збудженням і гальмуванням у полі, а також функцію просторового навчання і пам'яті. Такі ефекти суттєво компенсувалися оптогенетичною вибірковою активацією пірамідних нейронів II-го шару енторінальної кори.

Цікава ситуація спостерігається навколо показника зменшення нейронної популяції енторінальної кори у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Так, H. Heinsen та співавтори (1994) констатують негативну кореляцію між кількістю нейронів II-го шару енторінальної кори кожної з півкуль й віком суб'єкта, так що при порівнянні усереднених даних для осіб віком у 20 і 85 років відмічають втрату до 27% нейронів розглядуваного шару. G. Simic та співавтори *(2005)* визначають цей показник для вікової вибірки у 32–83 років на рівні 43.5%[1]. J. H. Kordower та співавтори *(2001)* у пацієнтів віком 80–97 років на тлі легкого когнітивного дефіциту відзначали втрату 64% нейронів II-го шару енторінальної кори, на тлі хвороби Альцгеймера — 58%. J. L. Price та співавтори *(2001)* констатують динаміку вікового зменшення популяції нейронів енторінальної кори у осіб з легкою, преклінічною формою хвороби Альцгеймера на рівні 0.7% щороку, причому для II-го шару — 1.2% *(наведено за R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. За даними R. Insausti та співавторів *(1998)*, вікове зменшення площі енторінальної кори у вибірці осіб у віковому інтервалі 12–110 років сягало 4% *(наведено за R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. Водночас, T. Gómez-Isla та співавтори *(1996)* у осіб з відсутніми ознаками деменції протягом вікового діапазону від 60 до 89 років взагалі не виявляли втрату нейронів II-го шару енторінальної кори ліворуч. Отже, усі перераховані результати потребують додаткового підтвердження і їх у цілому тяжко співвіднести з даними щодо накопичення нейрофіламентних агрегатів у нейронах II-го шару енторінальної кори *(G. Simic та співавт., 2005)*.

кіркові клубочки Беца, або дивовижне — поряд[2]

Історичний бік проблематики, пов'язаної з вивченням енторінальної кори, — несподіваний.

Наведемо перше відоме цитоархітектонічне свідчення щодо модульної організації енторінальної кори *(мовою оригіналу): "Конец аммоновой извилины и весь конец височной доли (polus temporalis) имеют ту особенность, что в них пирамидки третьего слоя, кроме своего места, помещаются еще непосредственно под первым слоем. Тут они располагаются совершенно своеобразно большими круглыми кучками, находящимися на расстоянии одна от другой. Пирамидальные клетки этих кучек располагаются в самых разнообразных направлениях друг к другу, направлениях, имеющих сходство с направлениями рядов ниток в клубке, поэтому я хочу их назвать клубочками корки (glomerula corticalia)"*.[3]

[1] Ліворуч — 34%, праворуч — 51%.

[2] **Написано за участю В. Черкасова. Фотофіксацію з гістологічних препаратів В. Беца здійснено разом з В. Васлович.**

[3] **О подробностях строения мозговой корки человека. Предварительное сообщение. Медицинское обозрение, М., 1882, Т. XVIII, сентябрь, отд. III, стр. 413–423. Заявлена автором дата закінчення праці —15 листопада 1880 р. Тут і надалі матеріал цієї праці цитуємо за збірником: Бец В. А. Анатомические и гистологические исследования *(Избранные труды)*. Ред. Л. А. Кукуев. М.: Медгиз, 1950,**

Як думаєте, чиї це слова?

Відповідь — київського професора Володимира Олексійовича Беца.

І це не єдине його свідчення стосовно модульної організації ентoрінальної кори. Загальновідомо[1], що J. C. Arnold *(1851)* описав білу сітчасту речовину *(subst. reticulata alba)* у ділянці, котра певною мірою відповідає ентoрінальній корі; G. Retzius *(1896)* традиційно вважається першовідкривачем горбків гіпокампа у комірках цієї сітчастої речовини. Однак В. Бец на прикладі мозку Мотея, що страждав ідіотією, на 15 років раніше, ніж G. Retzius, надав опис цього морфологічного феномену, котрий, як зараз відомо, має пряме відношення до островів ентoрінальної кори: *"Аммониева извилина этого мозга представляет весьма сильно развитое substantia reticularis alba, которое, особенно на нижней части извилины, представляет вид зерен рыбьей икры, друг возле друга расположенных*".[2]

сприйняття і визнання

Історичний пріоритет Беца стосовно опису зазначених особливостей улаштування II-го шару кори у ділянці аммонового рогу визнано С. Рамон-і-Кахалем *(1901–1902)*[3]: *"The structure of the hippocampal gyrus in man and that of the piriform lobule in animals have been little studied. In general, the authors have distinguished in the hippocampal gyrus two regions or segments: the subiculum, or portion adjacent to Ammon's horn, recognizable by showing a plexiform layer furrowed by thick bundles of white matter; and the principal portion, distant from [Ammon's] horn, in which an organization almost identical to that of the other [cerebral] gyri has been supposed. However, some authors, among whom* ***we must cite Betz****, Obersteiner, Dejerine, Hammarberg, and especially Calleja and Kölliker, have recognized some structural peculiarities exclusive to the piriform lobule and hippocampal gyrus. One of the typical features of the cortex of the subiculum is the presence, at the level of the small pyramids, of pleiades of cells separated by ascending bundles of white matter* ***which were alredy recognized by Betz,[9] who named them cortical glomeruli.*** *For his part, Obersteiner,[10] who studied also the structure of the subiculum ... [A]t the level of second layer, he also observed the* ***cellular accumulations of Betz****, as well as the bundles of white matter that separate them; ... One neurologist who dedicated more attention to the theme we are dealing with, exploring equally all the regions of the hippocampal gyrus with method of Nissl, was Hammarberg.[13] ... In agreement with Betz and Obersteiner, he observed the small islands of the second layer and the ascending white bundles."*[4] *(виділено нами. — В. М.)*.

Свідчення С. Рамон-і-Кахаля щодо пріоритету В. Беца в описанні мікроструктури ентoрінальної кори добре відоме фахівцям. Так, D. G. Amaral та співавтори *(1987)* пишуть: *"According to Ramon y Cajal ('01, '02), Hammarberg (1895) provided the first comprehensive study of the laminar organization of the entorhinal cortex, although Betz (1881[5]), Obersteiner (1888[6]), and Calleja (1893[7]) had earlier described some aspects of its structural organization*". Наступними роботами, значимими для розуміння цитоархітектоніки ентoрінальної кори, D. G. Amaral та співавтори *(1987)*, вслід за С. Рамон-і-Кахалем, вважають працю С. Hammarberg *(1895[8])*, працю самого С. Рамон-і-Кахаля *(1901–1902[9])* і його учня — R. Lorente de No *(1933[10])*.

---

299 [300] с. Виходячи з аналізу цитувань інших авторів, наведених у т. 2 і т. 3 цієї монографії, вважаємо, що цитований нами російськомовний варіант праці В. Беца щонайменше у ключових питаннях відповідає відомому у всьому світі німецькомовному варіанту 1881-го року: Betz, W. *(1881)* Ueber *[Uber]* die feinere Struktur der Gehirnrinde *[Grosshirnrinde]* des Menschen. Zentralbl. fur die medizinischer Wissenschaften, Berlin, 1881, Nr. 11, 12, Marz, S. 193–195; Nr. 12, 19, Marz, S. 209–213; Nr. 13, 26, Marz, S. 231–233. Бец В. А. *(1882).*

[1] G. W. van Hoesen та співавт., 2000.

[2] В. Бец; 1882, цитована нами російськомовна праця містить вказівку завершення рукопису — 15 листопада 1880 р.

[3] *Studies on the human cerebral cortex IV: structure of the olfactory cerebral cortex of man and mammals [Trabajos del Laboratorio de Investigaciones Biologicas de la Universidad de Madrid 1:1–140, 1901–1902]*. У книзі: *Cajal on the cerebral cortex: An annotated translation of the complete writings; ed. J. DeFelipe & E.G. Jones. New York, Oxford University Press. 1988, 654 p. P. 289–362*.

[4] Посилання на першоджерела у цьому фрагменті тексту С. Рамон-і-Кахаля наступні: [9] — Betz, Centralblatt. f. d. medicin. Wissensch., nos. 11–13, 1881; [10] — H. Obersteiner, Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane, Leipzig, 1892; [13] — Hammarberg, Studien über Klinik und Pathologie der Idiotie, etc., Upsala, 1895.

[5] Автори наводять наступний бібліографічний реквізит праці В. Беца, цитованої С. Рамон-і-Кахалем: Betz, W. *(1881)* Uber die feinere Struktur der Grosshirnrinde des Menschen. Zentralbl. Med. Wiss. 19: 193–195, 209–213, 231–234.

[6] Obersteiner, H. *(1888) Anleitung beim Studium des Baues der nervösen Centralorgane. Leipzig*.

[7] Calleja, D. C. *(1893) La region olfatoria del cerebro. An. Soc. Espafi. Hist. Nat. (Madr.) 2(Ser. 2):2–14*.

[8] Hammarberg, C. *(1895) Studien uber Klinic und Pathologie der Idiotie. Uppsala.* За свідченням R. Insausti та D. G. Amaral *(2012, с. 915)*, С. Рамон-і-Кахаль вважав *C. Hammarberg* автором 5-шарової схеми розглядуваної ділянки кори.

[9] Ramon y Cajal, S. *(1901–1902)* Estudios sobre la corteza cerebral humans. Trab. Inst. Cajal Invest. Biol. 1:1–227. За свідченням D. G. Amaral та співавторів (1987), С. Рамон-і-Кахаль позначав ентoрінальну ділянку кори терміном *"the angular ganglion" (ganglio angular)* та *"the sphenooccipital cortex" (corteza esfeneoccipital)* й запропонував 7-шарову схему її будови.

[10] Lorente de No, R. *(1933)* Studies on the structure of the cerebral cortex. I. The area entorhinalis. J. Psychol. Neurol. *(Lpz.)* 45:381–438. R. Lorente de No *(1933),* за словами D. G. Amaral та співавторів *(1987)* критично переглянув схему С. Рамон-і-Кахаля і запропонував альтернативну, 6-шарову схему улаштування ентoрінальної кори.

R. Insausti[1] та співавтори *(1995)* у спеціальній прикінцевій частині статті, посилаючись, скоріш за все, на все туж працю S. Ramon y Cajal *(1901–1902)*, наводять аналогічний ряд ранніх повідомлень щодо мікроскопічної будови енторінальної кори, фразеологічно залишаючи враження, що йдеться про мозок людини[2]: W. Betz *(1881),* H. Obersteiner *(1888),* D. C. Calleja *(1893)*, C. Hammanberg *(1896)*.

D. G. Amaral та співавтори *(1987)* перед коротким викладом власної версії історії вивчення енторінальної кори зазначають, що детальніша розвідка цього питання наведена H. Stephan *(1975[3])* і F. -M. S. Haug *(1976[4])*. Уважний перегляд обох робіт розкриває подробиці рецепції ролі В. Беца у відкритті енторінальних островів. Так, F. -M. S. Haug *(1976),* описуючи цитоархітектонічні особливості парагіпокампальної кори щура, початок вивчення структури цієї частини мозку пов'язує з S. Ramon y Cajal. Натомість H. Stephan *(1975)*[5] у фундаментальній праці, присвяченій різнорідній корі *(алокортексу)*, наводить оригінальне бачення історичного ряду персоналій, котрі внесли найвагоміший вклад у вивчення мікроструктури енторінальної кори людини[6]. Цей ряд має такий вигляд: A. W. Campbell *(1905)*[7], K. Brodmann *(1909)*[8], C. Vogt та O. Vogt *(1919)*[9], C. von Economo та G. N. Koskinas *(1925)*[10], M. Rose *(1927)*[11], K. Sgonina *(1938)*[12] і H. Braak *(1972)*[13]. Несподівана відсутність у ньому S. Ramon y Cajal *(1901–1902)* і R. Lorente de No *(1933)*, без сумніву, очевидна й самому автору; він зазначає, що вклад обох морфологів висвітлено ним окремо, у пункті 8.11.5[14]. Серед перелічених праць автор акцентує свідчення A. W. Campbell *(1905):* він, за словами H. Stephan *(1975)*, подає опис примітних[15] приповерхневих скупчень клітин[16] енторінальної кори[17]. Призупиняючись на цій морфологічній непересічності, H. Stephan *(1975)* побіжно зазначає, що у II-му шарі енторінальної кори міститься два типи гнізд: ті, котрі складаються з поліморфних гігантських клітин[18], і ті, котрі містять значну кількість малих пірамідних клітин[19]. У цьому місці автор подає ключову для нас виноску[20], в якій стверджує, що згадані клітинні гнізда[21], крім S. Ramon y Cajal,

---

[1] Один із членів авторського колективу у праці D. G. Amaral та співавторів *(1987)*.

[2] R. Insausti та співавтори *(1995): "Since the early descriptions of Betz (1881), Obersteiner (1888), Calleja (1893), and Hammanberg (1896) cited by Ramon y Cajal (1901–1902), and his own studies on what he called spheno-occipital cortex, different investigators have dealt with the structure of the* ***human*** *entorhinal cortex (Campbell, 1905; Elliot Smith, 1907). They focused on the structure of the layers rather than on regional differences. Subsequent studies focused more on regional differences. Rather than entering into a detailed comparison between the entorhinal fields found by these investigators and the division that we propose, we shall briefly discuss the rationale for such divisions. Brodmann (1909) coined the name entorhinal (inside the rhinal sulcus) that persists today, as well as the area number (area 28). The name also applies in humans, despite the fact that in humans the rhinal sulcus is much more rudimentary and the real limit is the collateral sulcus. Brodmann (1909) also described an area that he called area entorhinalis dorsalis (area 34) medial to area 28. Brodmann's area 34 occupies the gyms ambiens, and therefore it is coincident with the subfield EMI. Apart from its more distinct lamination, we do not find justification for a separate cytoarchitectonic area here. However, he did not separate any other field, despite doing so in other species". (виділено нами — В. М.)*.

[3] H. Stephan. Allocortex. Springer-Verlag, Berlin. 1975, 1000 p.

[4] Haug F. M. (1976). Sulphide silver pattern and cytoarchitectonics of parahippocampal areas in the rat. Special reference to the subdivision of area entorhinalis (area 28) and its demarcation from the pyriform cortex. Advances in anatomy, embryology, and cell biology, 52(4), 3–73.

[5] H. Stephan. Allocortex. Springer-Verlag, Berlin. 1975, 1000 p.

[6] "*Area entorhinalis*", або "*Die Regio entorhinalis des Menschen*", с. 666.

[7] Campbell, A. W.: Histological studies on the localisation of cerebral function. Cambridge: Univ. Press 1905.

[8] Brodmann, K.: Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Leipzig: Barth 1909.

[9] Vogt, C., Vogt, O.: Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. J. Psychol. Neurol. *(Lpz.)* 20 *(Erg.-H.1),* 279–462 *(1919).*

[10] Economo, C. von, Koskinas, G. N.: Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Wien-Berlin: Springer 1925.

[11] Rose, M.: Die sog. Riechrinde beim Menschen und beim Affen. II. Teil des *"Allocortex bei Tier und Mensch."* J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 34, 261–401 *(1927)*.

[12] Sgonina, K.: Zur vergleichenden Anatomie der Entorhinal-und Präsubikularregion. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 48, 56–163 (1938).

[13] Braak, H.: Zur Pigmentarchitektonik der Großhirnrinde des Menschen. I. Regio entorhinalis. Z. Zellforsch. 127, 407–438 (1972).

[14] Виноска 482 на С. 666: "*Auf die Beschreibungen von Cajal (1902 b, e, 1903, 1911) liber die Morphologie del" neuronalen Elemente im Golgi-Bild werden wir später im Zusammenhang ingehen (8.11.5.). Auch Lorente De No (1933) hat in seine Golgi-Studien menschliches Material einbezogen*."

[15] Нім. — *bemerkenswerten*.

[16] Ці скупчення названо гніздами клітин — *Zellnester*.

[17] "*Er gibt aber eine Beschreibung und eine sehr schone Illustration der Zell- und Faserarchitektonik von einer Gegend, die er als "as near as possible the central point of the lobule" — gemeint ist sicherlich der Gyrus parahippocampalis — beschreibt (Campbell, 1905, Plate XVII). Er gliedert die Rinde in sechs Schichten. An Besonderheiten hebt er die großen Fasermassen im Stratum moleculare hervor, und die* ***bemerkenswerten Zellnester an der Oberflache des Zellbandes****, die im Faserbild durch besondere Faserarmut auffallen. Die Molekularschicht ist ungewohnlich breit." (виділено нами — В. М.; H. Stephan, 1975, С. 666)*.

[18] За S. Ramon y Cajal; у людини середній розмір соми — 28 мкм, форма — зірчаста з невеликим ядром, розташованим центрально.

[19] Мовою оригіналу: "*Die zweite Schicht enthalt zwei Typen von Zellnestern. Einmal solche aus "polymorphen Riesenzellen" (CAJAL) und solche aus kleinen Pyramidenzellen[483]). Die großen Zellen haben beim Menschen einen mittleren Durchmesser von 28 mkm und sind bevorzugt sternformig. Der Kern ist klein und liegt im Zentrum des Zellkörpers. Die kleinzelligen Nester enthalten viele sehr kleine Zellen." (H. Stephan, 1975, С. 666)*.

[20] За номером 483.

[21] Із синтаксичної точки зору і з огляду на місце виноски у тексті слід розуміти, що йдеться саме про скупчення дрібних клітин.

за свідченням A. W. Campbell *(1905)*, описано також C. Hammarberg[1] та P. Flechsig[2]; однак, продовжує автор, згідно з C. von Economo та G. N. Koskinas *(1925)*[3],"*Бец, можливо, був першим, хто описав «glomeruli corticales» «передньої частини звивини Аммона та скроневого полюса»*"[4]. Фразеологічна і лексична близькість наведеної H. Stephan *(1975)* непрямої цитати В. Беца із відповідним фрагментом російського її аналогу *(див. вище)* не залишає сумніву, що C. von Economo та G. N. Koskinas *(1925)* аргументовано вважали В. Беца ймовірно першим, хто засвідчив існування скупчень нейронів II-го шару енторінальної кори ссавців[5], надавши їм назву "*glomeruli corticales*", у вітчизняному варіанті статті — "*glomerula corticalia*", або *"клубочки кірки"*.

Знаючи все це, неважко здогадатись, звідки у літературі, присвяченій мікроструктурі енторінальної кори, з'явилася і протягом XX століття вживалася назва *"енторінальні клубочки"*. Приміром, у англійському перевиданні праці C. von Economo[6] круглоформні острови енторінальної кори названо клубочками[7]; автор у ділянці, котру легко асоціювати з енторінальною, описує клубочки великих зірчастих клітин[8] і поодинокі клубочки малих клітин[9]. R. Altschul *(1933)*[10], хоч і з застереженнями[11], використовує, ймовірно, загальноприйнятну на той час лексему для опису острівцевих структур препідставки ссавців — *"клубочки"*, ймовірно, запозичену із цитованої ним праці C. von Economo *(1927)*[12]; за припущенням R. Altschul *(1933),* C. von Economo *(1927)* з цієї причини називає відповідну частину препідставки *"pars glomerulosa"*. A. Solodkin та G. W. van Hoesen *(1996),* можливо, услід за D. G. Amaral та R. Lnsausti *(1990)*[13], називають енторінальні острови *"концентричними клаптиками, котрі створюють враження клубочків"*[14]. Аналогічну історичну назву островів енторінальної кори згадують G. Simic та співавтори *(2005)*.

Як уже зазначалося, клубочки нейронів II-го шару є унікальною, диференційною ознакою енторінальної кори, котра має макроскопічний корелят. Так, R. Insausti та співавтори *(1995)* зазначають, що II-й шар є найбільш помітним *(conspicuous)* серед інших шарів енторінальної кори людини, ймовірно, через наявність специфічних великих скупчень полігональних клітин, або *"клітинних островів"*, відстань між якими зменшується у латеральних частинах кори, де вони зливаються у неперевний шар одразу поблизу *g. ambiens*[15]. У про-

---

[1] Hammarberg, C.: Studien liber Klinik und Pathologie der Idiotie nebst Untersuchungen liber die normale Anatomie der Hirnrinde. Upsala: Berling 1895.

[2] Flechsig, P.: Anatomie des menschlichen Gehirns und Riickenmarks auf myelogenetischer Grundlage, 1. Bd. Leipzig: Thieme 1920.

[3] Виходячи зі списку літератури, наведеному H. Stephan *(1975),* йдеться про уже неодноразово цитовану нами працю: von Economo C, Koskinas GN. Die Cytoarchitectonic de Hirnrinde der erwachsenen Menschen.Vienna *(Berlin)*: Springer Verlag; 1925.

[4] Мовою оригіналу: "*Diese charakteristischen Zellnester sind neben CAJAL auch von HAMMARBERG und FLECHSIG beschrieben worden (CAMPBELL, 1905, S. 179). Nach ECONOMO u. KOSKINAS (1925) hat möglicherweise BETZ die "glomeruli corticales" des "vorderen Teils der Ammonswindung und des Temporalpols" erstmals beschrieben." (H. Stephan, 1975, C. 666, виноска 483)*.

[5] Цитований нами розділ монографії H. Stephan *(1975)* присвячено енторінальній корі людини.

[6] Von Economo C. Cellular Structure of the Human Cerebral Cortex. Translated and edited by L. C. Triarhou. Karger. Switzerland. 2009. 245 p. 10.1159/isbn.978–3-8055–9062–4.

[7] Glomeruli; c. 157, 158, 161, 163, 167, 169.

[8] По ~30 клітин у кожному клубочку; до 0.5 мм діаметром.

[9] На жаль, у цьому перевиданні не збереглось свідчення авторів про етимологію терміна, котре, як уже щойно згадувалося, зі слів H. Stephan *(1975),* було у виданні 1925-го року: *"Layer II does not appear as a continuous granular layer; instead, it comprises individual large roundish cellular groups of large stellate cells* ***(called glomeruli)****. In a 25-µm-thick section, one can count about 30 cells in each glomerulus; the cells are polygonal, have a large nucleus and nucleolus, and stain very intensely. Occasionally, certain glomeruli are composed of smaller cells (e.g. under the asterisk in Fig. 56). Between individual glomeruli, layer I reaches deeply into the tissue all the way to layer III. It is these globular glomeruli that shimmer through the molecular layer as gray masses and give the surface its* ***mesh-like appearance.*** *Glomeruli may reach 0.5 mm in diameter." (виділено нами — В. М.)*.

[10] Altschul R. Die Glomeruli der Area praesubicularis. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. December 1933, Volume 148, Issue 1, pp 50–54.

[11] Автор висловлює думку про не зовсім влучний характер терміна *"кіркові клубочки"*: "*Anlabich einer frfiheren, vergleichend anatomischen Untersuchung fiber den Uncus fiel mir auf, dab ein charakteristisches Merkmal der Zellarchitektonik des Presubiculum des Menschgn, fur* ***das die nicht sehr zutreffende Bezeiehnung "Glomeruli der Kornerschichte"*** *gepragt wurde, bei den Säugetieren — Schimpansen, Macacus rhesus, Hund und Schwein — entweder nur angedeutet war oder ganzlich fehlte." (зазначений пасаж виділено нами. — В. М.)*.

[12] Бібліографічний реквізит посилання у цитованій статті R. Altschul *(1933): Economo, C. V.: Zellaufbau der Großhirnrinde des Menschen. Berlin: Julius Springer 1927 [Economo, C. v.: Zellaufbau der Großhirnrinde des Menschen. Berlin: Julius Springer 1927; Anat. Anz. 60 (1926); Klin. Wschr. 5, Nr 14]. Цитата автора з праці C. von Economo (1927)*: "*Noch weiter gegen das Subiculum verschmälert sich die II. und III. noch weiter, und zwar ohne an Zelldichtigkeit zu verlieren; es ballen sich sogar ihre Zellen zu 2—3 hintereinander gelegenen kugelförmigen Haufen, Glomeruli, zusammen, die einen Durchmesser von 1/2 — 1/3 mm haben*".

[13] Amaral, D. G., and R. Insausti *(1990)* Hippocampal formation. In G. Paxinos *(ed):* The Human Nervous System. New York Academic Press, pp. 711–755. У 3-му виданні керівництва *(R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)* такий термін не використовується; стосовно цитованого 1-го видання перевірку не здійснювали.

[14] "*Concentric patches that create the impression of glomeruli*".

[15] Стосовно цієї й інших меж енторінальної кори R. Insausti та D. G. Amaral *(2012) пишуть: "The dorsomedial aspect of the human entorhinal*

міжних і каудальних відділах енторінальної кори ці скупчення настільки виразні, що формують горбистість тангенційної поверхні, описану як *"горбки гіпокампа"*[1] *(J. Klingler, 1948*[2]*)*, або *"бородавки"*[3], *"шишки"*[4] чи навіть *"бородавчасті шишки"*[5]. R. F. Hevner та M. T. T. Wong-Riley *(1992)* стосовно історії опису цієї морфологічної ознаки енторінальної кори[6] наводять наступний ряд[7]: J. Klingler *(1948)*[8], D. G. Amaral та R. Insausti *(1990)*[9], A. Solodkin та співавтори *(1991)*[10], G. W. Van Hoesen та співавтори *(1991)*[11]. Найімовірніше, саме з *"горбками гіпокампа"* асоційовані часто видимі неозброєним оком сіруваті плями — власне енторінальні острови людини[12], а також кори гачка й підставки[13]. A. Solodkin та G. W. van Hoesen *(1996)* теж співвідносять клубочки ен-

---

cortex forms a conspicuous mound or prominence referred toas the gyrus ambiens (5 in fig. 24.2). The ventral limit of the gyrus ambiens is separated from the rest of the entorhinal cortex by a shallow sulcus that Retzius (1896)referred to as the inferior rhinal sulcus. Because of the verticality and shortness in longitudinal extent of this sulcus, its lack of relationship with the more vertically oriented rhinal sulcus and the fact that it is inside the limits of the entorhinal cortex, we have referred to it as the intrarhinal sulcus. This sulcus can be seen in fig. 24.2 and 24.3. The intrarhinal sulcus is thought to be formed as an indentation of the tentorium cerebelli (Duvernoy, 1988; Hanke, 1997); in vivo MRI images indicate that the inferior rhinal sulcus may not always be coincident with the tentorium cerebelli. The dorsomedial limit of the entorhinal cortex becomes marked by the shallow sulcus semiannularis (10 in fig. 24.2). The gyrus semilunaris that is situated just dorsal to the sulcus semiannularis is made up of the periamygdaloid cortex (fig. 24.2(11))."

[1] *Verrucae hippocampi*.

[2] R. Insausti та співавтори *(1995):* "*This is the most conspicuous layer of the entorhinal cortex (fig. 8). Groups of darkly stained, polygonal cells that constitute the "cell islands" exist over virtually the whole entorhinal cortex. However, they do not have the same appearance from rostral to caudal levels. Rostrally and medially (fig. 8 A), the groups are elongated, with the long axis parallel to the pial surface. The distance between cell groups is shorter laterally, and they form a rather flat and continuous stratum. This is particularly salient in the gyrus ambiens. Moreover, rostrally and medially, the cells of layer I1 are more heterogeneous in size and depth of staining than are the typical large stellate neurons common at more caudal levels. At intermediate and caudal levels of the entorhinal cortex, the cell islands are associated with small prominences on the cortical surface (the verrucae hippocampi of Klingler, 1948). The rostral portion of the entorhinal cortex, however, lacks this distinctive feature, and the caudal extreme presents it to a lesser extent." Бібліографічний реквізит статті J. Klingler (1948): Klingler, J. (1948) Die makroskopische anatomie der Ammonsformation. Denkschr. Schweiz. Naturf. Ges. LXXVII:1–80*.

[3] Англ. — *warts*; R. Insausti та співавт., 1995; R. Insausti, D. G. Amaral, 2012.

[4] Англ. — *bumps*. R. Insausti та співавтори *(1995): "This is because of its characteristic "bumpy" appearance due to what Klingler (1948) called verrucae hippocampi (see also Van Hoesen et al., 1991), which contrasts with the smoothness of the remainder of the surface of the hemisphere." R. Insausti та D. G. Amaral (2012): "The entorhinal cortex may be localized visually by identifying the conspicuous bumps (verrucae (or warts); Klingler, 1948), that mark its surface, and that are best developed in humans (Simic та співавт., 2005), although they can be observed in apes as well (Van Hoesen, 1995). These bumps are located above the islands of cells that form layer II of the entorhinal cortex (Van Hoesen та співавт., 1991). Interestingly, in unfixed specimens of the entorhinal cortex, grayish patches are evident on the surface of the entorhinal cortex that give it a lattice-like appearance (Figure 24.4). Tangential sections through the superficial layers of the entorhinal cortex yield a similar appearance (Braak, 1980; Hanke and Yilmazer-Yanke, 1997)." R. Insausti та D. G. Amaral (2012)* вважають острівці II-го шару однією з найбільш виразних ознак енторінальної кори: *"Layer II is a cellular layer made up of islands of relatively large and darkly stained, modified pyramidal and stellate cells (Figure 24.13H). Layer II is* ***one of the most outstanding and distinguishing characteristics*** *of the entorhinal cortex (see Figure 24.4for unfixed appearance). The islands are distributed all over the entorhinal cortex, although they tend to be thinner, more elongated, and less noticeable rostrally, at dorsal and medial portions (Braak, 1980; Insausti та співавт., 1995; Hanke and Yilmazer-Hanke, 1997). In the fixed brain, the cell islands of layer II form small mounds (Figure 24.12H) on the surface of the brain that can be observed with the naked eye (Figures 24.1, 24.3, and 24.5). These raised bumps on the surface of the entorhinal cortex (the verrucae hippocampi illustrated by Klingler, 1948) provide a useful macroscopic indication of the rostral entorhinal location. Layer II cell islands are surrounded." (виділено нами — В. М.)*.

[5] Англ. — *wart-like bumps;* M. P. Witter та співавт., 2017 a.

[6] "*The extent of the EC was approximated by examining the intact tissue for the surface "verrucae" (Klingler, "48; Amaral and Insausti, '90; Solodkin та співавт., '91; Van Hoesen та співавт., '911, and for the dark spots that characterize this area (present study)*."

[7] "*The verrucae, or slight bumps on the human EC surface, which are related to the neuron clusters, have likewise been cited as evidence of modularity (Klingler, '48; Amaral and Insausti, '90; Solodkin та співавт., '91; Van Hoesen та співавт., '91)*."

[8] Klingler, J. *(1948)* Die makroskopische Anatomie der Ammonsformation. Denkschriften der Schweizerischen Naturforscheriden Gesellschaft, Band 68, Abh. 1. Zurich: Gehruder Fretz.

[9] Amaral, D. G., and R. Insausti *(1990)* Hippocampal formation. In G. Paxinos *(ed.):* The Human Nervous System. San Diego: Academic Press, pp. 711–755.

[10] Solodkin, A,, R. O. Kuljis, and G. W. Van Hoesen *(1991)* Modular organization of the human entorhinal cortex. SOC. Neurosci. Abstr. 17:690 *(Abstract)*.

[11] Van Hoesen, G. W., B. T. Hyman, and A. R. Damasio *(1991)* Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. Hippocampus 1:l-8.

[12] R. F. Hevner та M. T. T. Wong-Riley *(1992):* "*We also used these sections to determine if "dark spots", visible on the surface of the intact parahippocampal gyrus without staining (Fig. 3A), might be related to the neuron clusters or CO-rich areas in the EC. Although we have found no mention of these dark spots in the literature, we consistently observed them over the EC territory and thought they might be useful EC landmarks. They were located over the same distribution as the surface irregularities, or verrucae, that have been described previously (Klingler, '48; Amaral and Insausti, '90; Solodkin та співавт., '91; Van Hoesen та співавт., '91), but it was unclear if the spots and verrucae were precisely related.*"

[13] R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992, *c. 455* та *Fig. 3.* Стосовно сіруватих плям на поверхні нефіксованої енторінальної і прилеглих ділянок кори див. C. von Economo, 2009; R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, *Fig.* 24.4. C. von Economo *(2009)* пишуть: *"Upon the macroscopic inspection of fresh brain tissue, the surface of this cortex appears whitish instead of grayish and has a peculiar honeycomb pattern, owing to the penetration of the superficial zone of layer I by numerous myelinated fibers deriving from the olfactory tract (radix lateralis). That reticular pattern ensues from gray matter islets being interspersed amidst this myelinated fiber network (the substantia reticulataof Arnold [1851])*."

торінальної кори з *"горбками"*, до речі, подаючи ще один перелік прецедентів вжитку лексеми "*glomeruli*"[1]: R. Lorente de No *(1933)*[2], D. G. Amaral та співавтори *(1987)*[3], D. G. Amaral та R. Insausti *(1990)*[4], R. F. Hevner та M. T. T. Wong-Riley *(1992)*[5].

Найточніше, на наш погляд, появу терміна *"горбки"*[6] передньої частини парагіпокампальної звивини людини описують G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)*, пов'язуючи її зі спостереженнями G. Retzius *(1896)*[7]. За їхніми словами, G. Retzius прокоментував цю морфологічну особливість ділянки передньої медіальної поверхні скроневої частки, порівнюючи її з поверхнею шкіри деяких амфібій; аналогічний латинський термін використовують до цього часу для позначення шкірних бородавок[8]. J. Klingler *(1948)*[9], як зазначають G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)*, у подальшому узагальнив, деталізував і поглибив спостереження G. Retzius. Аналогічний історіографічний порядок опису *"горбків"*, або *"бородавчастих шишок"* енторінальної кори людини наводять M. P. Witter та співавтори *(2017 a)*[10]. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)* розглядають горбки як *"унікальну поверхневу властивість парагіпокампальної звивини людини"*, підкреслюючи їхню колокалізацію з островами чи гніздами[11] великих мультиполярних і пірамідних нейронів II-го шару кори, котрі *(острови)* дають початок перфорантному шляху[12].

У цій же роботі *(G. W. van Hoesen та співавт., 2000)* знаходимо побіжне, однак цікаве свідчення: автори, цитуючи працю M. Bielschowsky *(1928)*[13] у контексті історії з'ясування патоморфологічних ознак хвороби Альцгеймера у парагіпокампальній звивині, наводять прецендент вжитку ним стосовно кластерів зовнішнього шару підставки епонімічного терміна *"острови Кахаля"*. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)* одразу ж поправляють M. Bielschowsky, нагадуючи, що S. Ramon y Cajal описував такого роду особливість цитоархітектоніки саме стосовно енторінальної кори, а включення до її меж ще й підставки сумнівне[14]. Від себе додамо, що сумнівним у цій ситуації є зовсім інша обставина, а саме вживання щодо островів поверхневих шарів енторінальної кори епонімічної назви без урахування першоспостереження Беца.

---

[1] "*The basic feature of the modules is a clustering of the neurons that form layer II of the entorhinal cortex. Some are irregular, but for the most part, they form concentric patches that create the impression of glomeruli, a characteristic seen in both human and monkey (Lorente de No, 1933; Amaral та співавт., 1987; Amaral and Insausti, 1990; Hevner and Wong-Riley, 1992). As a general rule, these are in register within the surface elevations of the entorhinal cortex known as verrucae.*" У іншому місці: *"In the intermediate subdivision of the entorhinal cortex module-like compartments were apparent in both coronal and tangential sections using Nissl and myelin stains. Two basic components of the neuropil contribute to this appearance, namely, the cell islands of layer II that form discrete groups of cells rather than a continuous layer (Figs. 2A, 3C) and myelinated axons surrounding and delimiting the islands (Figs. 2B, 3D)*."

[2] Lorente de NO, R. *(1933)* Studies on the structure of the cerebral cortex. J. Psychol. Neurol. 45:381–438.

[3] Amaral, D. G., R. Insausti, and W. M. Cowan *(1987)* The entorhinal cortex of the monkey. I. Cytoarchitectonic organization. J. Comp. Neurol. 264:326–355.

[4] Arnaral, D. G., and R. Insausti *(1990)* Hippocampal formation. In G. Paxinos (ed): The Human Nervous System. New York Academic Press, pp. 71 1–755.

[5] Hevner, R. F., and M. T. T. Wong-Riley *(1992)* Entorhinal cortex of the human, monkey, and rat: metabolic map as revealed hy cytochrome oxidase. J. Comp. Neurol. 326:451469.

[6] *Verrucae*.

[7] Retzius, G. 1896. Das menschenhirn. Studien in der makroskopischen Morphologie. Norstedt & Sohne. Stockholm.

[8] Наприклад: Verruca vulgaris, Verruca plana, Verruca acuminata, Verruca plantaris тощо *(https://en.wikipedia.org/wiki/Wart; 19.10.2019 р.)*.

[9] Klingler, J. 1948. Die makroskopische Anatomie der Ammonsformation. Denkschr. schweiz. naturforsch. 78.

[10] "*EC in humans is known for its wart-like bumps or verrucae (Retzius, 1896; Klinger, 1948; Solodkin and Vanhoesen, 1996; Naumann та співавт., 2016), which in the largest part of EC, located centrally along the anteroposterior and lateromedial axes, are composed of the large multipolar reelin positive layer II cells, described as the pre-alfa neurons by Braak (Braak and Braak, 1985; Tunon та співавт., 1992; Kobro-Flatmoen та співавт., 2016; Naumann та співавт., 2016)*."

[11] Англ. — *nests*.

[12] "*... the anterior parts of the gyrus, at levels coincident with the entorhinal cortex, have a corrugated appearance with distinct elevations or bumps visible to the naked eye (FIGS. 2 and 3). Retzius[54] commented on the resemblance of this phenomenon to the skin of certain amphibians and named the elevations verrucae. As implied by this name, the verrucae resemble certain viral skin diseases characterized by mosaic-like non-erupted epidermal elevations. Klingler[47] illustrated the verrucae of the entorhinal cortex in a dramatic and detailed illustration of the parahippocampal gyrus that summarized many of Retzius'classic observations. The entorhinal verrucae mark the location of the islands or nests of large multipolar and pyramidal neurons that form its layer II. These islands ... give rise to the entorhinodentate part of the perforant pathway*."

[13] Bielschowsky, M. 1928. Morphologie der Ganglienzelle. In Handbuch de Mikroskopischen Anatomie de Menschen. W. von Mölendorff, Ed. : 8–96. Springer-Verlag. Berlin.

[14] "*For example, the first mention of neurofibrillary tangles (NFTs) in the parahippocampal gyrus can be found in a footnote in a chapter by Bielschowsky[13] published in the Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschenin 1928. After describing the histopathological characteristics of NFTs, Bielschowsky states, "The islands of Cajal in the outer layer of the subiculum represent sites of predilection for these changes."* ***It seems appropriate to infer that Bielschowsky was using a somewhat broad definition of the subiculum, and granting him to mean entorhinal cortex is very generous in neuroanatomical terms.*** *However, Cajal described entorhinal cell islands in the human brain, and it is likely that Bielschowsky was describing them." (виділено нами — В. М.)*.

G. Simic та співавтори *(2005)* традиційно визнають історичний пріоритет опису горбків енторінальної кори за G. Retzius *(1896)*[1], наводячи термін, запропонований ним для цих утворів, — "*verrucae gyri hippocampi*". Цікаво, що автори співвідносять ці утвори з *"клубочками"* II-го шару енторінальної ділянки, вважаючи, що таке співставлення було засвідчено S. Ramón y Cajal *(1901–1902)*[2], C. von Economo та G. N. Koskinas *(1925)*[3], C. von Economo *(1927)*[4].

Нарешті, ще раз згадаємо, що сам В. Бец дуже своєрідно і влучно описав розглядувану тут горбистість аммонієвої звивини мозку відомого на той час пацієнта з ідіотією *(Мотея)* у праці 1882-го року, назвавши її *"зернами риб'ячої ікри, одне біля одного розташованими"*. Опис цей, таким чином, надано за 15 (!) років до G. Retzius *(1896)*. Таким чином, *В. Бецу* належить пріоритет не лише в описі енторінальних островів, тобто клубочків, а й горбків енторінальної кори, котрі виявилися їхнім макроскопічним відповідником.

Як уже неодноразово зазначалось, при зовнішньому огляді поверхні інтактної енторінальної кори між темними плямами, котрі відповідають видимим через тонкий поверхневий перший шар островам II-го шару, проглядається біла речовина, яка таким чином формує макроскопічну мережу, у зв'язку з чим і отримала назву білої сітчастої речовини, або "*substantia reticularis alba of Arnold*" *(R. Insausti, D. G. Amaral, 2012)*. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)* аргументовано стверджують, що така візуальна особливість поверхні парагіпокампальної звивини людини була вперше описана у 1851-му році *J. C. Arnold*[5] і в подальшому зафіксована на анатомічному рисунку мозку *C. B. Reichert* у книзі 1859-го року[6] *(див. рис. 54)*. Про цей феномен згадує В. Бец *(1882)*, не надаючи йому, однак, епонімічної назви[7]. Локалізація сітчастої речовини Арнольда спереду різко обмежена у місці з'єднання перірінальної кори і скроневої частини однорідної кори *(ізокортексу)*, ззаду — у місці переходу препідставки у потилично-скроневу частину однорідної кори *(G. W. van Hoesen та співавт., 2000)*. C. von Economo *(2009)* пов'язують білу сітчасту речовину з мієлінізованими волокнами латерального кореня нюхового шляху[8]. Визнаючи обмеженість даних щодо джерел волокон сітчастої речовини Арнольда, G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)* припускають, що хоча б частина з них є асоціативними волокнами від інших ділянок кори, котрі конвергують на нейронах енторінальної кори і препідставки[9]. Нарешті, між і лише між островами енторінальної кори людини перпендикулярно до її поверхні розташовані сателітні *(щодо островів)* артеріоли, котрі віддають у їх товщу щільну мережу капілярів *(Ibid.*[10]*)*. Це спостереження цілком

---

[1] Retzius G *(1896)* Das Menschenhirn Studien in der makroskopischen Morphologie *[Table 51, Fig. 5]*. Stockholm: Königliche Buchdruckerei P. A. Norstedt & Söner.

[2] Ramón y Cajal S *(1901–1902)* Sobre un ganglio especial de la corteza esfeno-occipital. Trab Lab Invest Biol Univ Madrid 1:189 –206.

[3] Von Economo C, Koskinas GN *(1925)* Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen, p 747. Wien: Springer *(цит. за: G. Simic та співавт., 2005)*. G. Simic та співавтори *(2005): "Small elevations with shallow grooves in between are present on the surface of these gyri. Retzius first observed these elevations and to describe them coined the term "verrucae gyri hippocampi" (Retzius, 1896). Ramón y Cajal (1901–1902), von Economo (1927) and von Economo and Koskinas (1925) showed that they are formed from groups ("glomeruli") of layer II neurons which cause an elevation on the cortical surface. These verrucae are a unique feature that define the entorhinal region macroscopically in humans, and allow for its delineation even with the unaided eye (Klingler, 1948; Braak, 1980; Braak and Braak, 1992; Heinsen та співавт., 1994; Insausti та співавт., 1995; Solodkin and Van Hoesen, 1996)"*.

[4] Von Economo C *(1927)* Zellaufbau der Grosshirnrinde des Menschen. Berlin: Springer *(цит. за: G. Simic та співавт., 2005)*.

[5] Arnold, J. C. 1851. Handbuch der Anatomie des Menschen, 2 Bd. Herder. Freiburg i. Br.

[6] Reichert, C. B. 1859. Der Bau des menschlichen Gehirns. Engelmann. Leipzig.

[7] *"Аммониева извилина этого мозга [йдеться про мозок Мотея, який страждав ідіотією — В. М.] представляет весьма сильно развитое substantia reticularis alba, которое, особенно на нижней части извилины, представляет вид зерен рыбьей икры, друг возле друга расположенных".* Джерело цитати — див. виноску 3 на с. 118 цього тому.

[8] "*Upon the macroscopic inspection of fresh brain tissue, the surface of this cortex appears whitish instead of grayish and has a peculiar honeycomb pattern, owing to the penetration of the superficial zone of layer I by numerous myelinated fibers deriving from the olfactory tract (radix lateralis). That reticular pattern ensues from gray matter islets being interspersed amidst this myelinated fiber network (the substantia reticulataof Arnold [1851])*".

[9] "*Another conspicuous feature of the parahippocampal gyrus in both the fixed and the unfixed brain is its unusually white and shiny appearance (figs. 2 and 3). This was first described by Arnold[3] in 1851, and its matrix-like organization was illustrated by Reichert[53] in 1859 (fig. 4). It is a prominent feature in myelin-stained crosssections of the parahippocampal gyrus that ends abruptly at the junction of the perirhinal cortex with the temporal isocortex anteriorly, and at the junction of the presubiculum with the occipitotemporal isocortices posteriorly. Intermeshed and reticulated axons literally pack layer I and the superficial parts of layer II, contributing to the white appearance. Appropriately, this feature is named the reticular substance of Arnold. In general, it is most conspicuous posteriorly and medially where there is a dense myelin-stained axon plexus filling the superficial layers of the presubiculum. However, it is seen anteriorly in the entorhinal cortex as well, where the plexus surrounds the nests of layer II neurons that form the verrucae (Fig. 5A and 5B). Little has been learned about this unusual parahippocampal plexus in the century and a half since Arnold's description, but it is likely that it is formed, at least in part, by the massive convergence of cortical association axons to the entorhinal and presubicular cortices from other parts of the cortical mantle[20,39,65,72,73]. Overlapping axons from diverse sources and axonal branching patterns may account for its intermeshed and reticular appearance*".

[10] "*Note also the satellite arterioles that position themselves in the surrounding fibers. These never penetrate a cell island, but give rise to a dense meshwork of capillaries that invade the cell island." (виділено нами — В. М.).*

і повністю відповідає картині, яку ми неодноразово спостерігали, переглядаючи препарати енторінальної кори, виготовлені В. Бецом.

клубочки і модулі

R. K. Naumann та співавтори *(2018),* у контексті думок, висловлюваних раніше *(A. Solodkin, G. W. van Hoesen, 1996),* вважають енторінальні острови чи не першим в історичному плані свідченням модулярної організації кори головного мозку людини. Однак історичний ряд особистостей під цим кутом зору в уявленні R. K. Naumann та співавторів *(2018)* включає F. Arnold *(1838)*[1], G. Retzius *(1896)* і J. Klingler *(1948)*[2]. Очевидно, що автори не вповні коректно використовують макроскопічні дані F. Arnold *(1838)* та G. Retzius *(1896)* у якості ранніх аргументів на користь модульної організації кори головного мозку, адже ця сучасна концепція ґрунтується цілком і виключно на цитоархітектонічних, а у значній кількості випадків[3] — імуногістохімічних і/або електрофізіологічних[4] спостереженнях; свідчення F. Arnold *(1838)* і G. Retzius *(1896)* з точки зору їхнього впливу на становлення концепції модульної організації кори слід вважати випадковими і ретроспективно реактуалізованими, але не провіденціальними. Натомість спостереження В. Беца стосовно особливостей організації поверхневого шару енторінальної кори разом з іншими прикладами модульної організації різнорідної й однорідної кори, наведеними ним у тій же роботі, — дендритними пучками, гніздами гігантських пірамід і скупченнями гангліонарних клітин нюхового горбка — вповні слід вважати піонерськими цитоархітектонічними свідченнями модульної організації головного мозку людини. І це аж ніяк не легковажне твердження.

Перші систематичні гістохімічні дослідження енторінальної кори *(наприклад, людини — A. Solodkin, G. W. Van Hoesen, 1996)* пов'язували її модулярну структуру саме з наявністю островів II-го шару. Лише подальші дослідження виявили у тому самому шарі МЕК/пМЕК інші кластери — пірамідних кальбіндинпозитивних нейронів, котрі, як відомо, отримали назву *"клаптиків"*[5]. У сучасній літературі терміном *"енторінальні острови"* називають скупчення нейронів II-го шару ЛЕК/аЛЕК, котрі містять переважно зірчасті *(а не пірамідні)* нейрони і у людини відповідають горбкам гіпокампа *(R. K. Naumann та співавт., 2016*[6]*; R. K. Naumann та співавт., 2018*[7]*).*

У нижчих ссавців візуалізація клаптиків при огляді нефіксованого матеріалу чи при оглядовій мікроскопії з традиційним забарвленням за Нісслем неможлива через гомогенність II-го шару МЕК[8], натомість виразна

---

[1] Arnold F. Tabulae Anatomicae: Icones cerebri et medullae spinalis: decem tabulae elaboratae et totidem adumbratae. Zürich: Orell Füssli, 1838, vol. 1; Klingler J. Die makroskopische Anatomie der Ammonsformation: Denkschriften der schweizerischen naturforschenden Gesellschaft. Zürich: Fretz, 1948, vol. 78; Retzius G. Das Menschenhirn. Stockholm: Norstedt, 1896.

[2] "*Because of the large size of the cellular clusters in the entorhinal cortex and the prominent surrounding feltwork of myelinated fibers, entorhinal modules were probably the first type of modular structure described in the human brain (Arnold 1838; Klingler 1948; Retzius 1896)*".

[3] Наприклад, у випадку клаптиків енторінальної кори.

[4] Наприклад, стосовно модульного розташування популяції клітин решітки у II-му шарі МЕК *(R. K. Naumann та співавт., 2016 з посиланням на: C. Barry та співавт., 2007; H. Stensola та співавт., 2012; J. G. Heys та співавт., 2014)* чи колонок ізокортексу *(V. B. Mountcastle, 1957, 1978, 1997) [Mountcastle VB. 1978. An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. In: Edelman GM, Mountcastle VB, editors. The mindful brain. Cambridge, MA: MIT Press. p 7–50. Цит. за: V. B. Mountcastle 1997],* первинної зорової кори *(D. H. Hubel, T. N. Wiesel, 1963)* та первинної слухової кори *(M. Abeles та M. H. Goldstein Jr., 1970)*.

[5] Англ. — *patches*; S. Ray та співавт., 2014; R. K. Naumann та співавт., 2018, 2016 -й повсюдно. Як уже зазначалося, назва, ймовірно, відображає їхню схожість при імуногістохімічному забарвленні тангенційного зрізу на клаптики кількаразово подертого навпіл листа паперу.

[6] *Fig. 8 A*, у цій ділянці, котра на зазначеній світлині праворуч, нейрофіламент-Н-позитивні острови зливаються у менш-більш суцільний шар. У цьому контексті відмітимо важливе зауваження A. Solodkin та G. W. Van Hoesen *(1996),* зроблене ще до введення у науковий обіг терміна *"клаптики"* МЕК/пМЕК, котре передчуває семантичну близькість термінів *"клаптик"* і *"клубочок"* енторінальної кори: *"The basic feature of the modules is a clustering of the neurons that form layer II of the entorhinal cortex. Some are irregular, but for the most part, they form* ***concentric patches that create the impression of glomeruli,*** *a characteristic seen in both human and monkey (Lorente de No, 1933; Amaral et al., 1987; Amaral and Insausti, 1990; Hevner and Wong-Riley, 1992)." (виділено нами — В. М.)*.

[7] R. K. Naumann та співавтори *(2018),* проаналізувавши більшість джерел щодо цитоархітектоніки і функції енторінальної кори ссавців, вважають, що агрегати дрібних кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів МЕК слід, скоріш за все, називати терміном *"клаптики",* ніж *"острови",* оскільки останні *(будучи вперше описані саме в енторінальній корі людини — В. М.)* є елементами ЛЕК/аЛЕК і практично не виявляються у пМЕК людини. R. K. Naumann та співавтори *(2018): "It appears that spatial processing circuits are highly conserved in layer 2 of the mammalian entorhinal cortex and consist of pyramidal cell patches superimposed on scattered stellate cells. On the basis of these similarities, we think the pyramidal cell aggregates in the rodent MEC should best be referred to as "patches" (Ray та співавт. 2014) rather than as "islands" (Kitamura та співавт. 2014), because cell islands are structures characteristic of the human anterolateral (and not the posteromedial) entorhinal subfield (Witter та співавт. 2017 b)"*.

[8] Навіть у собаки II шар МЕК — просторово гомогенний і не формує світлооптичних кластерів; A. Woźnicka та співавтори *(2006): "In contrast to the LIE, the cells of layer II are not organized into islands (Figs. 3B, 4B, and 7B)."* R. Insausti та D. G. Amaral *(2012): "Interestingly, the cytochrome oxidase pattern loses the patchy appearance at the caudal limit of the entorhinal cortex. ... Although there are no reported studies of the ultra-*

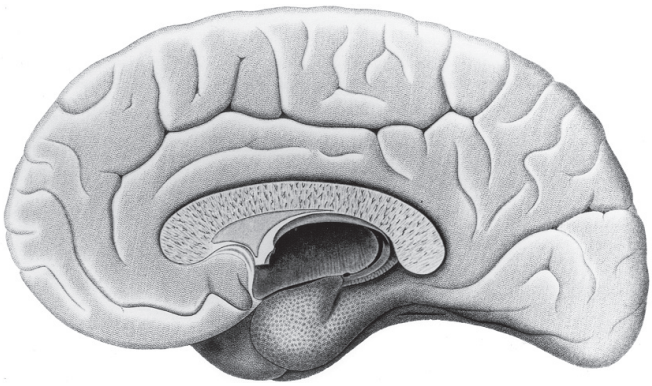


Рис. 54. Згідно із вказівками G. W. van Hoesen та співавторів *(2000)*, це ілюстрація із книги C. B. Reichert *(1859)*[1]. На ній сітчаста речовина Арнольда зображена у *"леопардовий спосіб"*. Зверніть увагу на її поширення по парагіпокампальній звивині, найімовірніше, незрілого мозку людини, за межі енторінальної кори[2].

[1] Reichert, C.B. 1859. Der Bau des menschlichen Gehirns. Engelmann. Leipzig.

[2] Ця обставина очевидна. Ось що пишуть у підписі до цієї ілюстрації G. W. van Hoesen та співавтори *(2000): "Reichert's[53] depiction of the medial surface of the human brain from his classic embryological study. Note the texturing he used on the parahippocampal gyrus and uncus. He refers to Arnold's reticular substance in his text but uses the general term "matrix" in the legend for this figure. In this sense,* ***it is difficult to know exactly what he was illustrating, but it could have been a combination of the reticular white appearance of the parahippocampal gyrus, the verrucae of the entorhinal cortex, and possibly, even the mosaic-like pigmentation seen occasionally in the cortex of the ventromedial temporal area."*** *(виділено нами — В. М.).*

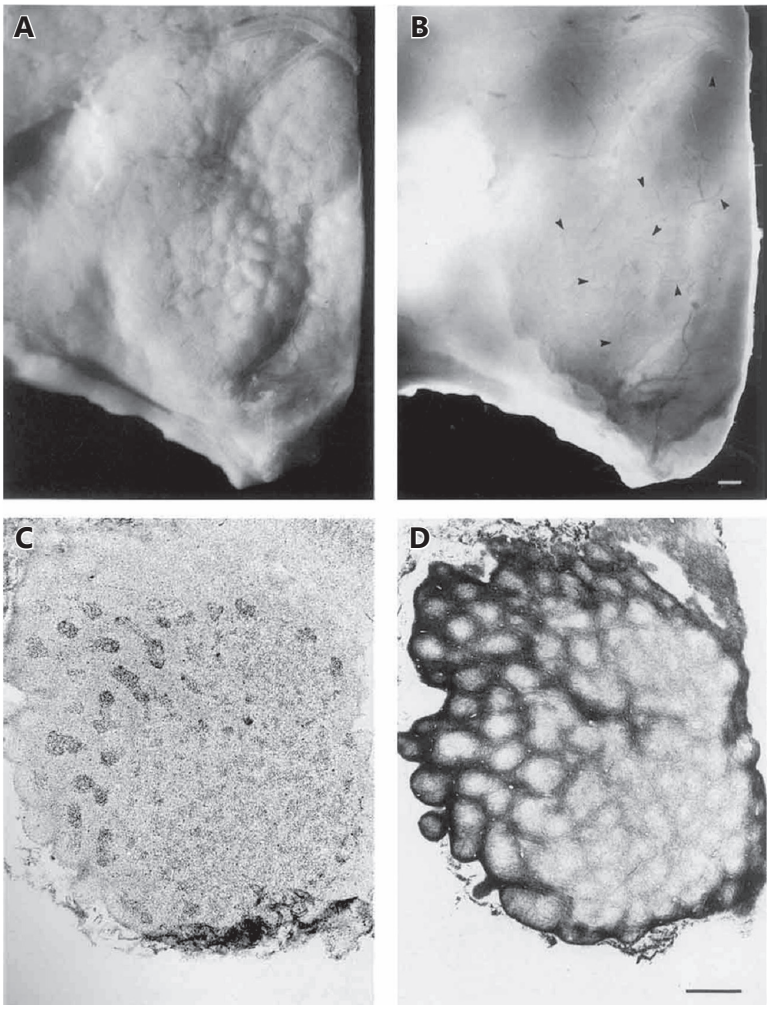


Рис. 55. Енторінальна кора людини. Вигляд первинно фіксованої й дещо *"розпластаної"* енторінальної ділянки (**A, B**) та її тангенційні зрізи, забарвлені тіоніном за Нісслем (**C**) і нітратом срібла для візуалізації мієлінових волокон[1] (**D**). Масштабна смужка — 1 мм. A. Solodkin та G. W. van Hoesen *(1996)*. На цих препаратах очевидна влучність образного описання В. Бецом горбистості енторінальної кори як *"зерен риб'ячої ікри, одне біля одного розташованих"*

[1] Протокол забарвлення, відтворений авторами, запропоновано F. Gallyas *(1979):* Gallyas, F. *(1979)* Silver staining of myelin by means of physical development. Ieurol. Kes. 1203–209.

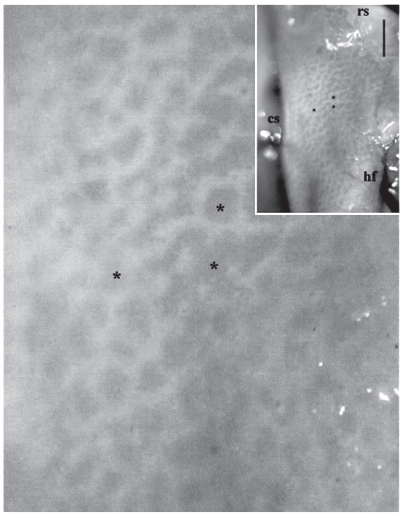


Рис. 56. Енторінальні острови і біла сітчаста речовина Арнольда навколо них на нефіксованому препараті мозку 72-річної людини. Автори, демонструючи цей тангенційний зріз, називають видимі ad oculus темні плями *"клаптиками островів клітин II-го шару" — "patches of layer II cell islands"*. Масштабна смужка — 5 мм. R. Insausti і D. G. Amaral *(2012)*. Умовні позначення не розкрито.

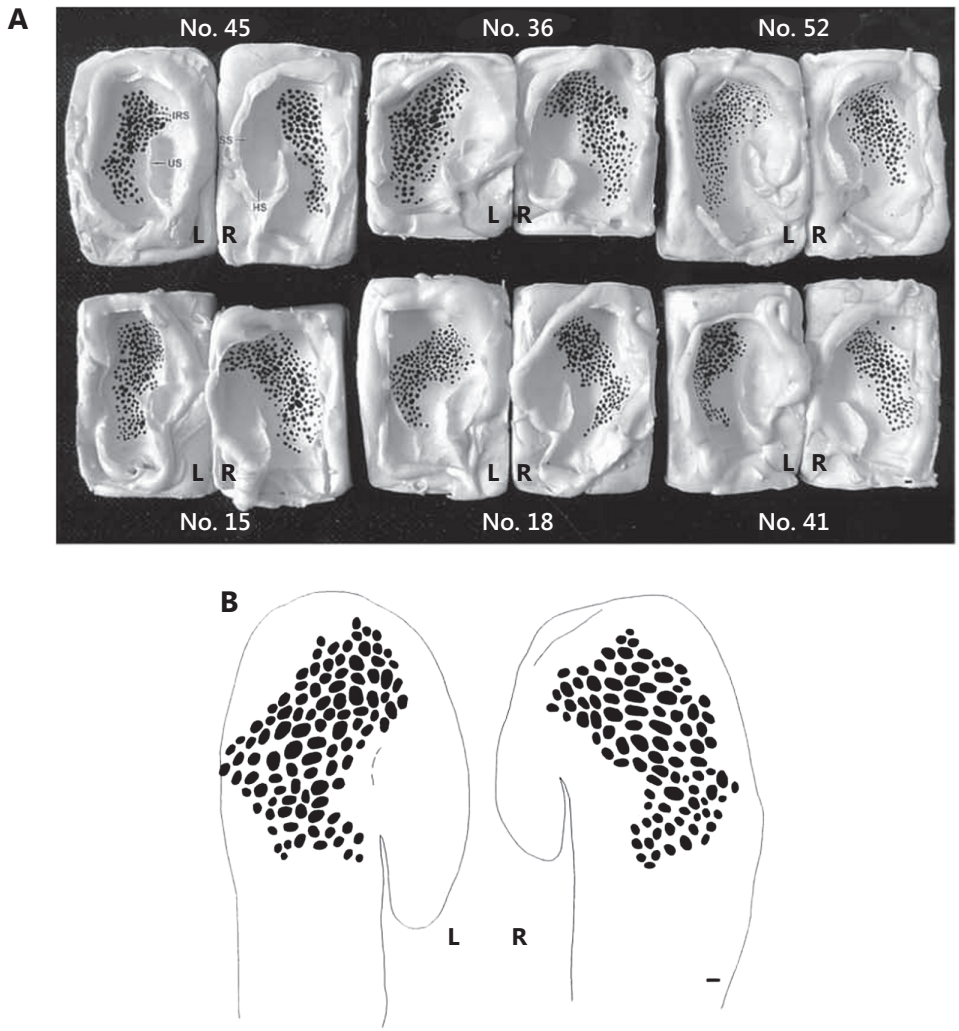


Рис. 57. Розпластані силіконові відбитки енторінальної кори людини з вказаним розподілом горбків і варіант їх схематичного відтворення. Масштабна смужка — 1 мм. G. Simic та співавтори *(2005)*

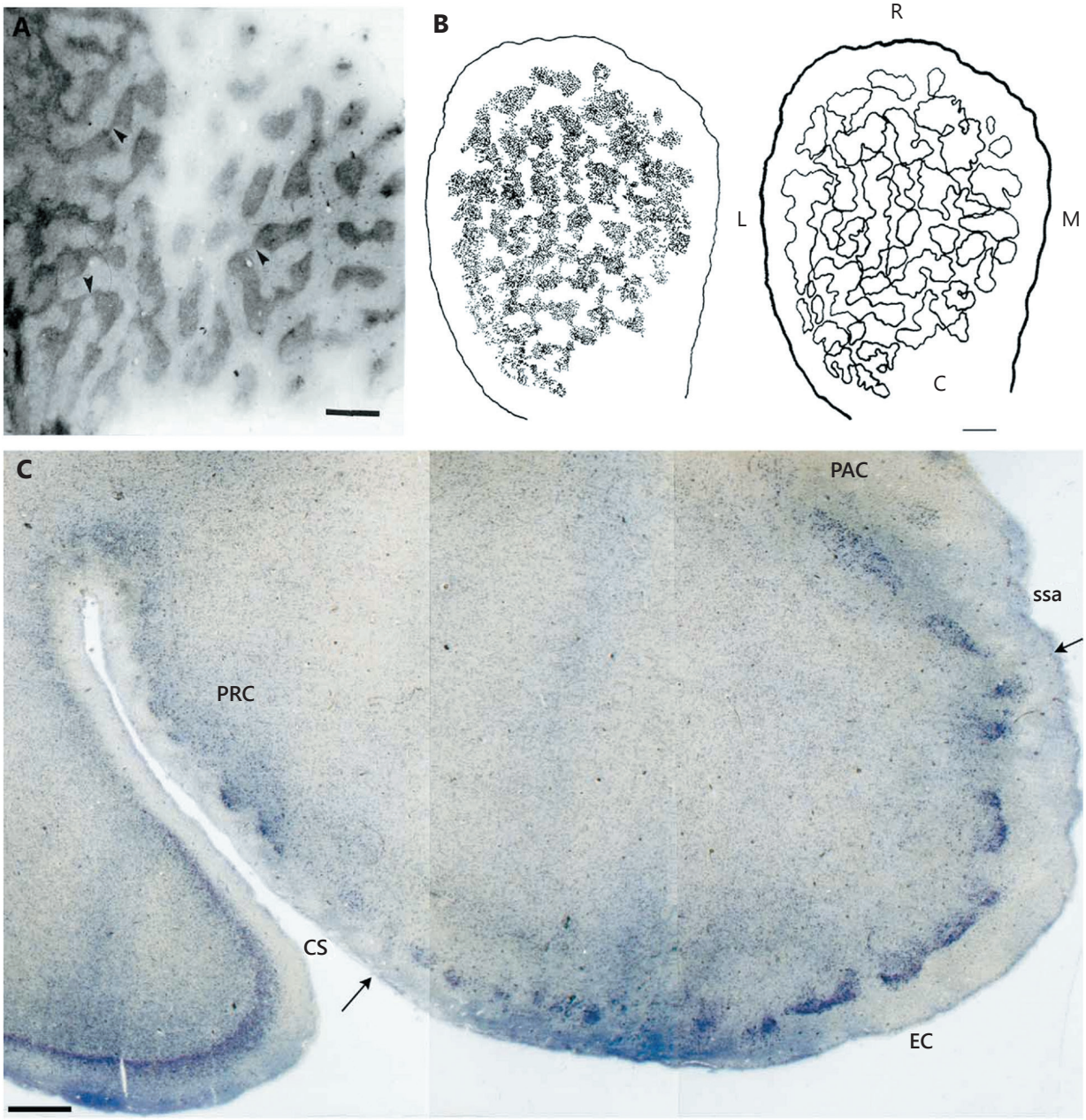


Рис. 58. Острови енторінальної кори людини у складі горбків на тангенційному (**A**, *забарвлення за Нісслем)* та поперечному зрізах *(C, ймовірно, забарвлення крезиловим фіолетовим)*. Реконструкція островів (ліворуч) і їхніх контурів *(праворуч)* на тангенційному зрізі. Деякі смужки островів поєднані; деякі частини смужок не видно через глибше залягання; глибину можна оцінити, виходячи з поперечного зрізу, наведеного внизу. Масштабна смужка — 1 мм (**A, B**) і 2 мм (**C**). G. Simic та співавтори *(2005)*. Умовні позначення: A — amygdala; C — rostral level; cs — collateral sulcus; D — intermediate level; E — caudal level; FD — fascia dentata; H — hippocampus; hf — hippocampal fissure; PAC — periamygdaloid cortex; PRC — perirhinal cortex; ssa — sulcus semianularis; U — uncus; V — ventricle

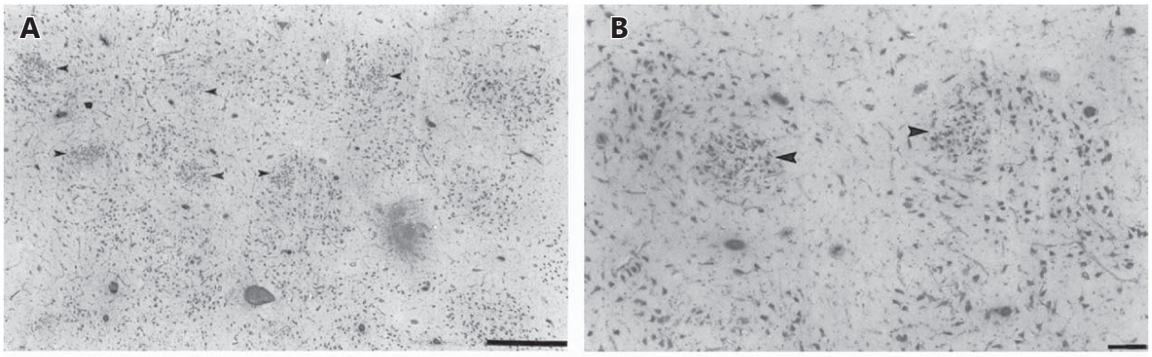


Рис. 59. Острови ентoрінальної кори людини у складі горбків на тангенційному зрізі при забарвленні крезилом фіолетовим. Масштабна смужка — 500 мкм (**A**) і 100 мкм (**B**). G. Simic та співавтор*и (2005)*

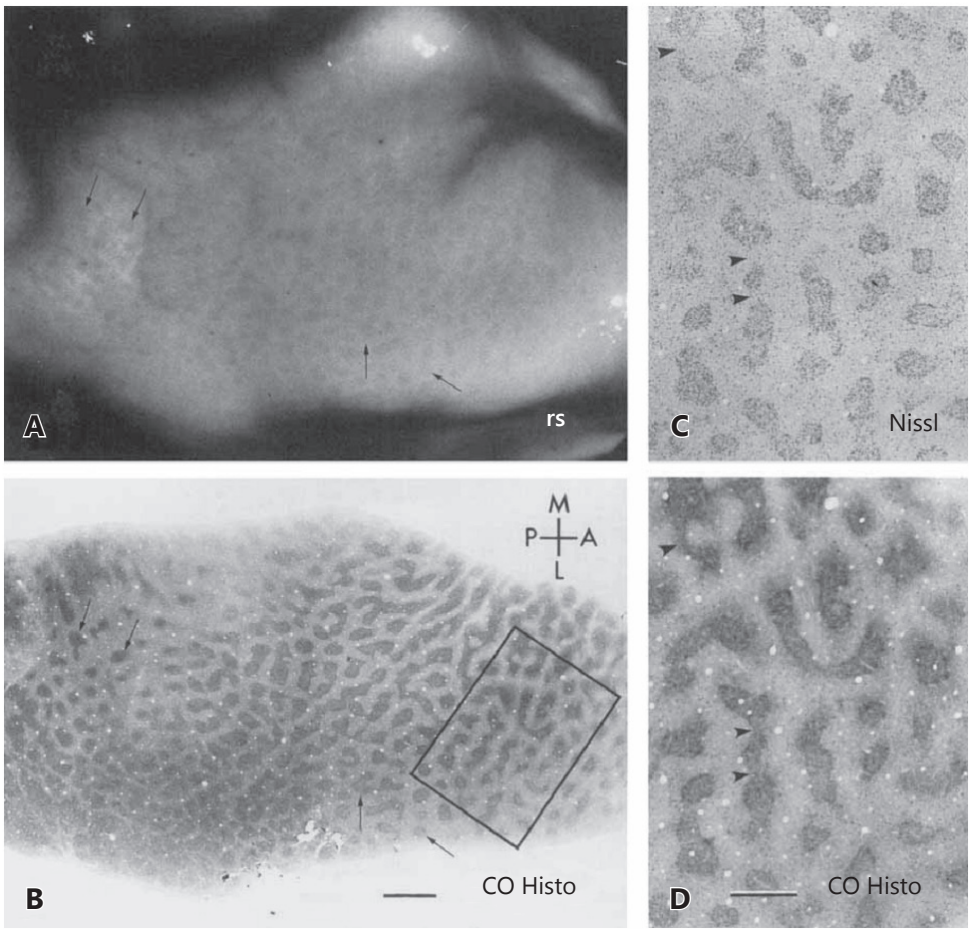


Рис. 60. Парагіпокампальна звивина людини, ентoрінальна ділянка. Нефіксований матеріал — **A**; тангенційний зріз, забарвлений за Ніcслем — **C**. Видно, що практично вся[1] площа ентoрінальної кори містить темні плями — клітинні кластери[2], котрі автори співвідносять і ототожнюють з острівцями активності цитохромоксидази, чим підкреслюють нейрональну природу їх вмісту[3]. R. F. Hevner і M. T. T. Wong-Riley, *(1992)*

[1] Автори спеціально означують у підрисунковому підписі, що на *Fig. 3 A* наведено необітнутий *(uncut)* зразок ентoрінальної кори людини.

[2] '*"Dark spots" on the surface of the unstained and* uncut *human parahippocampal gyrus*'.

[3] "*Individual dark spots on the cortical surface (arrows in A) have the same size, shape, and position as darkly CO-reactive islands in layers I-II (arrows in B), indicating that the dark spots represent the CO islands or the closely associated neuron clusters*."

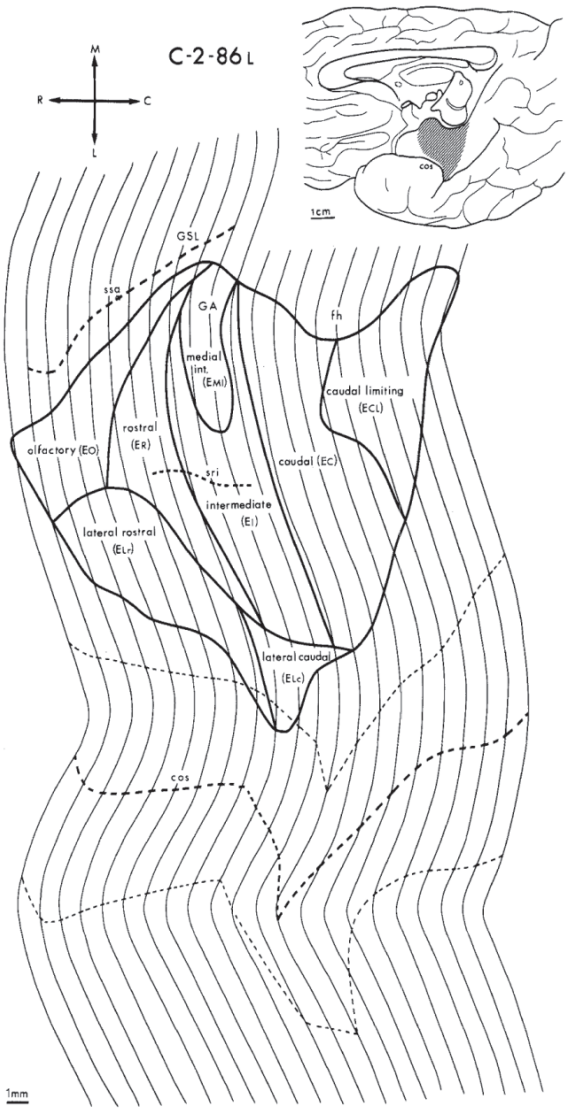


Рис. 61. Енторінальні острови при тангенційному розгляді не круглі, як нам здається, а володіють різною геометрією, часто видовжені або впорядковані смугоподібно, вздовж позначених тут умовних ліній. Вони вкривають практично всю площу енторінальної кори людини. R. Insausti та співавтори *(1995)*

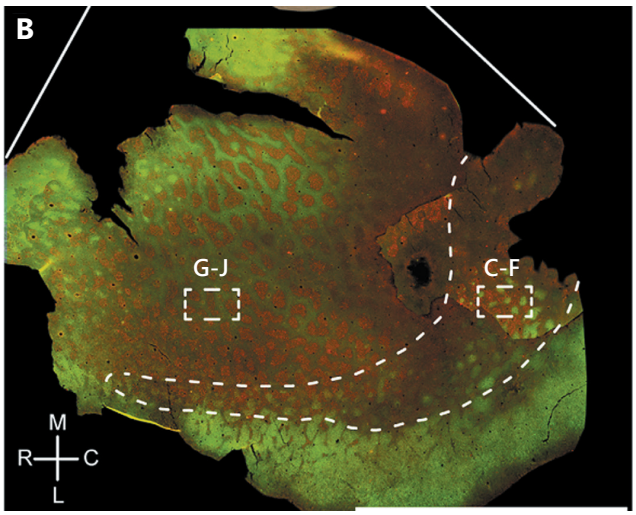
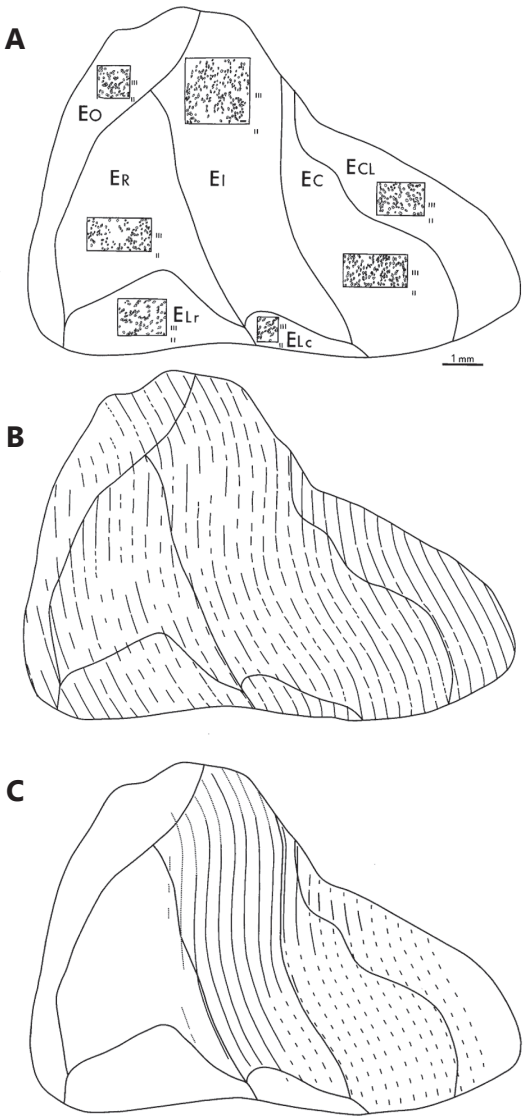


Рис. 62. Вдруге наводимо мікрофото енторінальної кори людини з праці R. K. Naumann та співавторів *(2016)*. Кальбіндинпозитивні клаптики — зелені, зосереджені у тонкій каудальній частині, нейрофіламент-Н-позитивні коричнюваті острови — наявні у всій середній і ростральній частині



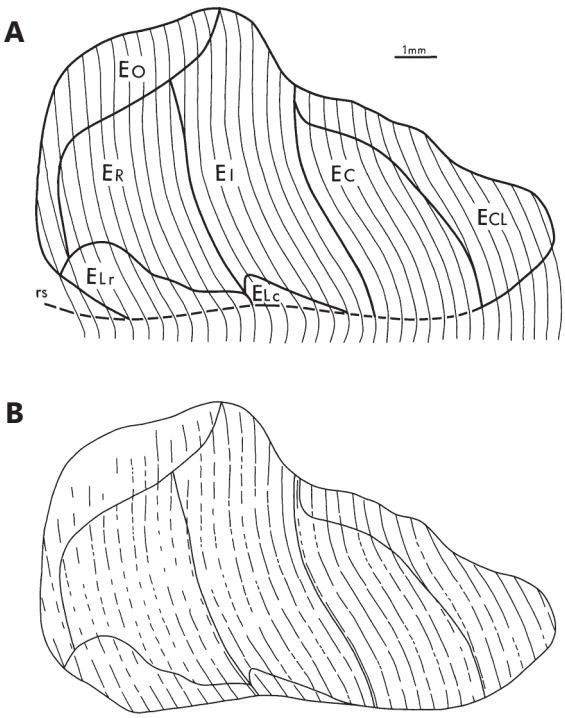


Рис. 63. Острови вкривають практично всю площу ентorінальної кори мавпи і впорядковані смугоподібно. D. G. Amaral та співавтори *(1987)*

острівна кластеризація при оглядових нейроспецифічних забарвленнях характерна лише для ЛЕК[1]. Світлооптичні ж дослідження ентorінальної кори людини *(R. Insausti та співавт., 1995)* та мавпи *(D. G. Amaral та співавт., 1987)* виявляють кластерну організацію в усіх її частинах[2].

structure of layer II neurons in the human entorhinal cortex, the study by Goldenberg та співавт. (1995) in the rhesus monkey shows differences along the rostrocaudal extent of the entorhinal cortex. ***Rostrally, neurons are grouped in clusters with frequent appositions of their somata. These appositions were absent at intemediate and caudal levels.*** *In contrast, axosomatic synapses and the presence of myelinated fibers increase at progressively more caudal levels in the entorhinal cortex. Usually, there is an acellular gap between layer II and the broad layer of medium-sized pyramidal cells that populate layer III. This gap increases at more posterior levels of the entorhinal cortex so that, in myelin-stained preparations, the layer II cell islands are conspicuous negative images outlined by the dense fiber labeling in layer I and in the space between layers II and III." (виділено нами — В. М.).*

[1] Ось що пишуть стосовно цієї проблеми M. P. Witter та E. I. Moser *(2006, посилаючись на Witter, M. P. та співавт. (1989)* Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. Prog. Neurobiol.33,161–253; Stephan, H. *(1975)* Allocortex. Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen *(Vols 4–9) (Bargman, W., ed.), SpringerVerlag): "Dendritic and axonal bundling contributes to modularity because, when perforating through layer II, the bundles give this layer a patchy or island-like appearance. The cell islands are clearly distinguishable,* ***although they are more conspicuous in primates than in rodents*** *[47, 48]. ... Terminals of inputs to the lateral entorhinal cortex from the perirhinal cortex, amygdala and dopaminergic cells of the ventral tegmental area of the mesencephalon show a tendency to cluster in relation to the cell islands in layer II (Figure 3) [42, 62–64], similar to what has been described for presubicular projections to medial entorhinal cortex [50, 51]." (виділено нами — В. М.).*

[2] Нюхове підполе — "*The entorhinal layer II replaces the irregular clumps [грудочки] that characterize the perirhinal cortex.*"; латеральне ро-

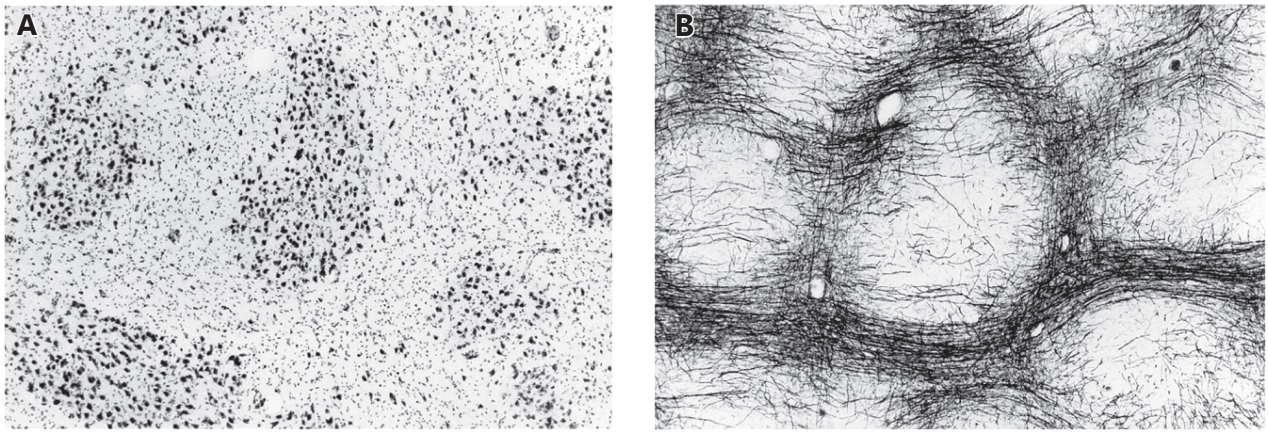
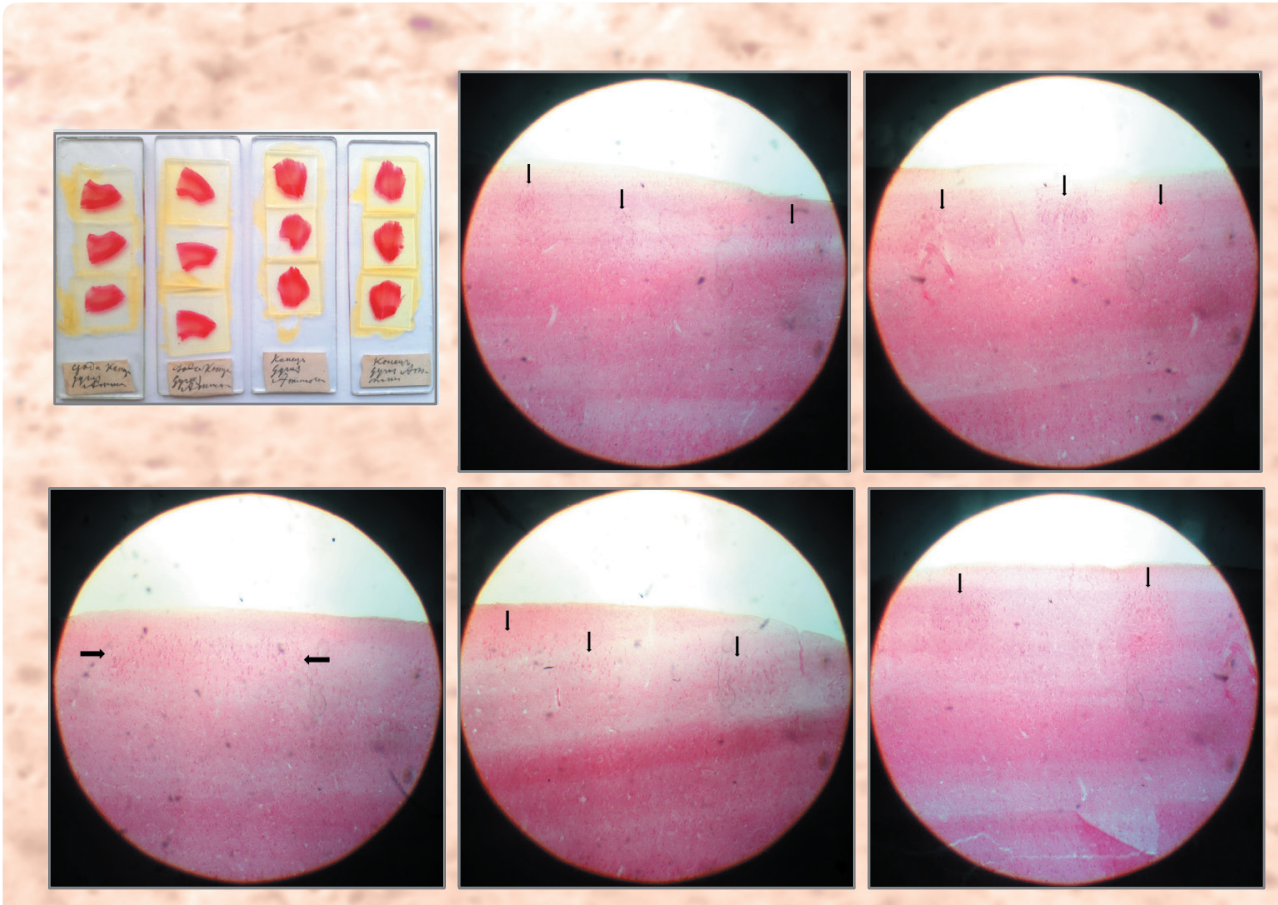
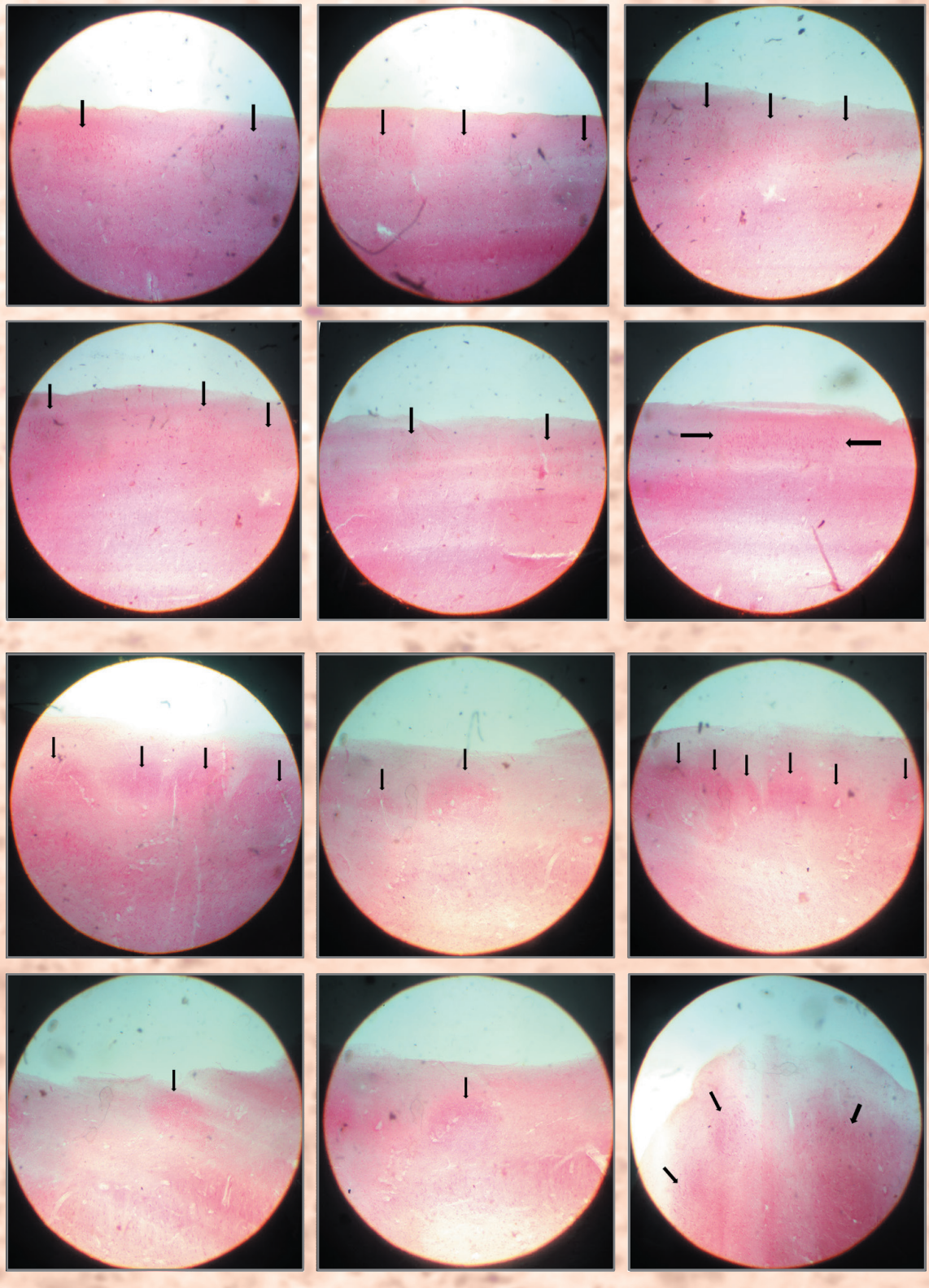


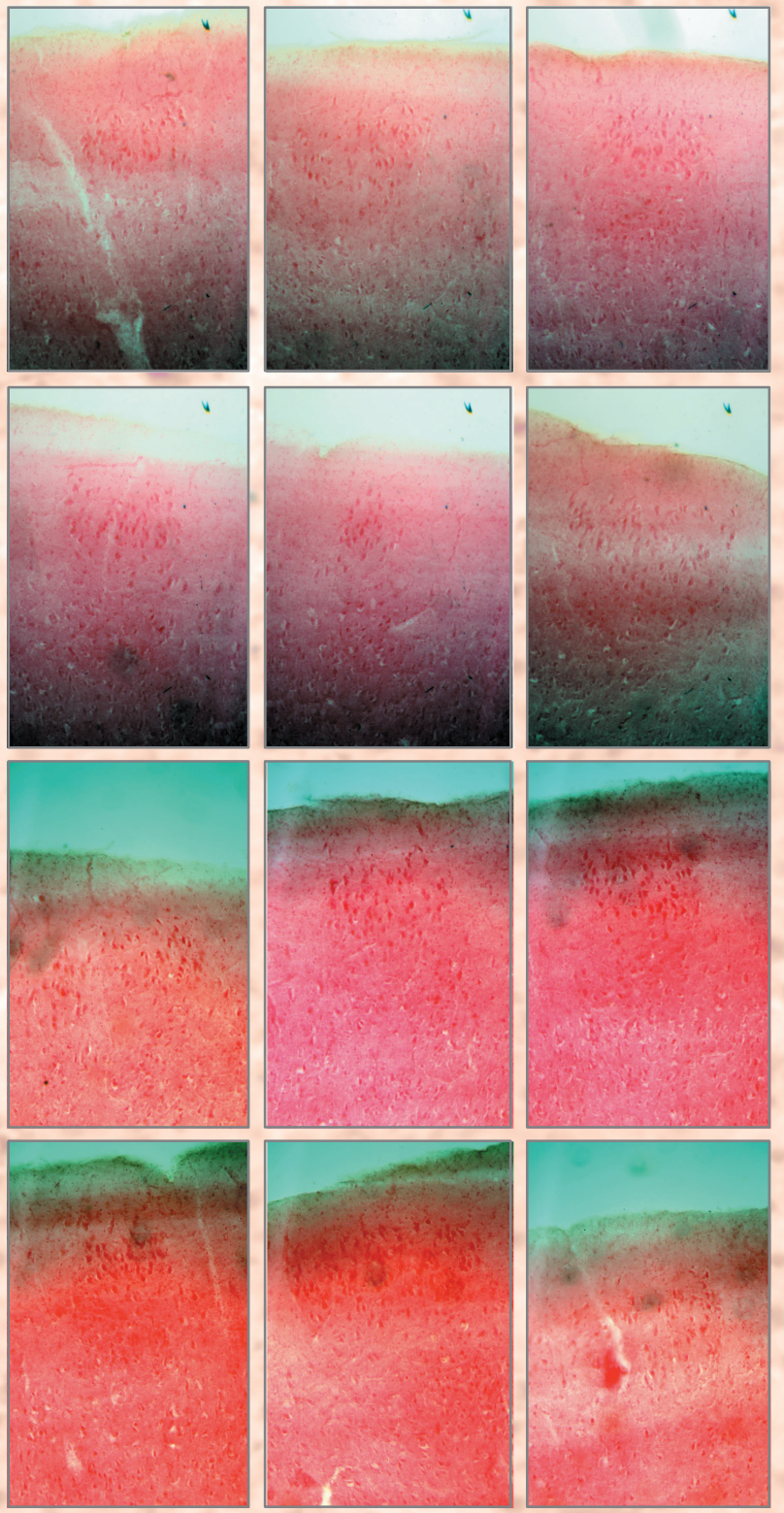
Рис. 64. Острови на тангенційному зрізі ентoрінальної кори людини, забарвленому крезилом фіолетовим (**A**). Хід аксонів поміж островами ентoрінальної кори поряд з ділянкою, візуалізованою вище (**B**). Аксони забарвлено методом імпрегнації сріблом за F. Gallyas. G. W. van Hoesen та співавтори *(2000)*



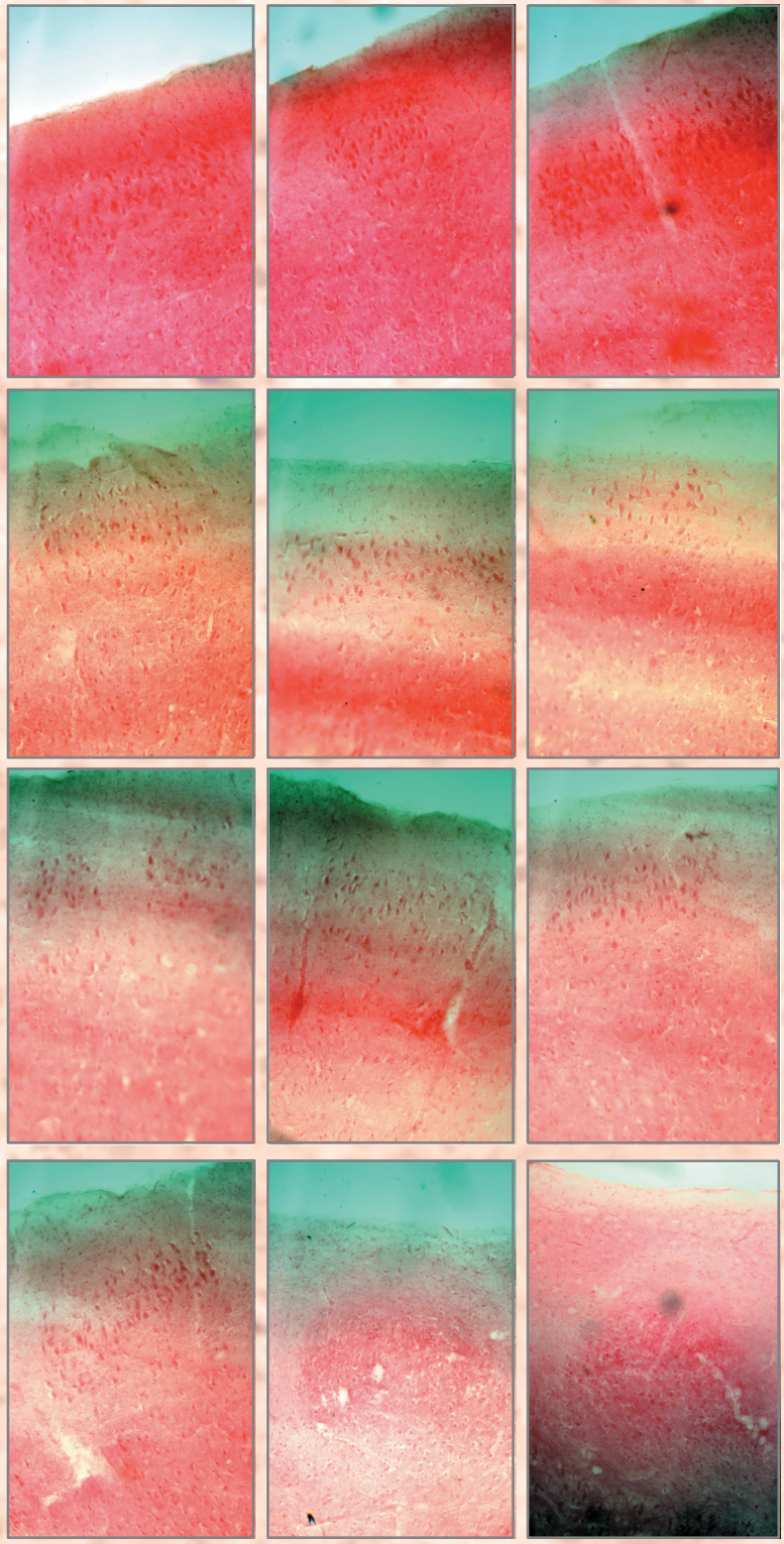
Острови, або клубочки ентoрінальної кори на препаратах В. Беца *(вказано стрілками)*



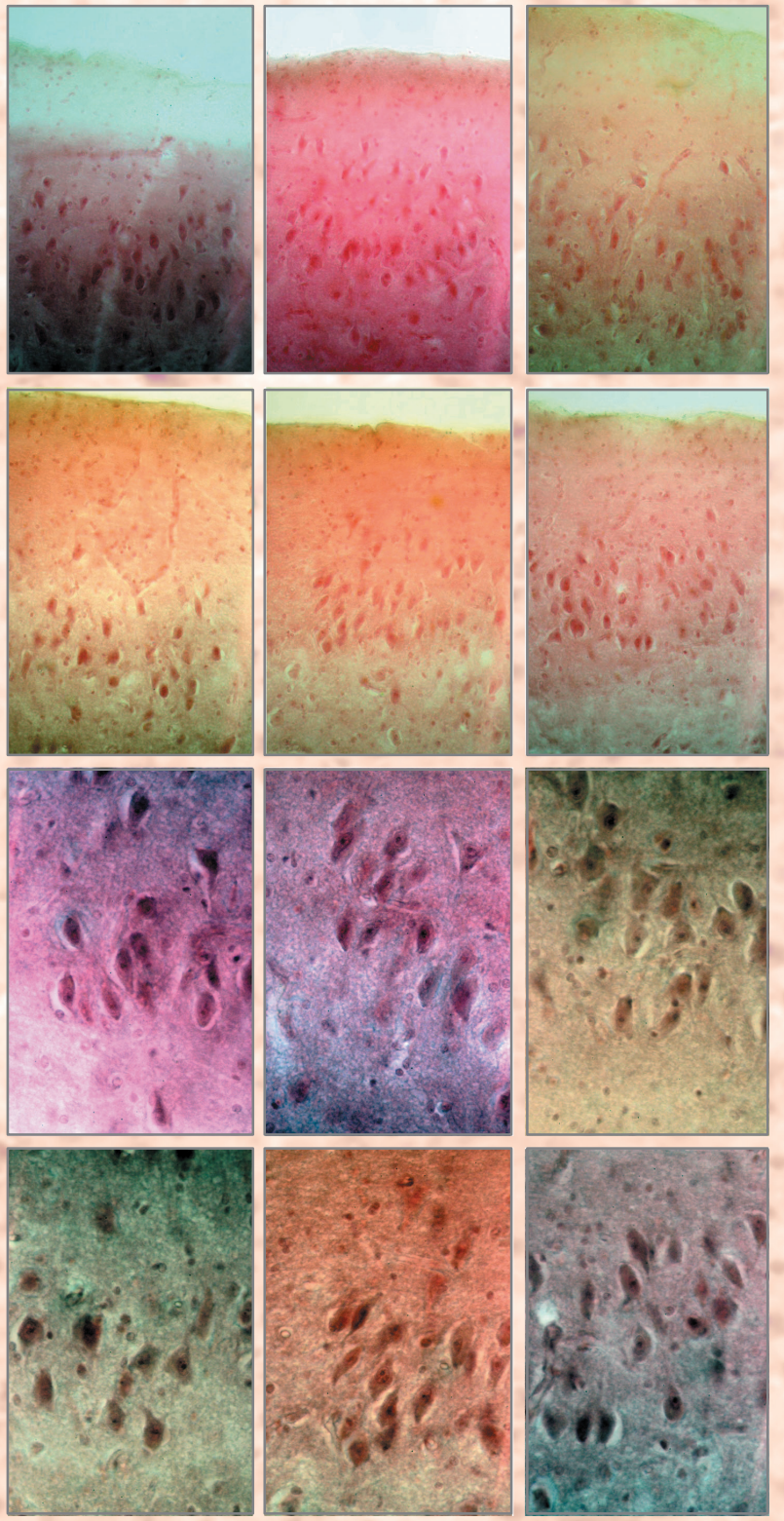
Острови, або клубочки ентoрінальної кори на препаратах В. Беца *(продовження)*



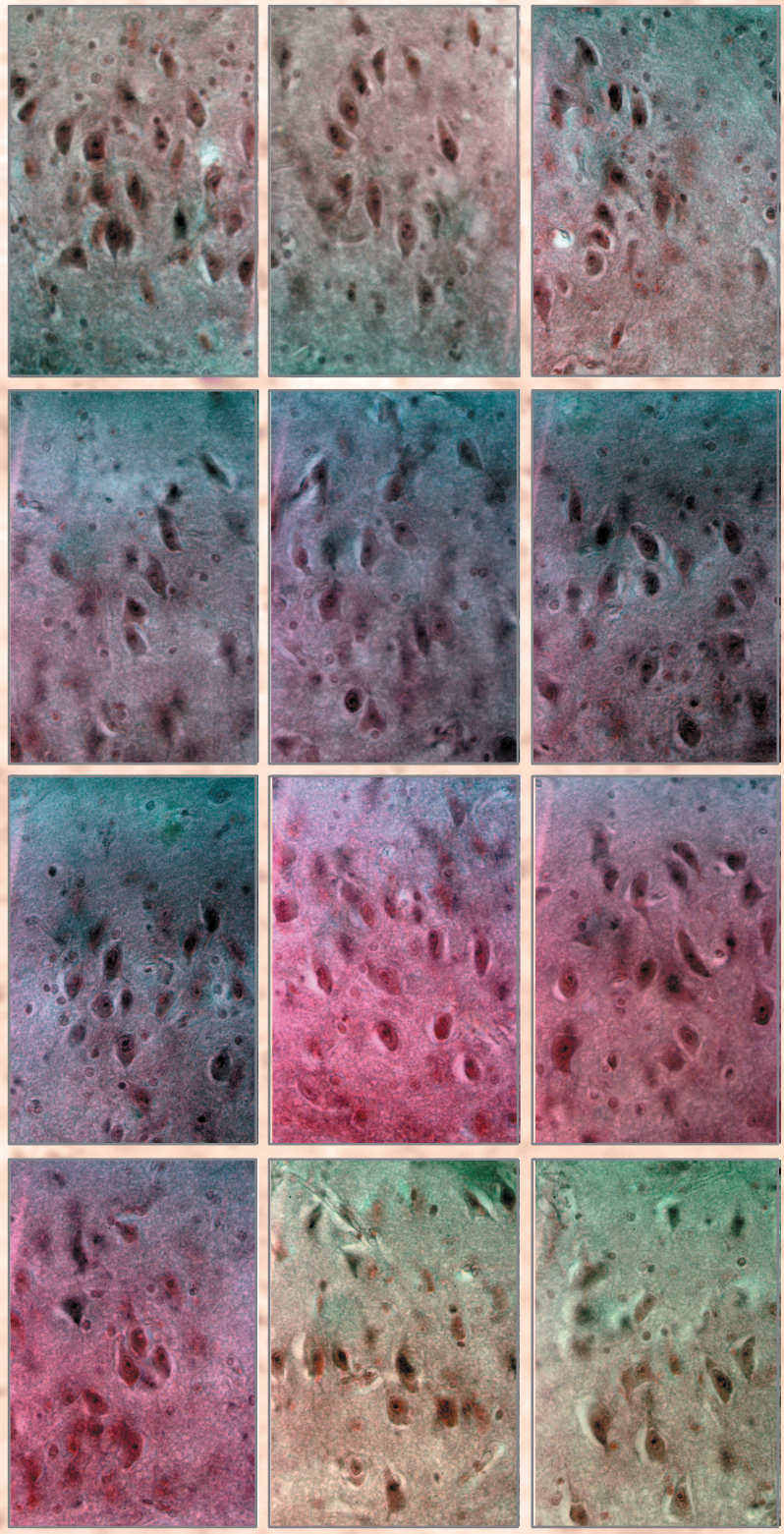
Острови, або клубочки ентoрінальної кори на препаратах В. Беца *(продовження)*



Острови, або клубочки ентoрінальної кори на препаратах В. Беца *(продовження)*



Острови, або клубочки ентoрінальної кори на препаратах В. Беца *(продовження)*



Острови, або клубочки ентoрінальної кори на препаратах В. Беца *(продовження)*

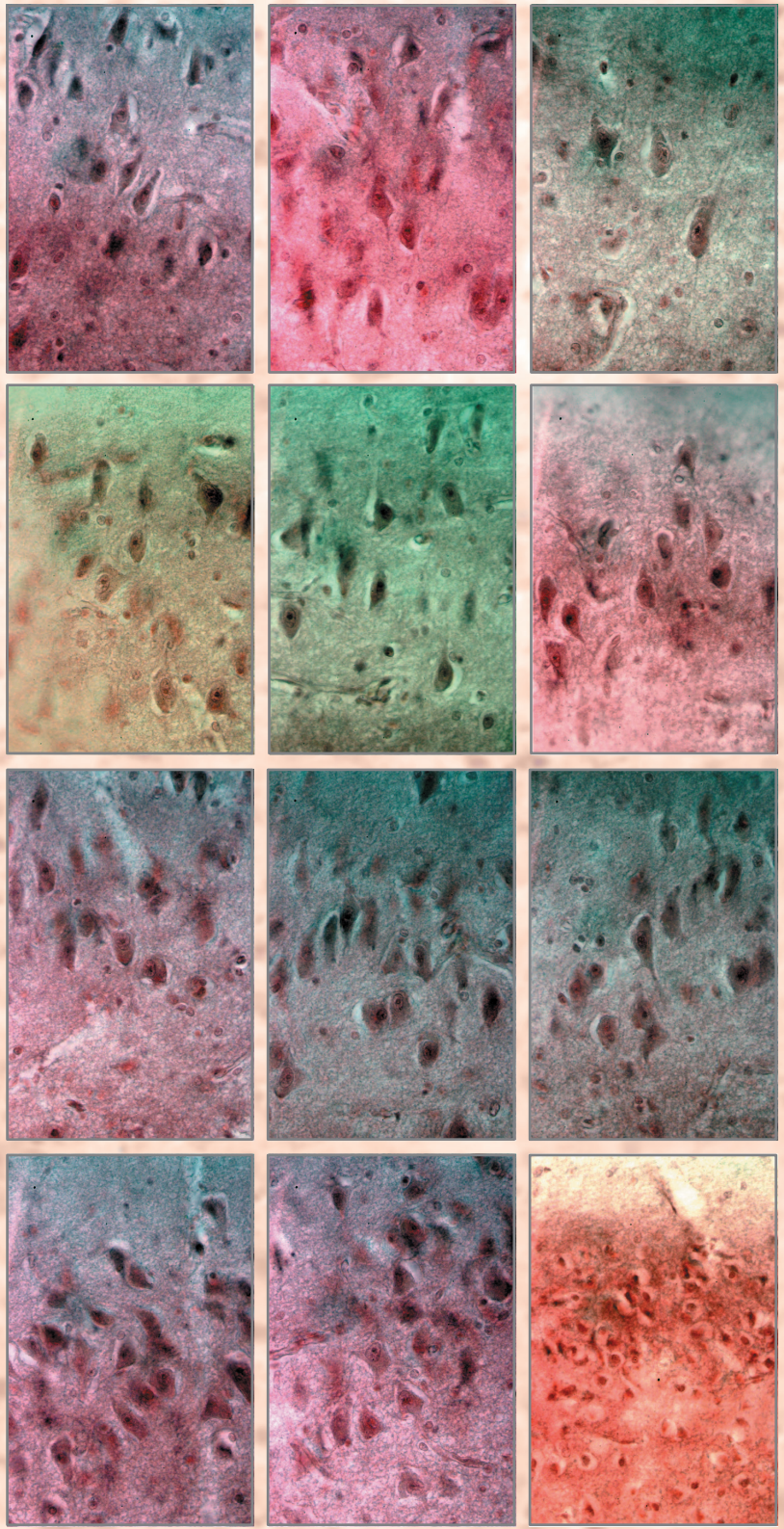
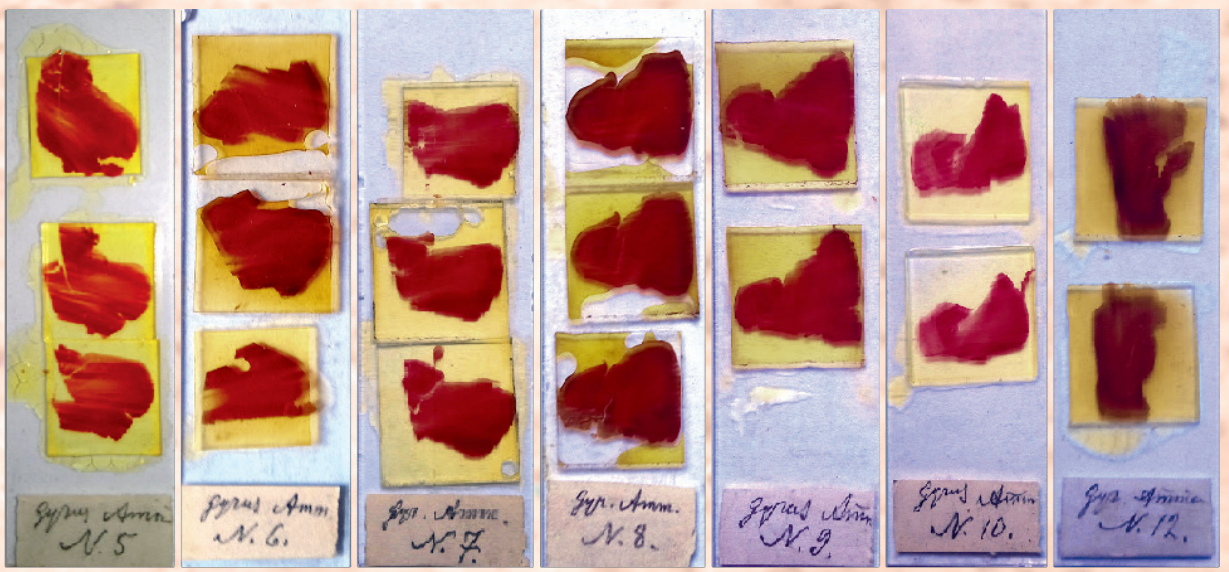
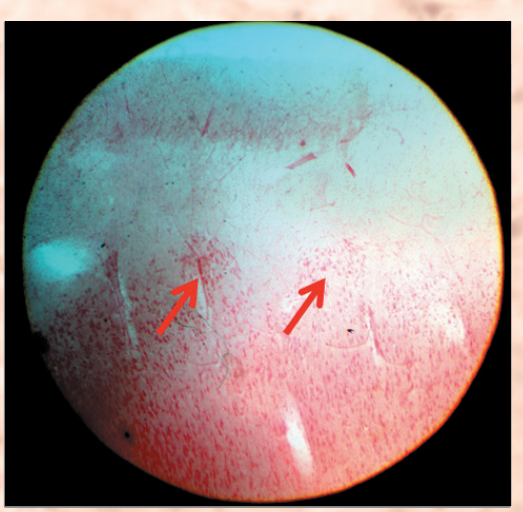


Рис. 65. Без жодного сумніву, саме ці структури, котрі так чітко видно на вперше представлених широкому загалу препаратах В. Беца, були описані ним як *"glomerula corticalia"*. Зверніть увагу на власноручні надписи В. Беца: на двох препаратах, що ліворуч — *"сзади Конца gyrus Ammo*[illegible]на двох препаратах, котрі праворуч — *"Конецъ gyrus Amm*[illegible]; закінчення слова *"Am*[illegible] — нерозбірливе.

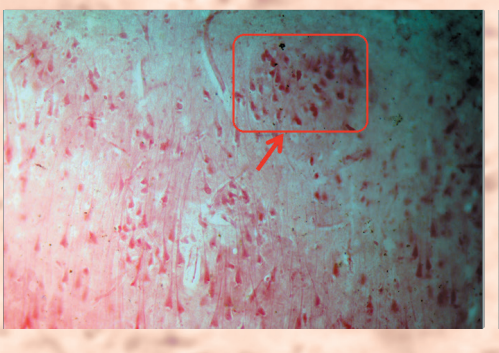
Ці надписи точно відповідають інформації із цитованої вище статті В. Беца, де вперше описано острови енторінальної кори, або *glomerula corticalia*. Читайте і порівнюйте з тим, що бачите на препаратах: *"Конец аммоновой извилины и весь конец височной доли (polus temporalis) имеют ту особенность, что в них пирамидки третьего слоя, кроме своего места, помещаются еще непосредственно под первым слоем. Тут они располагаются совершенно своеобразно большими круглыми кучками, находящимися на расстоянии одна от другой. Пирамидальные клетки этих кучек располагаются в самых разнообразных направлениях друг к другу, направлениях, имеющих сходство с направлениями рядов ниток в клубке, поэтому я хочу их назвать клубочками корки (glomerula corticalia)."*[1]

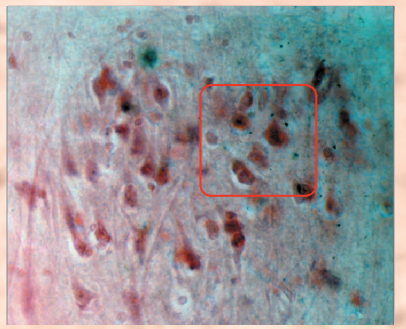
[1] Бец В. А. *(1882)* О подробностях строения мозговой корки человека. Предварительное сообщение. Медицинское обозрение, М., 1882, Т. XVIII, сентябрь, отд. III, стр. 413–423.

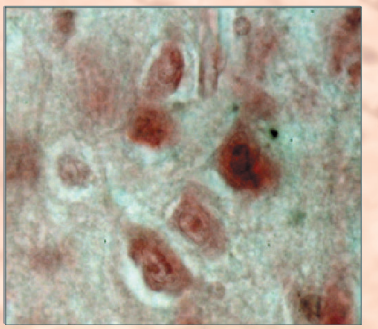




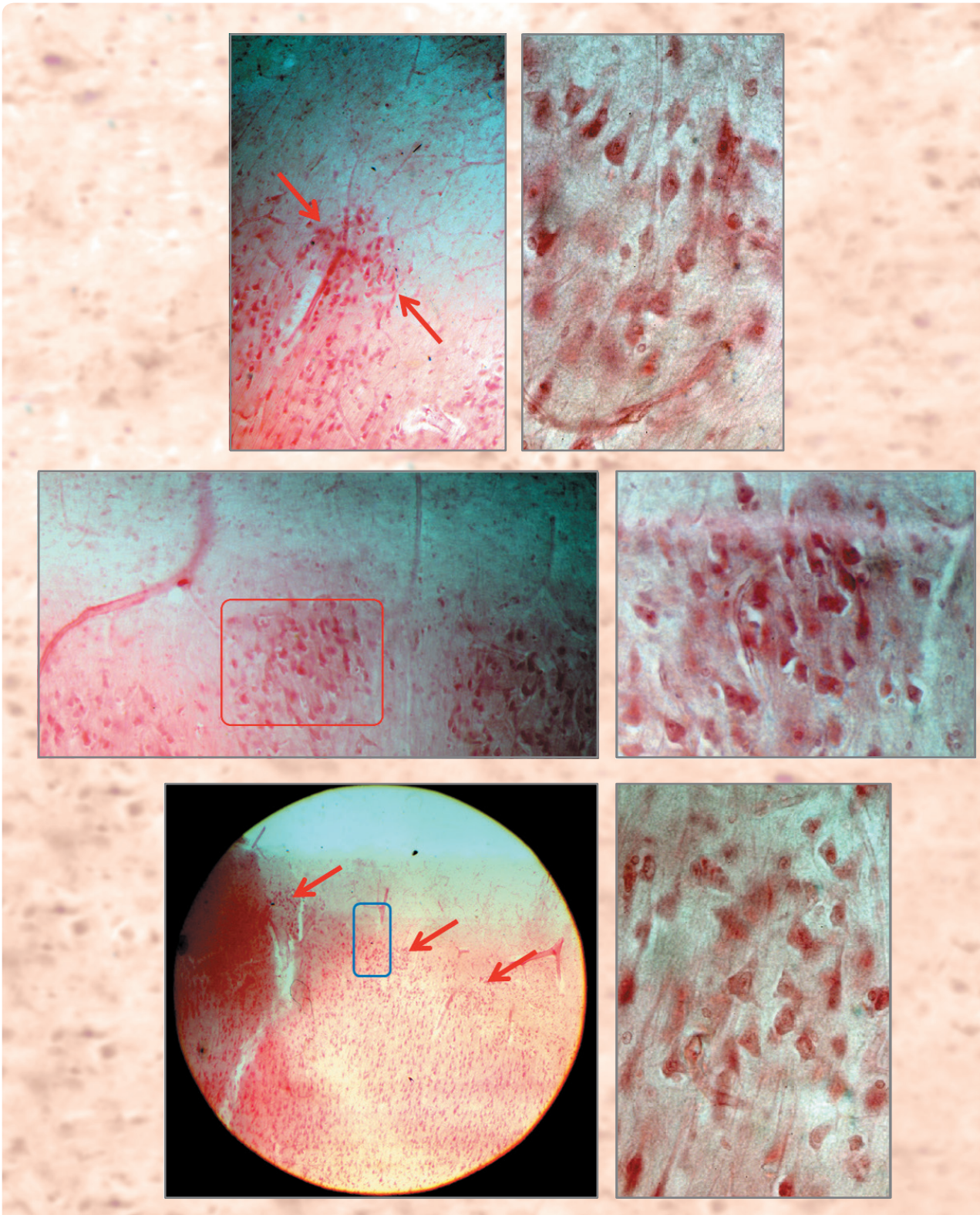




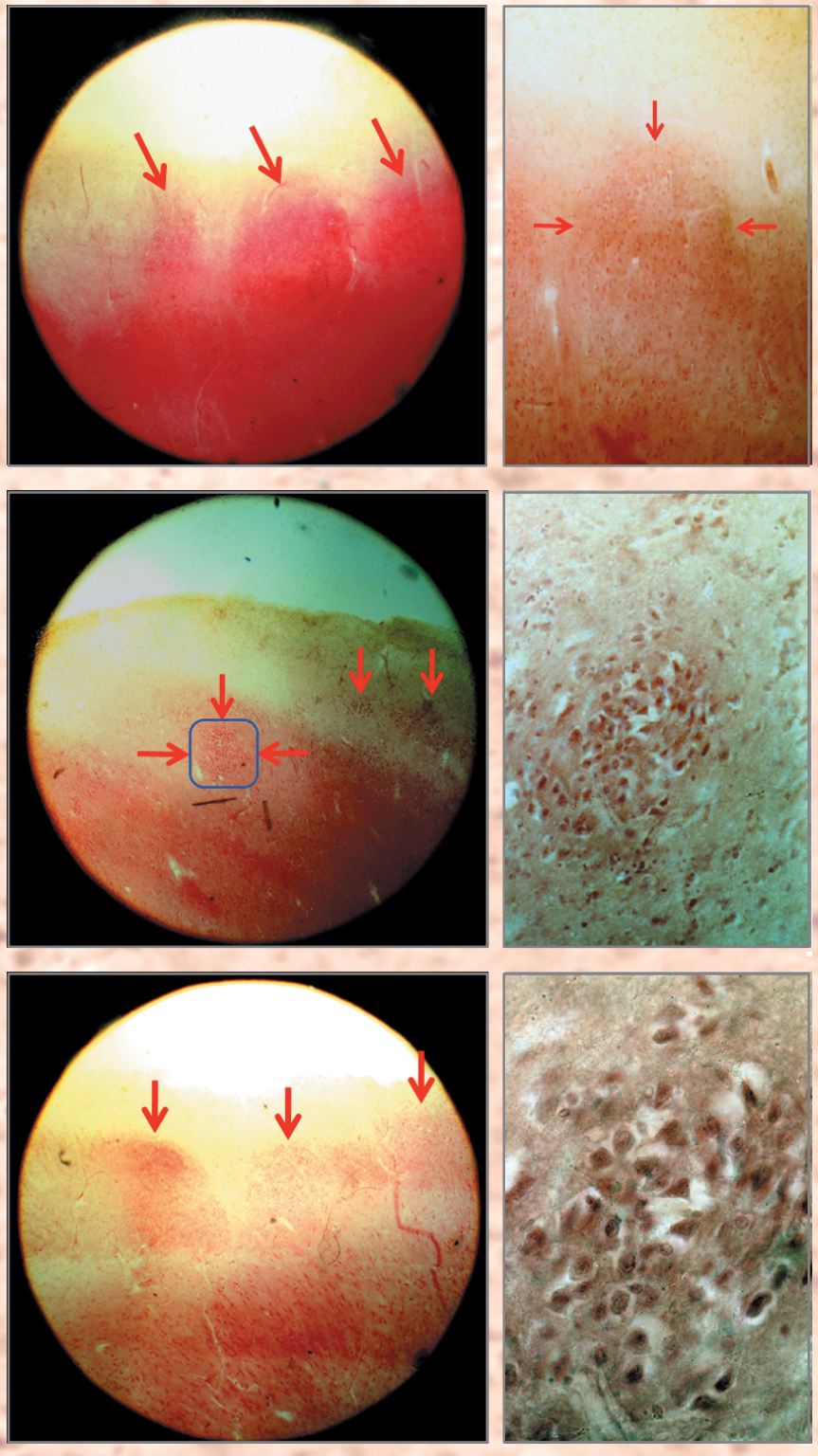




Поодинокі острови поверхневих шарів каудальніших частин енторінальної кори *(у деяких випадках — можливо, і підставки)* людини на препаратах В. Беца.



Поодинокі острови поверхневих шарів каудальніших частин енторінальної кори *(у деяких випадках — можливо, і підставки)* людини на препаратах В. Беца *(продовження)*



Поодинокі острови поверхневих шарів каудальніших частин ентoрінальної кори *(у деяких випадках — можливо, і підставки)* людини на препаратах В. Беца *(продовження)*

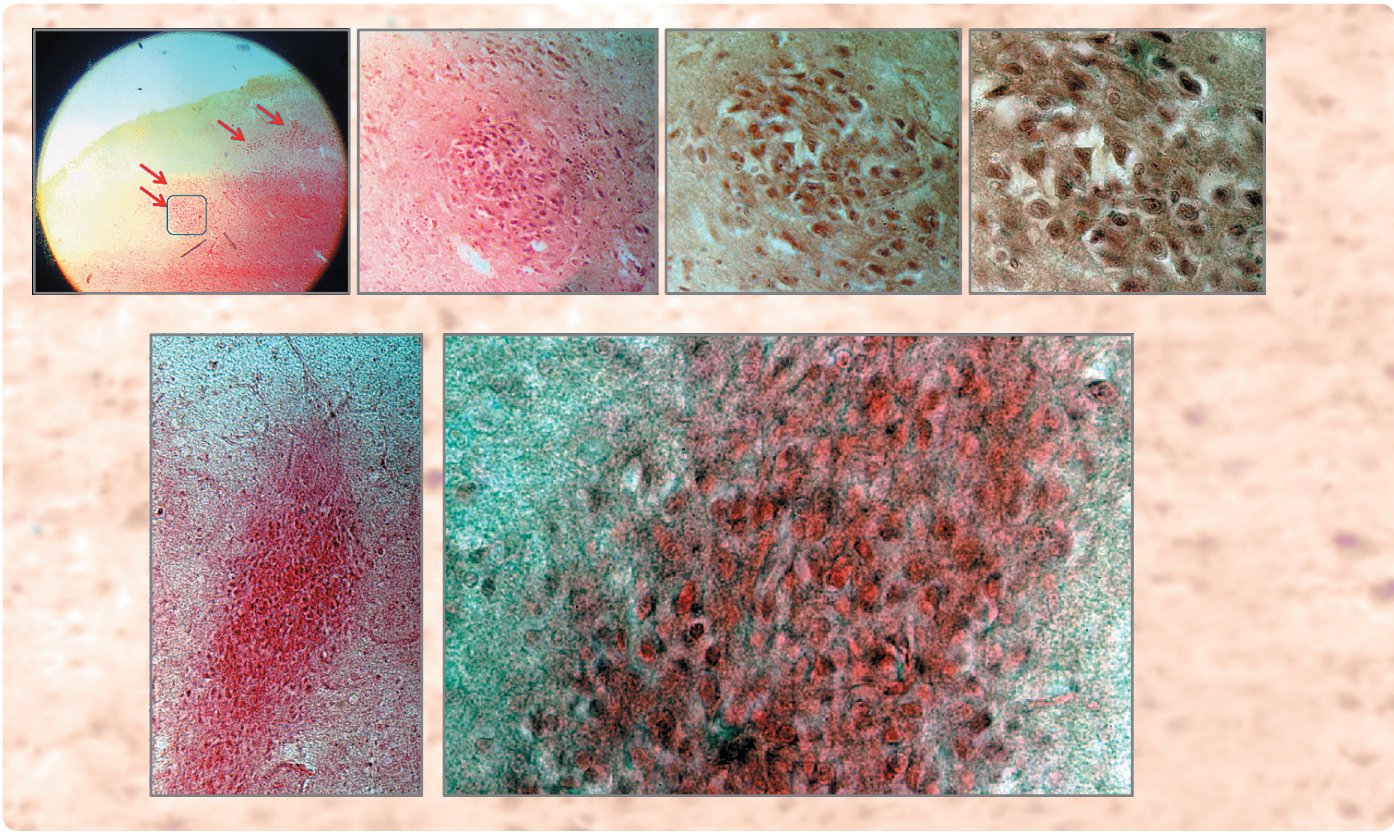


Рис. 66. Поодинокі острови поверхневих шарів каудальніших частин ентoрінальної кори *(у деяких випадках — можливо, і підставки)* людини, виявлені нами на препаратах В. Беца. Ці структури автором у цитованій праці[1] не згадано. Власноручні підписи препаратів Володимира Олексійовича: *"gyrus Ammoni" (або скорочений варіант цього терміна)* і номер скельця. Збільшення зображення не завжди досягалося зміною оптичної сили лінзи: через значну товщину препаратів при зміні збільшення виконували додаткове налаштування здебільшого вертикальними зміщеннями препарату відносно лінзи

[1] Бец В. А. *(1882)* О подробностях строения мозговой корки человека. Предварительное сообщение. Медицинское обозрение, М., 1882, Т. XVIII, сентябрь, отд. III, стр. 413–423.

Ентoрінальні острови і клаптики просторово практично не перекриваються *(R. K. Naumann та співавт., 2016, Fig. 8 A)*. Однак спорадичні спостереження у людини і вищих ссавців, зокрема S. Ramon y Cajal *(1901–*

стральне підполе — *"ELr is the first division to show typical rounded cell islands in layer II. The medial perirhinal cortex, in contrast, at the same laminar level presents a line of darkly stained neurons that form small, irregular clumps."*; ростральне підполе — *"Layer II appears irregular [виділено нами — В. М.] and is made up of small, darkly stained neurons that resemble those in layer II of EO."*; медіальне проміжне підполе — *"In layer II the cell islands are narrower than in EI. The neurons are smaller, and the diversity of shapes is greater than elsewhere in the entorhinal cortex."*; проміжне підполе — *"Layer II is organized in conspicuous islands, 500–1,000 μm wide, separated by wide gaps.* ***There is usually a correspondence between islands and "verrucae hippocampi" such that one island lies under a protrusion of the surface****. [виділено нами — В. М.]"*; латеральне каудальне підполе — *"The cell islands of layer II are smaller and more elongated than in the adjacent EI."*; каудальне підполе — *"Layer II is broken into well-separated, somewhat smaller islands, which are almost perfectly oval in coronal sections. Toward the lateral border of EC (often in the medial bank of the collateral sulcus), the islands decrease in size and breadth."; каудальне межове підполе — "Layer II of ECL alternates with patches of small cells, similar to those of the parasubiculum, along this oblique border. Layer I is as wide here as in EC. Layer II has small cell islands, rounded and more closely apposed. The small size and the dense packing of the neurons in the outer part of the parasubiculum stand out clearly against the cell islands of layer II".* Цитоархітектонічна топографія, запропонована R. Insausti та співавторами *(1995)*, наведена на рисунку нижче.

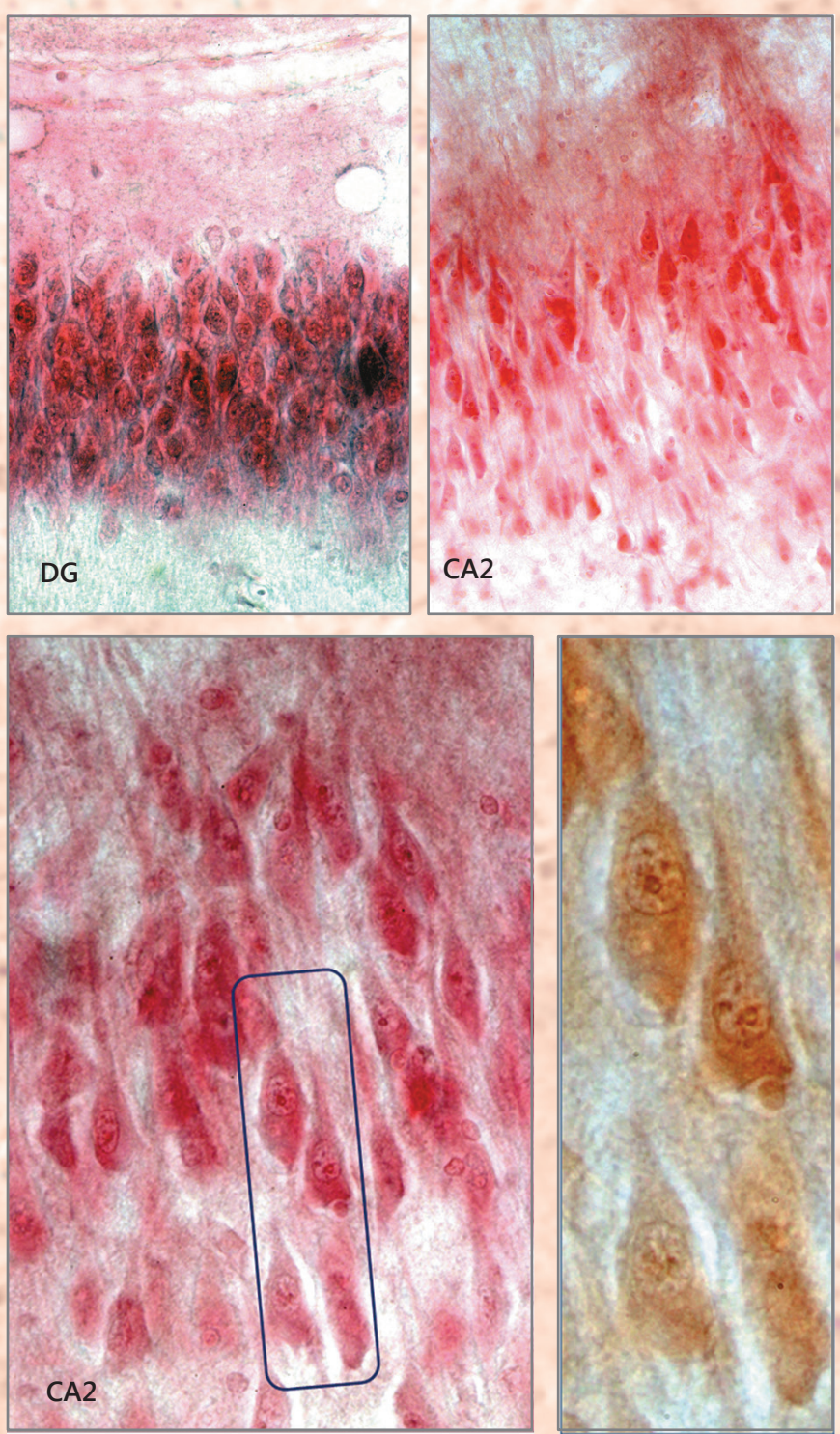


Рис. 68. Ми не могли утаїти цю красу: такий вигляд мають на препаратах В. Беца інші ділянки гіпокампа. Різниця зображення у верхньому ряду — автоматичне підлаштування цифрової камери під якість препарату; у нижньому ряду — здійснено колористичну модифікацію зображення за допомогою Adobe Photoshop *(нижній ряд праворуч)*. Вдумайтесь: препаратам близько 150-ти років.

1902)[1], M. J. Beall та D. A. Lewis *(1992)*[2], W. A. Suzuki та A. Porteros *(2002)*[3], свідчать про можливість ідентифікації обох видів кластерів у межах одного світлооптичного поля, причому при розгляді картини їхньої імуногістохімічної співвізуалізації виникає враження різної глибини залягання: поміж або глибше островів ентoрінальної кори можуть розташовуватися клаптики дрібних кальбіндинпозитивних пірамідних нейронів *(R. K. Naumann та співавт., 2016)*[4].

Цікаво також, що *M. P. Witter* та співавтори *(2017 a)*, як і R. K. Naumann та співавтори *(2018)*, демонструють буквальне розуміння етимології термінологічної пари "*island cell*" і "*oceanic cell*", запропонованої нещодавно у ряді робіт, сприймаючи термін "*island cell*" саме як алюзію на *"острови ентoрінальної кори"*[5]. У зазначених трьох роботах[6] *"острівні клітини"* — кальбіндин/Wfs1-позитивні пірамідні нейрони II-го шару МЕК[7], натомість Reelin-позитивні зірчасті нейрони цього ж шару тангенційно розподілені гомогенно й названі *"океанічними"*[8]. Важко не погодитись із натяками[9], що поява терміна "*island cell*" у зазначених роботах — наслідок відчуття їх авторами гомологічності кластерів кальбіндин/Wfs1-позитивних пірамідних нейронів II-го шару МЕК миші і первинно описаних у ранніх роботах островів II-го шару ЛЕК.

Так чи інакше, значна схожість різних проявів модулярної організації ентoрінальної кори, вперше описаної В. Бецом у вигляді кіркових клубочків її ростральних ділянок у людини, очевидна[10].

Важливо, що, за даними багатьох авторів[11], схожа кластеризація нейронів поверхневих шарів виходить за межі ентoрінальної ділянки, характерна у різних видів експериментальних ссавців для кори гачка, підставки і препідставки[12]. Приміром, R. Insausti та співавтори *(2017)* свідчать, що скупчення[13] клітин II-го шару препідставки характерні для мозку людини[14]; аналогічний висновок ймовірний і стосовно островів дрібних клітин II-го шару припідставки людини та мавпи[15]. Скупчення клітин у приповерхневому шарі[16] описано у підставці й препідставці людини[17] у праці S.-L. Ding *(2013)*.

---

[1] Cajal on the cerebral cortex: An annotated translation of the complete writings; ed. J. DeFelipe & E. G. Jones. New York, Oxford University Press. 1988, 654 p., P. 301, *fig. 15 [fig. 145]*.

[2] *Fig. 5 A, 6 A*.

[3] *Fig. 6 B, fig. 8*.

[4] *Fig. 8 A*.

[5] "*Moreover, the marked clustering of calbindinpositive neurons in all species studied is limited to a restricted posterior part of MEC (Naumann та співавт., 2016). In our view, it is therefore confusing to refer to calbindin-positive cells in layer II as island cells embedded in an ocean of reelinpositive cells (Kitamura та співавт., 2014), since this organization is likely opposite for the larger part of EC.*"

[6] T. Kitamura та співавт., 2014, 2015; C. Sun та співавт., 2015.

[7] Складають 40 % усіх нейронів II-го шару МЕК миші.

[8] Складають 60 % нейронів II-го шару МЕК миші; *C. Sun* та співавтори *(2015): "Recently, in EC layer II, we and other groups have identified two different types of excitatory neurons populations. Hexagonally arranged clusters (islands) composed of CalbindinD-28K (Calbindin) and Wolfram syndrome 1 (Wfs1)-positive pyramidal cells (island cells; 40 %) are surrounded by Reelin-positive stellate cells (ocean cells; 60 %) (5–7). Whereas ocean cells project to the dentate gyrus (DG) and CA3, island cells project to both CA1 inhibitory interneurons, as well as (weakly) to the CA1 excitatory cells (5)". "The modularity of ECII neurons has been reported previously. The patch like structures identified by anti-calbindinD-28K (11) and the "islets" detected by the expression of Wfs1 mRNA (10) probably correspond to our ECIIi cells". (T. Kitamura та співавт., 2014). До речі, на думку T. Kitamura та співавторів (2014), ідентифікація активності цитохромоксидази, як маркера нейрональної активності, виявляє клаптики II-го шару МЕК, більші за розмірами, ніж сукупності острівних клітин, містять також зірчасті нейрони, тобто, слід думати, океанічні клітини: "Cytochrome oxidase (CO) staining revealed patches of axonal terminals in ECII that are derived from metabolically active cells (27, 28). These CO-positive patches are larger than ECIIi cells and contain both calbindinD-28K-positive ECIIi cells (Fig. S6) and stellate cells (28)*".

[9] Фактично, озвученими M. P. Witter та співавторами *(2017 a)* і R. K. Naumann та співавторами *(2018)*.

[10] Див.: A. Solodkin, G. W. Van Hoesen, 1996; M. P. Witter, E. I. Moser, 2006; R. K. Naumann та співавт., 2016, 2018.

[11] C. von Economo, 1927 *[von Economo C (1927) Zellaufbau der Großhirnrinde des Menschen. Berlin: Springer]*, зі слів R. Altschul, 1933; R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992; C. von Economo, 2009 (с. 150, 152, 153, 156-159, 163, 167, 169, а також, можливо, с. 132); R. Insausti, D. G. Amaral, 2012.

[12] R. Insausti, D. G. Amaral, 2012, Fig. 24.13 G.

[13] В оригіналі "*clumps*" — грудочки, згустки: "*One of the most prominent and conspicuous features of the PrS layer II is the presence of clumps of small, rounded neurons, or aggregates of cells, amidst the white matter of layer I*".

[14] Але не приматів і тим більше не для нижчих ссавців: "*Interestingly, the nonhuman primate PrS does not form islands throughout its extent, therefore this feature is exclusively present in the human brain.*" *(R. Insausti та співавт., 2017)*.

[15] "*The PaS extends behind the EC caudally, although the boundary is far from being smooth. Instead, in series of coronal sections through the end of the EC clumps of small layer II neurons intermingle with the PaS.* ***In nonhuman primates, however, the PaS forms a continuous band that surrounds caudally the extent of the EC*** *(Amaral та співавт., 1987). In humans, the PaS does not form a continuous band at the transition between the caudal end of the EC and the field TH of von Economo and Koskinas (1925), but an intermingling of layer II islands of the caudal pole of the EC and layer II PaS neurons, a feature that brings complexity to this part of the PaS. Eventually, the PaS recedes and continues approximately as far as the beginning of the caudal part of the PrS". (виділено нами — В. М.)*.

[16] Схожі на острови II-го шару аЛЕК людини.

[17] *Presubiculum;* "*In addition, the LPE in human often consists of cell islands in its lateral part, overlying the distal portion of the Sub (Rosene and van Hoesen, 1987; see also Fig. 4A–C). These islands are observed mostly at anterior levels of the PrS*". LPE — *lamina principalis externa,* PrS -

Кластерна організація характерна також і для III-го шару енторінальної кори. На невеликому оптичному збільшенні коронарних зрізів енторінальної кори мавпи, забарвлених за Нісслем, *D. G. Amaral* та співавтори *(1987)* описують, окрім островів у II-му шарі, ще й клаптикоподібні[1] скупчення клітин III-го шару[2]. Кластерне групування нейронів III-го шару значної частини енторінальної кори людини описане також і при вивченні експресії цитохромоксидази *(R. F. Hevner, M. T. T. Wong-Riley, 1992)*[3].

У цьому контексті варто навести дані цитоархітектонічних досліджень мозку інших ссавців *(P. R. Hof, E. van der Gucht, 2009; C. Butti, P. R. Hof, 2010)*. Так, у горбатого кита *(Megaptera novaeangliae)* і смугача фінвала *(Balaenoptera physalus)* при оглядовому забарвленні крезилом фіолетовим[4] кластери нейронів II-го шару кори, котрі вповні відповідають островам енторінальної кори, описано як у власне енторінальній корі, так і у препідставці, у підколінній ділянці поясної кори, на межі ретроспленіальної і потилично-скроневої кори, у передній і задній частинах острівцевої кори, у вентромедіальній частині кори полюса лобової частки *(менш виразно)*, у задньолатеральній і нижній частині скроневої кори, у нижній скронево-потиличній корі, у потиличній корі *(практично у всіх її ділянках)*, у задній паралімбічній корі; найбільш виразна кластеризація II-го шару притаманна корі острівця, а також скроневої і потиличної часток[5]. У афаліни раніше описано схожу кластеризацію передньої частини кори острівця[6]; цією ділянкою, очевидно, обмежується розповсюдження кластеризації II-го шару у зубатих китів[7]. Автори констатують, що виявлений ними варіант феномену кластеризації нейронів ізо- та алокортексу є однією з ілюстрацій концепції модульної організації кори V. B. Mountcastle *(1957, 1978, 1997)*[8]. У смугача малого *(Balaenoptera acutorostrata)* видимі при оглядовому забарвленні крезиловим фіолетовим[9] кластери II-го шару виявляли у передній і середній частині острівцевої кори *(C. Butti, P. R. Hof, 2010)*. У білуги *(Delphinapterus leucas)* і в афаліни звичайної *(Tursiops truncatus)* кластеризація II-го шару у цих же ділянках менш виражена *(Ibid.)*. У бегемота карликового *(Hexaprotodon liberiensis)* виразні кластери II-го шару виявляли у передній острівцевій корі, у антилопи бонго *(Tragelaphus eurycerus)* — у цій же ділянці кластеризація менш виражена *(Ibid.)*. У моржа атлантичного *(Odobenus rosmarus rosmarus)* кластеризацію II-го шару виявляли у найростральнішій частині передньої острівцевої кори *(Ibid.)*. Нарешті, дуже виразна кластеризація II-го шару притаманна передній частині острівцевої кори ламантина американського флоридського *(Trichechus manatus latirostris; Ibid.)*.

Згодом дослідження M. A. Raghanti та співавторів *(2015)* побіжно виявили схожу кластеризацію нейронів II-го шару кори полюса потиличної частки у оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus)*, менш виразно — у вівці свійської *(Ovis aries)* і свині свійської *(Sus scrofa domesticus)*. У бегемота карликового *(Hexaprotodon liberiensis)* таку кластеризацію виявляли у фронтополярній корі, корі дорзальної частини *g. sigmoideus*, у корі *sulc. cruciatus* і *g. coronalis*, у деяких ділянках кори скроневої частки, у латеральній тім'яній корі, дорзальній, латеральній і каудальній частинах потиличної кори *(C. Butti та співавт., 2014; рис. 76-78)*. Найновіше дослідження цих же авторів *(M. A. Raghanti та співавт., 2019)* виявило чітку острівну кластеризацію нейронів II-го шару потиличної кори бегемота звичайного *(Hippopotamus amphibius)*, коня свійського *(Equus ferus caballus)*, свині свійської *(Sus scrofa domesticus)* і оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus)*. Натомість ю непересічну цитоархітектонічну ознаку не виявлено у жодній з ділянок нової кори гренландського кита[10]

---

presubiculum.

[1] "*Patches of cells*".

[2] "*As much detail as possible was included in these drawings; we marked such characteristic features as the cell islands in layer II, the patches of cells in layer III, and the cell-free zone (the so-called lamina dissecans) that constitutes layer IV.*" *Стосовно семантики* терміна *"patches": "The neurons tend to be organized in patches that are surrounded by large, thick, radially oriented bundles of fibers*."

[3] Щур *("male Sprague-Dawley rats"), мавпа ("Macaca fascicularis, two M. radiata, and two M. mulatta"), людина (вікові межі: новонароджені — 80 років); підпис до Fig. 2 щодо людського матеріалу: "Layer III also contains darkly CO-reactive clusters, but only in anterior fields such as* E_I, *and not in* E_c *or* E_{CL}*." Умовні позначення:* $E_{I\ (intermadiate)}$ *— проміжна, найбільша частина енторінальної кори людини і мавп,* $E_{c\ (caudal)}$ *— каудальна частина енторінальної кори,* $E_{CL\ (caudal\ limiting)}$ — межова у каудальному напрямку частина енторінальної кори.

[4] "*Series of sections were then stained with cresyl violet (1 %; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)*".

[5] "*A remarkable feature of the neocortex of M. novaeangliae and of B. physalus, which in fact can be observed by simple ocular inspection of histologic sections, is the presence of clumping or clustering of neurons in layer II across a very large extent of temporal and occipital cortex. ... These clusters are seen in the posterior third of the cortex lining the paralimbic fissure, and along the posterior (occipital) extensions of the ectosylvian, suprasylvian, and lateral gyri (Fig. 2A). They also occur in the anterior insula, as previously described in the bottlenose dolphin (Jacobs та співавт., 1984; Manger та співавт., 1998)*".

[6] P. R. Hof, E. van der Gucht, 2009, з посиланням на: M. S. Jacobs та співавт., 1984; P. Manger та співавт., 1998.

[7] P. R. Hof, E. van der Gucht, 2009: "*Layer II clustering is not present in the neocortex of odontocetes outside of the anterior insula*".

[8] Mountcastle VB. 1978. An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. In: Edelman GM, Mountcastle VB, editors. The mindful brain. Cambridge, MA: MIT Press. p 7–50. Цит. за: V. B. Mountcastle, 1997.

[9] 0.2 % *cresyl violet*.

[10] Досліджені ділянки: полюс лобової частки, полюс потиличної частки, ACC, острівець, первинна рухова кора, первинна соматосенсорна,

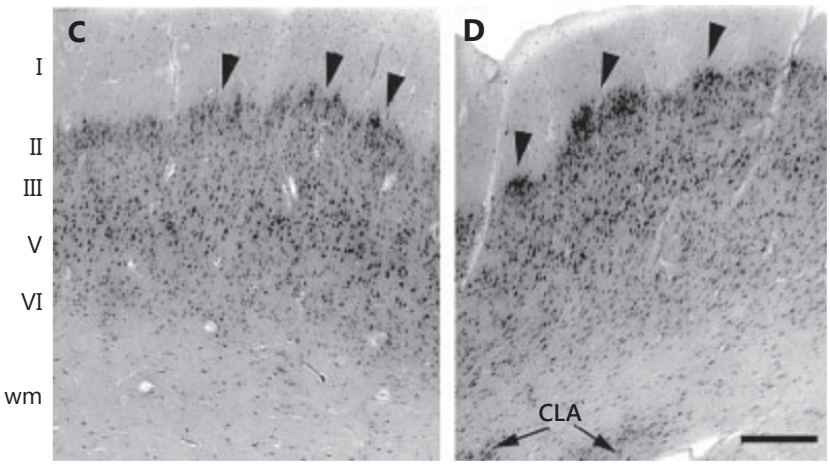


Рис. 67. Кластеризація II-го шару передньої частини острівця (**C**) і лобово-острівцевої кори (**D**) горбача *(Megaptera novaeangliae)*. Клубочки, або острови кори позначено наконечниками. Забарвлення крезилом фіолетовим. Масштабна смужка — 200 мкм. P. R. Hof і E. van der Gucht *(2009)*.

Умовне позначення: CLA — claustrum. **NB! Тут і надалі: wm — white matter**

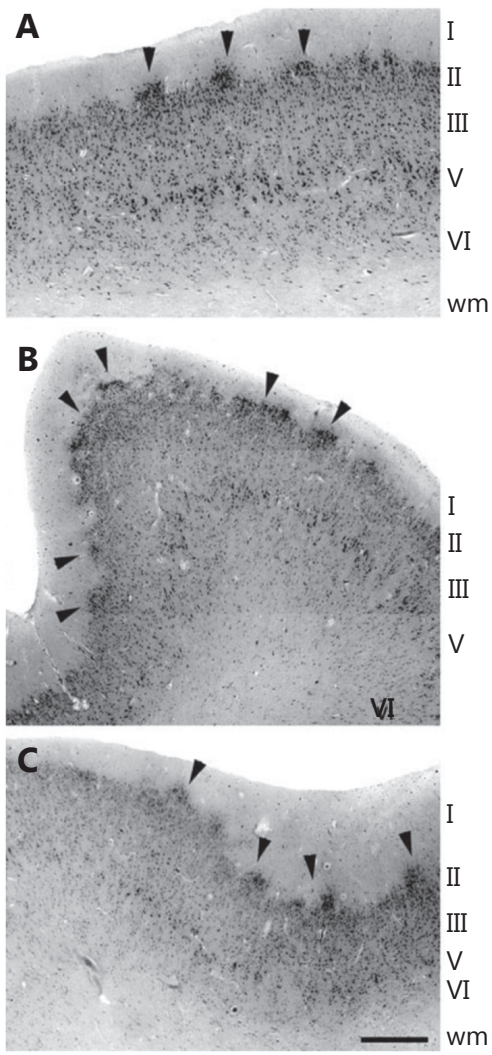


Рис. 68. Кластеризація II-го шару кори вентромедіальної (**A**), дорзомедіальної (**B**) і вентролатеральної (**C**) частин потиличної частки мозку горбача (Megaptera novaeangliae). Клубочки, або острови кори, позначено вказівниками. Забарвлення крезилом фіолетовим. Масштабна смужка — 400 мкм. P. R. Hof і E. van der Gucht *(2009)*

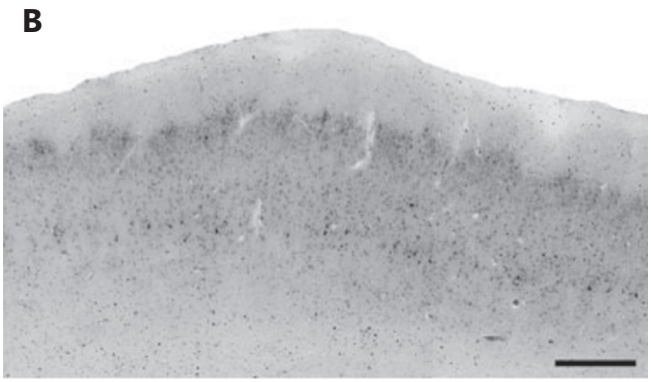


Рис. 69. Кластеризація II-го шару задніх відділів паралімбічної кори горбача *(Megaptera novaeangliae)*. Забарвлення крезилом фіолетовим. Масштабна смужка — 450 мкм. P. R. Hof і E. van der Gucht *(2009)*

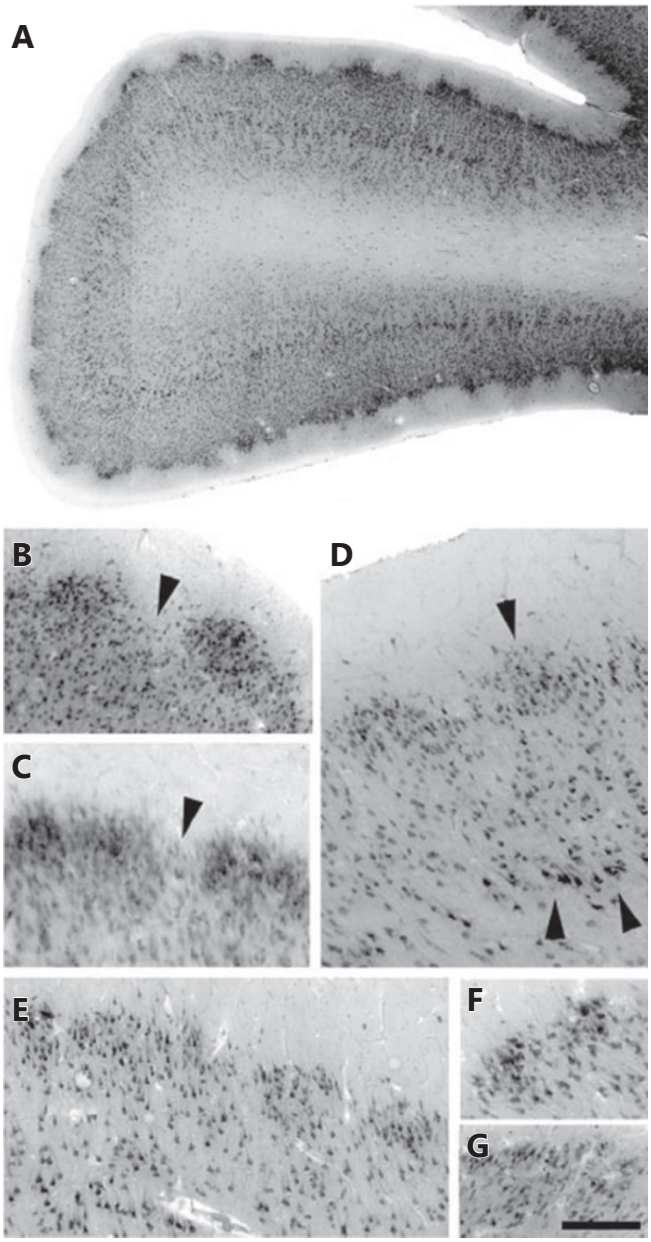


Рис. 70. Кластеризація II-го шару потиличної (**A–D**) і острівцевої (**E–G**) кори горбача *(Megaptera novaeangliae)*. Забарвлення крезилом фіолетовим. Масштабна смужка — 700 мкм (**A**) і 150 мкм (**B–G**). P. R. Hof і E. van der Gucht *(2009)*

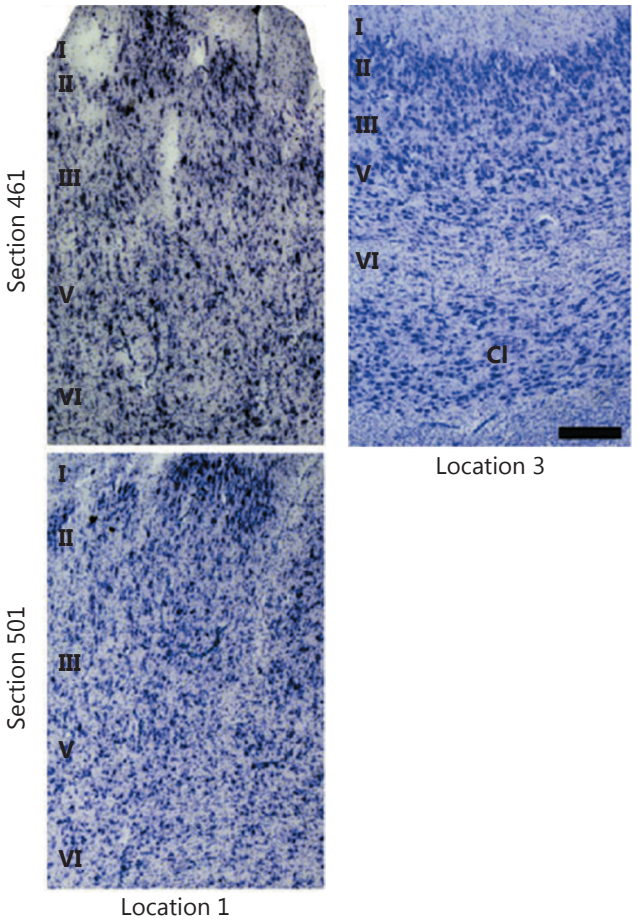


Рис. 71. Кластеризація II-го шару острівцевої кори смугача малого *(Balaenoptera acutorostrata)*. Забарвлення крезилом фіолетовим. Масштабна смужка наведена на мікрофотограмі зрізу *"Location 1"* — 300 мкм. C. Butti і P. R. Hof *(2010)*

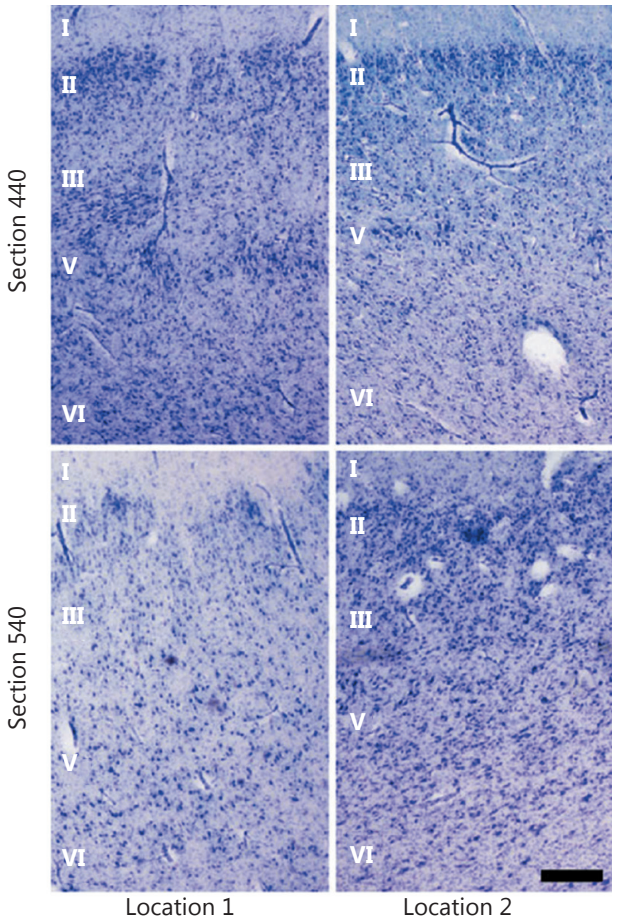


Рис. 72. Кластеризація II-го шару острівцевої кори моржа атлантичного *(Odobenus rosmarus rosmarus)* — мікрофотограми ліворуч, *"Location 1"*. Забарвлення крезилом фіолетовим. Масштабна смужка — 300 мкм. C. Butti і P. R. Hof *(2010)*.

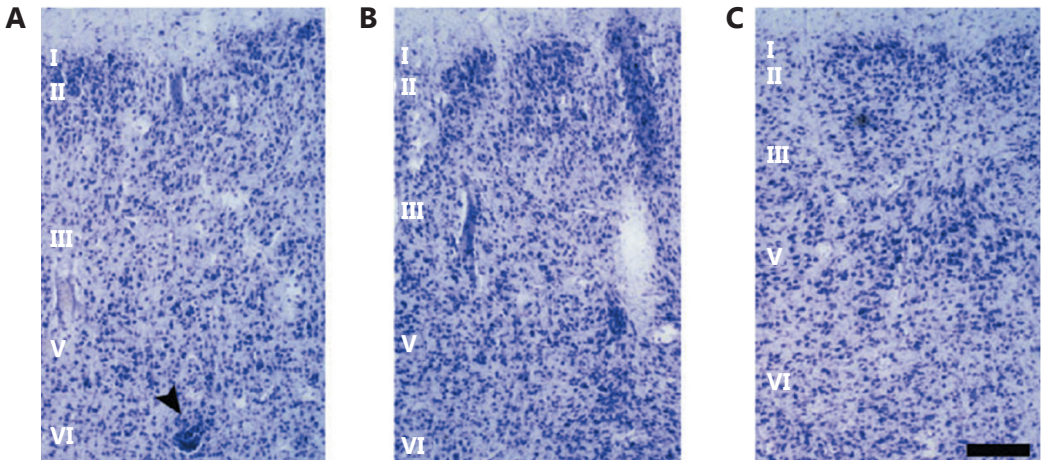


Рис. 73. Кластеризація II-го шару передньої частини острівцевої кори ламантина американського флоридського *(Trichechus manatus latirostris)*. Забарвлення крезилом фіолетовим. Масштабна смужка — 300 мкм. C. Butti і P. R. Hof *(2010)*

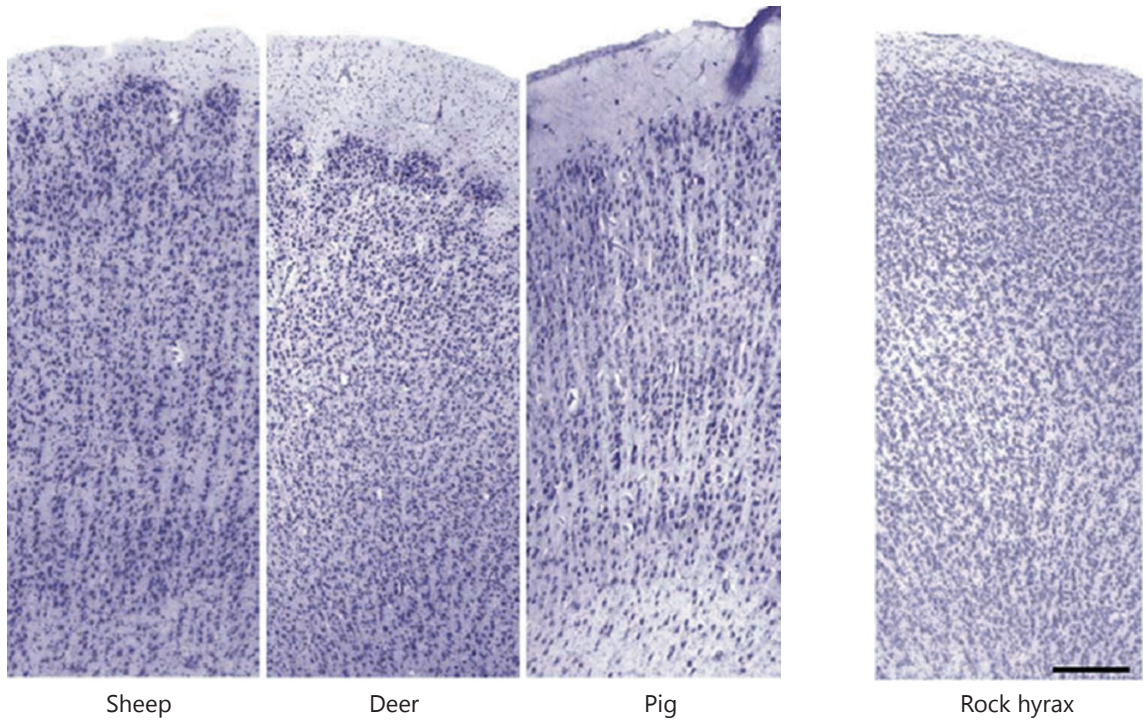


Рис. 74. Клубочки II-го шару кори полюса потиличної частки оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus* — "**Deer**"*)*, вівці свійської *(Ovis aries* — "**Sheep**"*)* і свині свійської *(Sus scrofa domesticus* — "**Pig**"*).* Забарвлення крезилом фіолетовим. Масштабна смужка наведена на мікрофотограмі зрізу аналогічної ділянки кори дамана капського *(Procavia capensis* — "**Rock hyrax**"*)* — 250 мкм. M. A. Raghanti та співавторів *(2015)*

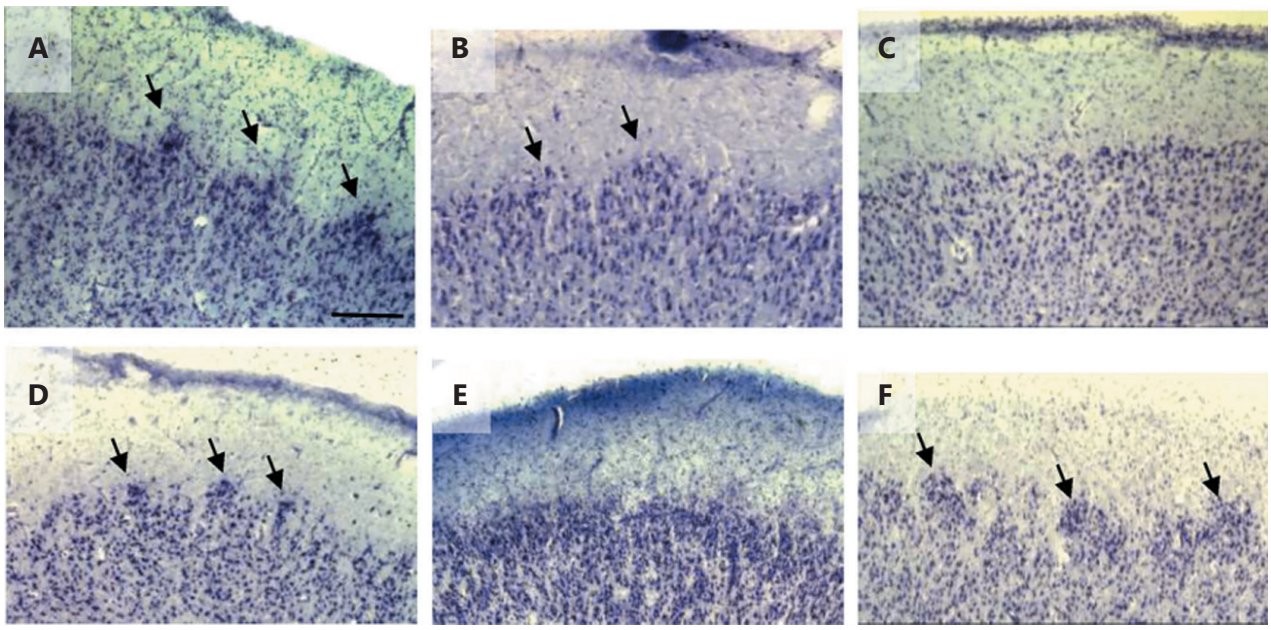


Рис. 75. Клубочки II-го шару потиличної кори бегемота звичайного *(Hippopotamus amphibius* — **A***)*, коня свійського *(Equus ferus caballus* — **B***)*, свині свійської *(Sus scrofa domesticus* — **D***)*, оленя білохвостого *(Odocoileus virginianus* — **F***).* Відмічено стрілками. Забарвлення крезиловим фіолетовим. Масштабна смужка — 250 мкм. M. A. Raghanti та співавторів *(2019)*

(Balaena mysticetus), у потиличній корі бика свійського *(корови, Bos taurus)* і, незважаючи на попередні дані M. A. Raghanti та співавторів *(2015)* — у потиличній корі вівці свійської *(Ovis aries)*.

Бец за модулем[1]

Зараз, напевне, уже стало секретом Полішинеля твердження, що для більшості структур головного мозку характерна просторова чи функціональна кластеризація, або модульна організація, котра виявляється у присутності тісно пов'язаних між собою просторово повторюваних груп нейронів — кластерів, чи модулів. Усі притомні пояснення доцільності цього феномену — кібернетичні й, на щастя, топологічні; вони бачать у ньому типове інженерне вирішення проблеми просторового компонування складних функціональних архітектур. Однак у минулому, за відсутності уявлень про структуру складних механізмів та обчислювальних пристроїв, цей принцип потребував свого виявлення, відкриття, у тому числі й стосовно нейронних мереж мозку.

Як уже зазначалося, різнорідна кора — *allocortex* — володіє виразними цитоархітектонічними ознаками модульної організації, описаними вперше В. Бецом як *"кіркові клубочки"* — *"glomeruli corticalia"*, відомі зараз як острови ЛЕК/аЛЕК. Цитоархітектонічна кластеризація II-го шару енторінальної кори і можливі її функціональні реляції[2] обґрунтовують твердження про феномен енторінальних островів, чи клубочків, як про морфологічно найвиразніший[3] та історично найбільш ранній[4] приклад модульної організації кори головного мозку[5]. Іншим морфологічним феноменом, котрий натякає на модульну організацію однорідної кори — *isocortex*, — є ланцюгові скупчення сом нейронів виявні при оглядових забарвленнях поперечних зрізів[6]. Відносно свіжими аргументами на користь модульної організації мозку вважають також кластеризацію апікальних дендритів[7] і аферентних аксонів[8], як і ряд особливостей, виявних імуногістохімічно[9]. Вочевидь, найвідомішими на даний час слід вважати запропоновану V. B. Mountcastle *(1957, 1978[10], 1997; див. рис. 81, 83)* функціонально обґрунтовану концепцію колонкової організації неокортексу і комплементарну їй концепцію онтогенетичної колонки у межах гіпотези онтогенетичної протокарти[11] P. Rakic *(1988, 2008, 2009)*[12].

Модель організації кори головного мозку у вигляді сукупності вертикальних доменів — мініколонок[13], перпендикулярних до піальної поверхні кори, була запропонована V. B. Mountcastle *(1957)*[14] для випадку первинної соматосенсорної кори кішки *(оглянуто G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010)*. D. H. Hubel і T. N. Wiesel *(1963)* залучили її для опису первинної зорової кори, M. Abeles і M. H. Goldstein Jr. *(1970)* — для первинної слухової кори *(оглянуто G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010)*. В уявленні V. B. Mountcastle *(1997)* кіркова мініколонка[15] є сукупністю ~80–100 нейронів II-VI-го шару кори[16], маючи у діаметрі ~0.5 мм; ймовірно, мініколонки поєднані у більші структури — кіркові колонки[17], які розглядають як певні функціональні одиниці кори.

слухова і зорова кора.

[1] Модуль числа у математиці відображає абсолютне його значення, без урахування знаку. Ми дещо перебільшуємо, але таке значення, на нашу думку, має вклад В. Беца у концепцію кластерної організації мозку.

[2] R. K. Naumann та співавт., 2018.

[3] A. Solodkin, G. W. van Hoesen, 1996.

[4] R. K. Naumann та співавт., 2018.

[5] R. K. Naumann та співавтори *(2018): "Because of the large size of the cellular clusters in the entorhinal cortex and the prominent surrounding feltwork of myelinated fibers, entorhinal modules were probably the first type of modular structure described in the human brain (Arnold 1838; Klingler 1948; Retzius 1896)."*

[6] Побіжно оглянуто у: *D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova*, 2002.

[7] Їх *"пучкування"* — *"bundling"*.

[8] Див. організацію МЕК.

[9] Зорова кора, МЕК, мозочок; D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002; J. C. Horton, D. L. Adams, 2005; G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

[10] Mountcastle VB. 1978. An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. In: Edelman GM, Mountcastle VB, editors. The mindful brain. Cambridge, MA: MIT Press. p 7–50. Цит. за: V. B. Mountcastle, 1997.

[11] "*Protomap*."

[12] Див. також *P. Rakic* та співавт., 2009.

[13] *Minicolumns*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Cortical_minicolumn; https://uk.wikipedia.org/wiki/Кортикальна_мініколонка.*

[14] Хоча сам автор свідчить *(V. B. Mountcastle, 1997),* що у довершеному вигляді модель колонкової організації ізокортексу було сформульовано ним у праці 1978-го року *(Mountcastle VB. 1978. An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. In: Edelman GM, Mountcastle VB, editors. The mindful brain. Cambridge, MA: MIT Press. p 7–50)*.

[15] *Minicolumn.*

[16] У посмугованій *(стріарній)* зоровій корі — кількість у 2.5 рази більша; розміри функціональних модулів кори більші, геометрія їх перерізів не завжди округла — E. M. Leise, 1990; J. S. Lund та співавт., 2003; J. C. Horton, D. L. Adams, 2005.

[17] *Columna corticalis (https://uk.wikipedia.org/wiki/Кортикальна_колонка);* англ. *cortical column, hypercolumn, macrocolumn, functional column,*

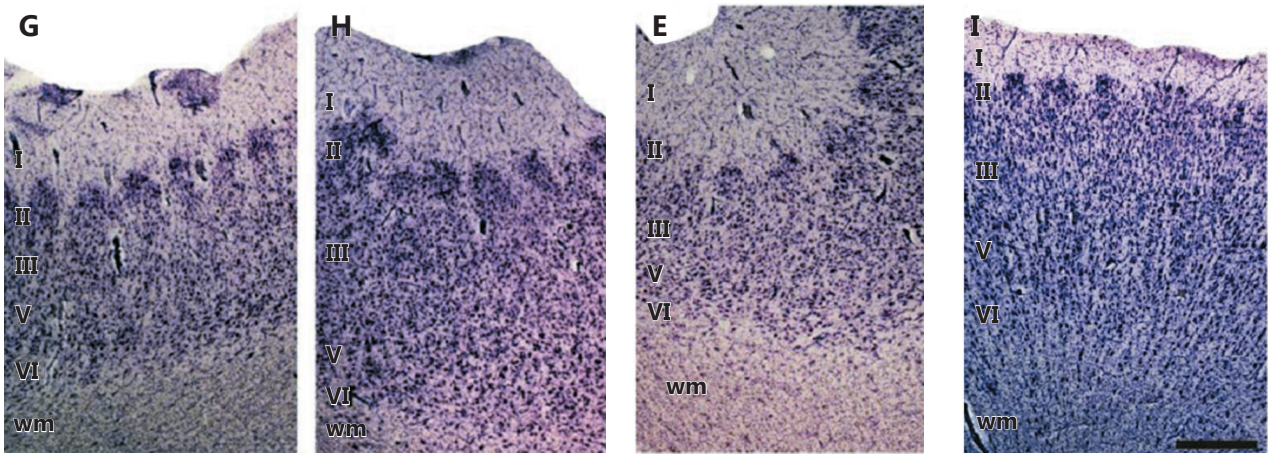


Рис. 76. Клубочки II-го шару лобово-полярної кори (**E**), кори дорзальної частини сигмоподібної звивини (**G**), глибинної частини хрестоподібної борозни (**H**), коронарної звивини (**I**). головного мозку бегемота карликового *(Hexaprotodon liberiensis).* Забарвлення крезиловим фіолетовим. Масштабна смужка — 400 мкм. C. Butti та співавтори *(2014)*

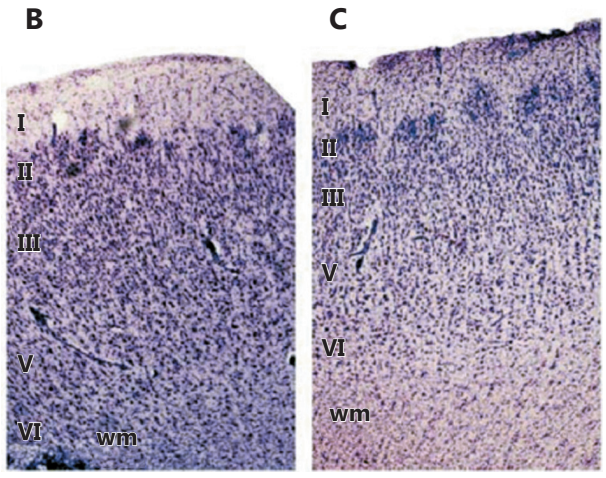


Рис. 77. Клубочки II-го шару середньої (**B**) і задньої (**C**) частин бічної звивини (соматосенсорна ділянка кори) кори головного мозку бегемота карликового *(Hexaprotodon liberiensis).* Забарвлення крезиловим фіолетовим. Масштабна смужка — 400 мкм. C. Butti та співавтори *(2014)*

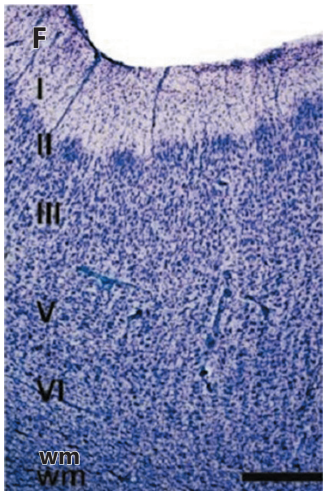


Рис. 78. Клубочки II-го шару каудальної частини потиличної кори бегемота карликового *(Hexaprotodon liberiensis).* Забарвлення крезиловим фіолетовим. Масштабна смужка — 400 мкм. C. Butti та співавтори *(2014)*

Сучасна концепція колонкової організації кори є сукупним виразником трьох груп спостережень: **1)** найбільш ранніх — цитоархітектонічних[1], котрі, ймовірно, й слугували основою інтуїції для V. B. Mountcastle[2]; **2)**

cortical module (https://en.wikipedia.org/wiki/Cortical_column), ймовірно, є сукупністю так званих мініколонок — *minicolumns;* кортикальна колонка *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Кортикальна_колонка).* Хоча іменник *"columna"* перекладається без жодних применшувальників як *"стовп" (див. https://en.wiktionary.org/wiki/columna#Noun_5; https://en.wiktionary.org/wiki/columen#Latin)*.

[1] Lorente de Nó. *(1933).* Studies on the structure of the cerebral cortex. I. Area entorhinalis. J. Psychol. Neurol.45, 381–438. Посилання наводимо за: J. A. Larriva-Sahd *(2014)*.

[2] J. C. Horton, D. L. Adams, 2005.

функціонально-топографічних[1]; **3)** нейроонтогенетичних[2]. Ймовірно, завдяки такому поєднанню ідея колонкової організації залишається впливовою у сучасній нейрофізіології *(I. Opris та співавт., 2017; A. Roy, 2017)*.

Історія ідеї колонкової організації кори, як це часто буває, заплутана. За словами V. B. Mountcastle *(2003)*, першим термін *"column"* для позначення характерних, перпендикулярних до піальної поверхні скупчень сом нейронів кори, використав C. von Economo; натомість R. Lorente de No *(1949)* описав міжшарові полісинаптичні ланцюги нейронів, котрі, на його думку, відображали архітектуру елементарної функціональної одиниці кори[3]. J. Szentagothai *(1975)* — один із провідних нейроморфологів, чий вклад у довершення концепції колонкового кіркового модуля незаперечний — теж бачить у концепції R. Lorente de No[4] швидше інтуїцію стосовно непересічного функціонального значення вертикальної організації нейронних ланцюгів кори, але не натяк на сепарацію таких міжшарових ланцюгів у тангенційному вимірі. J. A. Larriva-Sahd *(2014)* демонструє, що у публікації 1933-го року R. Lorente de No вперше, сказати б, ненароком, мимохідь вжив термін *"циліндр"* для опису елементарної функціональної одиниці — мікроланцюга нейронів кількох шарів кори[5]. а версією D. P. Buxoeveden і M. F. Casanova *(2002 b),* R. Lorento de No *(1938)* першим застосував поняття "*вертикального циліндра*" нейронів кори, розглядаючи його морфологічним субстратом для запропонованого ним поняття кіркової "*елементарної одиниці*", у межах котрої вміщується повний шлях передачі імпульсів від аферентних до еферентних волокон кори[6]. Ще далі йдуть J. J. Rodríguez і A. Verkhratsky[7], вбачаючи витоки ідеї колонкової організації кори у праці R. Lorento de No *(1921)*[8]. А останні публікації *(розглядувані нами у іншій праці)* не додають ясності усій цій історії.

На наш погляд, поняття кіркової колонки є лише одним із виразів явища модульної організації кори, описаного на морфологічному рівні набагато раніше. Йдеться насамперед про свідчення стосовно періодичних, повторюваних тангенційно скупчень нейронів. І в цьому розумінні абсолютна першість у формуванні засад для сучасної строкатої концепції модульної організації кори головного мозку належить *В. Бецу*, котрий описав аж 4 різні приклади кластеризації кори: по два — для нейронів однорідної і різнорідної *(див. далі)*.

Як уже відмічалося, модульність організації однорідної кори, окрім функціонально окреслюваної зональності на піальній поверхні, виявленої V. B. Mountcastle[9], має й морфологічні атрибути — колонкове групування сом нейронів у напрямку від вентральної до піальної поверхні кори[10], групування апікальних дендритів у пучки, а також, можливо, кластеризація еферентних аксонів кори й імуногістохімічна кластеризація нейронів. Співвідношення між усіма цими ознаками модульної організації далекі від вичерпного розуміння[11], що часто є джерелом термінологічної плутанини і двозначностей[12].

---

[1] V. B. Mountcastle, 1957.

[2] P. Rakic, 1988, 2008, 2009; V. B. Mountcastle, 1997; J. C. Horton, D. L. Adams, 2005; P. Rakic та співавт., 2009.

[3] V. B. Mountcastle *(2003): "Lorente de No had described, in 1949, synaptically linked, trans-laminar, chains of neurons in the rodent cortex, which he postulated to be an elementary unit of the neocortex. Several anatomists had described cords of cells oriented normally to the pial surface, like those in the human auditory cortex described by von Economo, who first used the word column to describe them (von Economo and Koskinas, 1925). The Golgi method Lorente de No used revealed no sign of the horizontal disjunctions in functional properties we now know to characterize columnar organization, and to group sets of minicolumns into columns. I quote him directly, for Fulton's textbook of Neurophysiology is not now widely available*".

[4] Викладеної у праці: Lorente de No, R., The cerebral cortex: architecture, intracortical connections and motor projections. In J. F. Fulton *(Ed.)*, Physiology of the Nervous System, Oxford University Press, London, 1938, pp. 291–321.

[5] J. A. Larriva-Sahd *(2014): "While this issue is beyond the scope of the present brief assay, the term cortical "module," or "elementary unit" was coined by Lorente de Nó to refer to a vertical neural quantum having distinct extrinsic afferences and interneurons converging onto single or a group of pyramidal cells (vide infra); the axon of the latter is both the output and recurring element of the unit. ... Although it has been assumed (see Mountcastle, 2003) that the concept of cortical "module" was presented first in the memorable chapter released in 1949 (Lorente de Nó), this happened quite a while earlier. Time matters, especially because as earlier as 1933 he anticipated the existence of physiologically distinct elemental units nearly 20 years before that intracellular recordings came to our technological armamentarium. In fact, the essence of the concept created by Lorente de Nó imparts to structural elements a physiological implication: it is, therefore, binomial. Structurally, each vertical "elemental unit," or "cylinder" is composed of afferent fibers, short-axon neurons and pyramidal cell(s) endeavor to produce a common physiological response. Indeed, what he wrote casts no doubt: "but no matter what kind of cylinders we choose, — all are equally well justified and everyone will have a real physiological existence at determined moments of cortical function" (Lorente de Nó, 1933)*".

[6] Однак, автори, наводячи цитату з R. Lorento de No *(1938)*, на жаль, не подають того місця роботи, де фігурує ключове для історіографії концепції кіркової колонки словосполучення *"вертикальний циліндр".*

[7] Бібліографічний реквізит праці з'ясувати не вдалося; наводимо мережеве посилання на неї: *https://www.feps.org/yuklemeler/famous_european_physiologists/RafaelLorentedeNo.pdf.*

[8] Lorente de Nó, R. La corteza cerebral del ratón. Primera contribución. La corteza acústica. Trab. Lab. Invest. (Madrid) 19: 147–188. 1921.

[9] Тангенційна функціональна кластеризація у колонки; J. C. Horton, D. L. Adams, 2005.

[10] Йдеться про мініколонки — *"minicolumns".*

[11] J. C. Horton, D. L. Adams, 2005; G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

[12] P. Rakic, 2008.

Найочевиднішим атрибутом модульної організації будь-якої ділянки мозку є кластеризація сом нейронів, виявна звичайними оглядовими методиками забарвлення[1]. D. P. Buxoeveden і M. F. Casanova *(2002)* бачать витоки осмислення такого феномену у концепції R. Lorente de No *(1938)* і саме у контексті цього явища прагнули інтерпретувати власні функціональні результати V. B. Mountcastle й інші дослідники[2]. У такому розумінні кіркова мініколонка містить 80–100 нейронів II–VI-го шарів, її діаметр складає ~50 мкм *(Ibid.)*. Із ускладненням організації мозку приматів середній діаметр мініколонок збільшується від ~20 мкм у примітивних мавп до понад 60 мкм — у людини *(D. P. Buxoeveden, 2012)*[3].

Зазначимо, що у первинній руховій корі людини колонки формуються навколо невеликих гнізд гігантських пірамід Беца, розташованих у V-му шарі *(G. Meyer, 1987)*, причому кластерне розташування цих нейронів описано самим В. Бецом у праці 1874-го року[4]: *"Клетки этого переднего центра не составляют сплошного слоя, а расположены гнездами по одной, по [...] по три и более вместе, и гнезда эти находятся друг от друга на расстоянии от 0,3 до 0,7 мм. Иногда в одном гнезде [бывает] по пяти клеток различной величины в указанных выше пределах"*. Це свідчення з точки зору концепції модульної організації кори примітне ще і тим, що у V шарі первинної рухової кори навколо гігантських пірамід Беца групуються інші нейрони *(щоправда, такі скупчення не відповідають колонковим агрегатам III-го шару; G. Meyer, 1987)*.

Стосовно співвіднесення понять кіркової та онтогенетичної колонки[5] однозначності ще менше. Концепція протомапи[6] із вмонтованим у неї поняттям онтогенетичної колонки аргументовано стверджує, що глобальні тангенційні риси зрілої кори наперед визначені на ранніх стадіях диференціації нервової трубки, на рівні популяції нейральних прогеніторів міхурів кінцевого мозку; під час онтогенезу відбувається потовщення нервової трубки і допіальний рух новоутворених у білявентрикуляній зоні нейронів, так що уся товща кінцевого мозку є сукупністю радіарних колонок клітин — власне онтогенетичних колонок. V. B. Mountcastle *(1997)* бачить у цій схемі джерело аргументів на користь власної концепції, однак, як видно з допису P. Rakic *(2008)*, його її автор відноситься до таких паралелей стриманіше; більш того, він зазначає, що окремо розглядувані функціональні колонки, найімовірніше, формуються з різних онтогенетичних колонок[7].

Цитоархітектонічні дослідження демонструють, що одним з атрибутів колонкової модулярності кори може бути і пучкоподібний хід апікальних дендритів пірамідних нейронів *(V. B. Mountcastle, 1997[8]; див. рис. 81, 83)*. Артикулювання цієї ідеї і дослідження розповсюдженості пучків апікальних дендритів у корі головного мозку ссавців приписують ряду авторів[9], однак завершений вигляд вона отримала у A. Peters і M. A. Walsh *(1972)* та K. Fleischhauer і співавторів *(1972)*[10]. Напевне, розвиток ідеї було тригеровано пошуком надійнішого морфологічного кореляту функціональних модулів первинної соматосенсорної, зорової і слухової кори[11]. На

[1] Оглянуто D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002.

[2] Тривалий час саме такого роду кластери розглядали як морфологічний корелят функціональних модулів, виявлених для різних ділянок кори — D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002, з посиланням на ряд авторів, у тому числі на працю E. G. Jones *(2000)*.

[3] До речі, з тексту праці сенс терміна *"мініколонка"* розкривається непрямо, напевне, завдяки *Fig. 1 (праворуч), де на оглядовому зрізі візуалізовано саме розподіл сом нейронів (забарвлення не вказано, однак текстуальне пояснення таке: "The neocortex in its earliest stages presents an almost perfect linearity of neurons packed closely together (Fig. 1)")*. На початку праці подано доволі обтічне визначення терміна *"мініколонка"*: "*For the purposes of this chapter, the minicolumn is defined as the vertical orientation of cortical organization, both anatomically and physiologically, at a spatially small scale ranging between 20 and 80 μm in width*".

[4] Бец В. А. *(1874)* Два центра в корковом слое человеческого мозга *(краткое сообщение)*. Московский врачебный вестник. 1874, № 24, июль, стр. 26–28. Слово у квадратних дужках відтворено нами з неякісної фотокопії праці. Стаття подана у збірнику: Бец В. А. Анатомические и гистологические исследования *(Избранные труды)*. Ред. Л. А. Кукуев. М.: Медгиз, 1950, 299 [300] с.

[5] P. Rakic, 1988, 2008, 2009; P. Rakic та співавт., 2009.

[6] "*Protomap*."

[7] P. Rakic *(2008): "... the term cortical "column" is used in so many ways that it can be very confusing to the nonspecialist if not more precisely defined. ... Thus, I have used the term "ontogenetic column" in designating the cohorts of cortical neurons that originate, over time, from a single neuronal progenitor (15). ...* ***The relationship between ontogenetic and various functional columns has not been adequately investigated.*** *However, it has been clear from the beginning that* ***any functional column in the adult cerebral cortex must consist of several ontogenetic columns*** *(polyclones), depending on their function; and that neurons from different clones intermix with the adjacent columns as they migrate across the intermediate zone (18)." (виділено нами — В. М.)*.

[8] З посиланням на: A. Peters, C. Sethares, 1996.

[9] Йдеться про наступні праці: Fifkova, E. *(1970)*. The effect of unilateral deprivation on visual centers in rats. J. Comp. Neurol.140, 431–438; von Bonin, G., and Mehler, W. R. *(1971)*. On columnar arrangement of nerve cells in cerebral cortex. Brain Res.27, 1–9; A. Peters, M. A. Walsh, 1972.

[10] Оглянуто G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010): "Although the radial arrangement of dendrites (Fifkova, 1970) and cell bodies (von Bonin and Mehler, 1971) had been previously noticed (quoted in Peters and Walsh, 1972) the first comprehensive descriptions of dendritic bundles in cerebral cortex appear to be those of Peters and Walsh (1972)and of Fleischhauer et al. (1972)*".

[11] Йдеться про уже цитовані праці — V. B. Mountcastle *(1957)*, D. H. Hubel і T. N. Wiesel *(1963)*, M. Abeles і M. H. Goldstein Jr. *(1970)*; оглянуто G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010): "The work in Peters' laboratory was motivated by the search of a morphological substrate for the cortical "columns" initially demonstrated by physiological methods by Mountcastle (1957) in the primary somatosensory cortex, by Hubel and Wiesel (1963) in the primary visual cortex, and by Abeles and Goldstein Jr. (1970) in the primary auditory cortex*".

початку стверджувалося, що пучки апікальних дендритів видимі на тангенційних зрізах IV-го і III-го шарів кори, число дендритів у пучку варіює між одним і чотирнадцятьма, відстань між пучками складає 50–150 мкм; основу пучків формують апікальні дендрити нейронів V-го шару, у піальному напрямку до них долучаються апікальні дендрити нейронів поверхневіших шарів; нарешті, пучки дендритів відповідають агрегатам тіл нейронів, візуалізованих при забарвленні за Ніссле *(оглянуто G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010[1]; див. також рис. 82)*. У подальшому концепція практично не змінювалася; було виявлено пучки, котрі формуються апікальними дендритами не V-го, а VI-го шару *(Ibid.[2])*, з'явилась можливість візуалізації пучків не лише у III-му та IV-му, а й у II-му шарі *(Ibid.[3])*, з'ясовано, що у зоровій корі середня відстань між пучковими модулями зменшується зі збільшенням організації тварини[4].

Функціональна значимість і, головне, співвіднесення пучків апікальних дендритів та кіркових мініколонок у сенсі скупчень тіл нейронів[5] залишається спекулятивним. За розмірами обидві структури відповідають одна одній[6], однак їх співвізуалізація на тангенційних зрізах кори[7] демонструє, що вже у V-му і тим більше у III-му шарі пучки дендритів розташовані поміж колонками сом нейронів[8], самі ж соми нахилені так, щоб їхні апікальні дендрити потрапляли у пучки[9]. Крім того, окремі нейрони можуть відсилати стовбури біфуркованих апікальних дендритів у різні пучки[10], або, навпаки, нейрони різних колонок сом можуть відсилати апікальні дендрити в один і той же пучок[11], тобто поблизу піальної поверхні кожен пучок вірогідно містить апікальні дендрити нейронів різних соматичних колонок. Враховуючи, що середня кількість дендритів у пучку — 6.5–8[12], а колонка містить 80–100 сом, з яких, імовірно, 60–80 — пірамідні[13], вона теоретично може формувати ~9 пучків апікальних дендритів[14]. Однак дійсність набагато складніша, і один пучок є мозаїкою апікальних дендритів від груп нейронів кількох колонок сом[15]. І все ж, G. M. Innocenti та A. Vercelli *(2010)* вважають, що саме модулярність на основі дендритних пучків краще ув'язує морфологічні і функціональні властивості, а також особливості онтогенезу однорідної кори[16].

У підсумку — дендритні пучки, мініколонки сом нейронів і функціональні колонки кори є комплементарними ознаками модулярної організації однорідної кори, однак співвідношення між ними на даний час неясне. Аналогічну ситуацію можна спостерігати і стосовно модулярної організації різнорідної кори, наприклад, МЕК *(див. том II, с. 82-89)*.

На тлі усіх цих свідчень вкрай важливим і дійсно провіденційним є спостереження В. Беца, котре можна вважати першим фіксованим описом модулярності на основі пучкування апікальних дендритів: *"Вторая часть третьей лобной извилины содержит во втором и третьем слое маленькие длинные пирамидки*

---

[1] "*The study was carried out in tangential sections of the primary somatosensory cortex (area 3) of the rat, and later extended to the visual cortex (see below), and led to the following seminal concepts. (i) "Clusters" of apical dendrites are clearly visible in tangential sections through layers IV and III; (ii) the number of dendrites in a cluster varies between 1 and 14, the distance between clusters between 50 and 150 μm; (iii) the clusters correspond to dendritic bundles originating in layer V, amplified by the addition of dendrites from more superficial neurons; (iv) the dendritic bundles correspond to aggregates of cell bodies visible in Nissl preparations*."

[2] З посиланням на: M. Sakai, 1985; M. I. Escobar та співавт., 1986.

[3] З посиланням на: T. Miyashita та співавт., 2009.

[4] 60 мкм — у щура, 56 мкм — у кота, 23 мкм — у макака; G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010),* з посиланням на: Peters, A. *(1997).* Pyramidal cell modules in cerebral cortex. In: Recent Advances in Microscopy of Cells, Tissues and Organs, P. M. Motta, ed. *(Rome, A. Delfino),* pp. 187–192. Загальна ж кількість пучків для зорової кори щура складає $2.5–3.4 \times 10^3$, кота — 1.6×10^5, мавпи — 2.9×10^6 *(G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010)*.

[5] G. M. Innocenti, A. Vercelli *(2010),* з посиланням на: D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova *(2002)*.

[6] Діаметр на тангенційному зрізі у обох — ~50 мкм *(G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010)*.

[7] G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010)*, з посиланням на: A. Peters, M. A. Walsh, 1972; A. Peters, D. A. Kara, 1987.

[8] G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010)* відсилають читача до Fig. 3, 7 і 11B у роботі A. Peters і D. A. Kara (1987).

[9] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на: A. Peters, M. A. Walsh, 1972; A. Peters, D. A. Kara, 1987; P. L. Gabbott, 2003.

[10] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на: *W. Massing, K. Fleischhauer*, 1973 *(Massing, W., and Fleischhauer, K. (1973). Further observations on vertical bundles of dendrites in the cerebral cortex of the rabbit. Z. Anat. Entwicklungsgesch.141, 115–123); K. Fleischhauer, K. Detzer, 1975 (Fleischhauer, K., and Detzer, K. (1975). Dendritic bundling in the cerebral cortex. In Advances in Neurology, G. W. Kreutzberg, ed. New York, Raven Press)*; *A. Peters, D. A. Kara, 1987.*

[11] G. M. Innocenti і A. Vercelli 2010, з посиланням на *Fig. 3* у роботі A. Peters і D. A. Kara *(1987).*

[12] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на: A. Peters, D. A. Kara, 1987; A. Vercelli та співавт., 2004.

[13] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010, з посиланням на: D. P. Buxoeveden, M. F. Casanova, 2002.

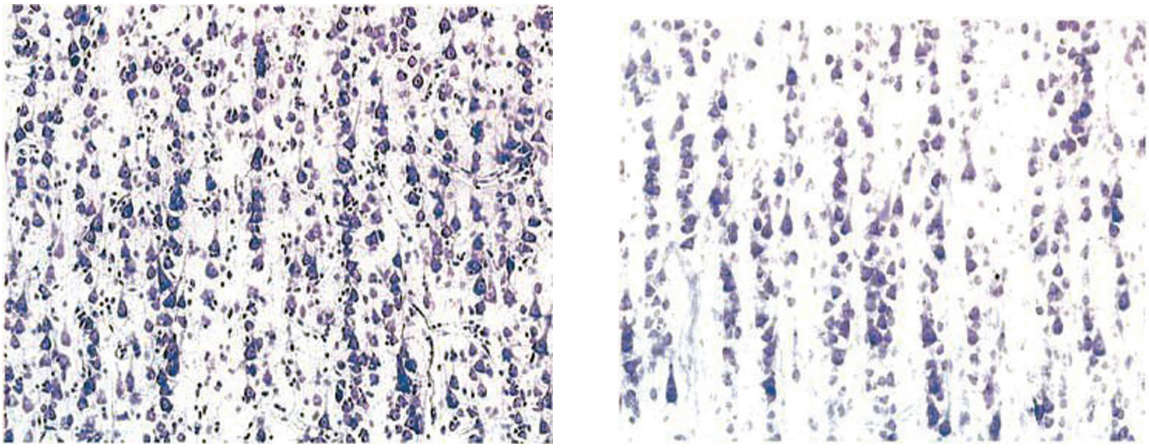
[14] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

[15] G. M. Innocenti, A. Vercelli, 2010.

[16] "*However, a more direct link between cortical morphology, function and development, applies to dendritic bundles. Newly generated neurons reach their final position in cortex by ascending with their apical dendrites in close contact to the radial glia (Rakic, 1988). It would not be surprising if neurons which select the same radial glia processes because of some genetically determined membrane signaling properties, would also, in adulthood, participate in the same dendritic bundle whereby receiving the same input, while with their axons they participate in the same axonal bundle, proceeding to specific pathways and targets*."



Рис. 79. Мікроколонки кори верхньої скроневої борозни людини. Забарвлення за Нісслем. Збільшення у 40 разів. E. G. Jones *(2000)*



9 year old human 67 year old human

Рис. 80. Мікроколонки кори скроневої площини *(planum temporale)* людини 9-ти і 67-ми років. Забарвлення за Нісслем з наповненням целоїдином[1]. Збільшення у 100 разів. D. P. Buxoeveden і M. F. Casanova *(2002)*

[1] *"Nissl-stained slides, celloidin embedded."*

с очень длинными верховыми отростками, расположенными кучками по нескольку вместе; причем как самые клетки в этих кучках, так и особенно их длинные отростки имеют особое положение, так что они как бы переплетаются между собой" (В. Бец, 1882[1]).

З огляду на всі викладені факти і беручи до уваги матеріал, наведений на рис. 84-88, можна констатувати, що В. Бец, окрім першого цитоархітектонічного опису модулярної організації різнорідної кори[2], у двох працях[3] по-

[1] Бец В.А. *(1882)* О подробностях строения мозговой корки человека. Предварительное сообщение. Медицинское обозрение, М., 1882, Т. XVIII, сентябрь, отд. III, стр. 413–423. Стаття подана у збірнику: Бец В. А. Анатомические и гистологические исследования *(Избранные труды)*. Ред. Л. А. Кукуев. М.: Медгиз, 1950, 299 *[300] с*.

[2] Йдеться про "*glomeruli corticalia*": *"Конец аммоновой извилины и весь конец височной доли (polus temporalis) имеют ту особенность, что в них пирамидки третьего слоя, кроме своего места, помещаются еще непосредственно под первым слоем. Тут они располагаются совершенно своеобразно большими круглыми кучками, находящимися на расстоянии одна от другой. Пирамидальные клетки этих кучек располагаются в самых разнообразных направлениях друг к другу, направлениях, имеющих сходство с направлениями рядов ниток в клубке, поэтому я хочу их назвать клубочками коркы (glomerula corticalia)." (В. Бец, 1882)*.

[3] 1874-го і 1882-го року: Бец В. А. *(1874)* Два центра в корковом слое человеческого мозга *(краткое сообщение).* Московский врачебный вестник. 1874, № 24, июль, стр. 26–28. Бец В. А. *(1882)* О подробностях строения мозговой корки человека. Предварительное сообщение. Медицинское обозрение, М., 1882, Т. XVIII, сентябрь, отд. III, стр. 413–423. Статті подано у збірнику: Бец В. А. Анатомические и гистологи-

дає ще три приклади модульної організації кори головного мозку: для однорідної кори — кластери[1] гігантських пірамід первинної рухової кори[2], пучки апікальних дендритів кластерів[3] II–III-го шару кори 3-ї лобової звивини[4], а для різнорідної кори — кластери[5] дрібних пірамід і, ймовірно, гігантських веретен V-го шару кори острівця[6].

і знову острови

Закінчити цю главу ми хотіли б родзинкою.

Зараз ми чи не вперше розкриємо ще одне, історичне за своєю вагою спостереження В. Беца, котре має стосунок до теми модульної організації мозку. І це будуть знову лімбічні острови, тільки тепер уже не кори, а нюхового мозку.

Острови Калеха[7] — своєрідні скупчення гранулярних клітин у ділянці вентрального стріатума, розташовані поблизу вентральної ж поверхні нюхової ділянки головного мозку. У більшості видів — локалізовані у товщі нюхового горбка[8], у III-му, інколи у II-му шарі[9], у приматів і людини — у товщі *nc. accumbens*[10]. Форма островів має латералізаційну специфіку[11]. У гризунів комплекс островів містить 7 нейронних кластерів, у середині кластерів зазвичай розташовані великі клітини, по периферії — дрібніші[12]. Виокремлюють великий острів[13], розташований на медіальній межі *nc. accumbens*[14]. Нейрони островів утворюються з бічного гангліонарного підвищення[15], у період дозрівання експресують FOXP1[16], PBX3[17] і MEIS2[18] *(K. Takahashi та співавт., 2008*[19]*)*. Зрілі нейрони експресують[20] BCL-2[21], серотоніновий рецептор 5-HT_6, канабіноїдний рецептор CB_2, до-

---

ческие исследования *(Избранные труды)*. Ред. Л. А. Кукуев. М.: Медгиз, 1950, 299 *[300] с*.

[1] В оригіналі — гнізда.

[2] *"Клетки этого переднего центра не составляют сплошного слоя, а расположены гнездами по одной, по три и более вместе, и гнезда эти находятся друг от друга на расстоянии от 0,3 до 0,7 мм. Иногда в одном гнезде [бывает] по пяти клеток различной величины в указанных выше пределах." (В. Бец, 1874).* Слово у квадратних дужках відтворено нами з неякісної фотокопії праці. Стаття подана у збірнику: Бец В. А. Анатомические и гистологические исследования *(Избранные труды)*. Ред. Л. А. Кукуев. М.: Медгиз, 1950, 299 *[300] с*.

[3] В оригіналі — *"купок" ("кучек")*.

[4] *"Вторая часть третьей лобной извилины содержит во втором и третьем слое маленькие длинные пирамидки с очень длинными верховыми отростками, расположенными кучками по нескольку вместе; причем как самые клетки в этих кучках, так и особенно их длинные отростки имеют особое положение, так что они как бы переплетаются между собой." (В. Бец, 1882).* Цитату зі статті подано за збірником: Бец В. А. Анатомические и гистологические исследования *(Избранные труды)*. Ред. Л. А. Кукуев. М.: Медгиз, 1950, 299 *[300] с*.

[5] В оригіналі — *"купки" ("кучки")*.

[6] *"То же [стосовно кластерної структури — В. М.] можно сказать и об островке (insula), где также группируются в кучки маленькие пирамидки с длинными верховыми отростками, **а также клетки пятого слоя, сходные по величине с такими же клетками начала gyrus cinguli.**" (В. Бец, 1882; виділено нами — В. М.).* Цитату зі статті подано за збірником: Бец В. А. Анатомические и гистологические исследования *(Избранные труды)*. Ред. Л. А. Кукуев. М.: Медгиз, 1950, 299 *[300] с*.

[7] *Insulae olfactoriae* s. *insula callejae*; англ. — *islands of Calleja*.

[8] Tuberculum olfactorium; K. Talbot та співавт., 1988; S. Adjei, D. W. Wesson, 2015; A. Xiong, D. W. Wesson, 2016; *https://en.wikipedia.org/wiki/Olfactory_tubercle.*

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Olfactory_tubercle.*

[10] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja*, з посиланням на: J. R. Stevens, 2002. Річ у тім, що у людини нюховий горбок практично відсутній, зона його типового розташування у інших ссавців виповнена *nc. accumbens (N. Sakamoto та співавт., 1999, pp. 18, 19),* орієнтиром розташування островів Калеха людини може бути ділянка відразу позаду проекції переднього нюхового ядра, тобто відразу позаду від основи нюхового трикутника *(N. Sakamoto та співавт., 1999, fig. 2, pp. 18, 19)*. Див. також: L. L. Neto та співавт., 2007; L. Lucas-Neto та співавт., 2013, 2014; S. Salgado і M. G. Kaplitt, 2015.

[11] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja,* з посиланням на: J. de Vente та співавт., 2001.

[12] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja.*

[13] *Insula magna*.

[14] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja.*

[15] lateral ganglionic eminence; *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja,* з посиланням на: S. De Marchis та співавт., 2004.

[16] *Forkhead Box P1*.

[17] *pre-B-cell leukemia transcription factor 3*, або *PBX homeobox 3*.

[18] *Meis homeobox 2*.

[19] Цитуємо за: *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja.*

[20] Оглянуто у: *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja*; див. також: J. C. Arnold та співавт., 2001; J. L. Fudge, S. N. Haber, 2002; J. P. Gong та співавт., 2006.

[21] *B-cell lymphoma 2*.

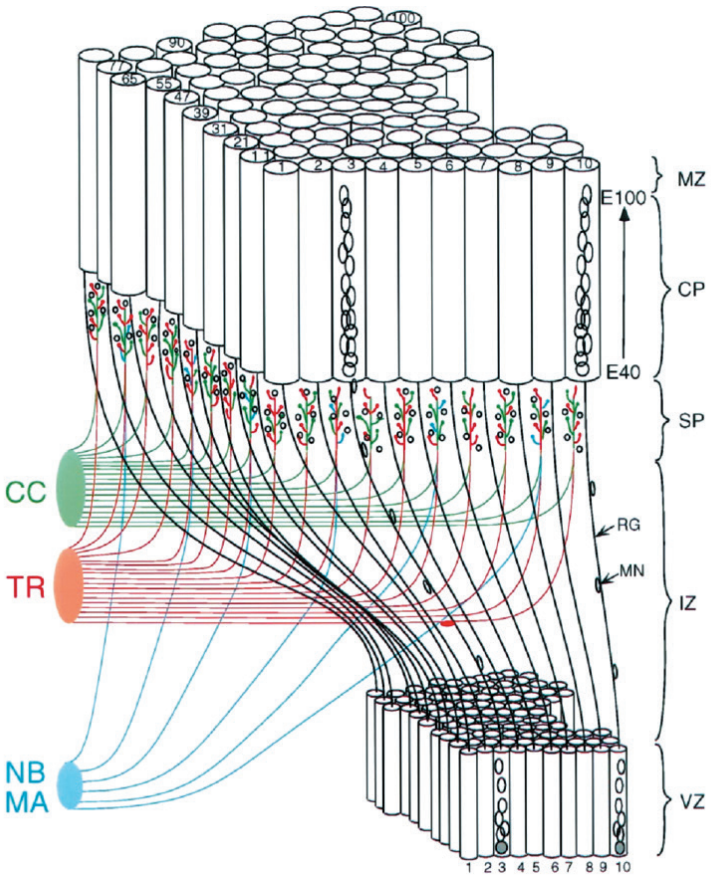


Рис. 81. Схема моделі *"онтогенетичної колонки"* у модифікації V. B. Mountcastle *(1997)*[1]. Умовні позначення: CC — contralateral corticocortical bundles; CP — cortical plate; IZ — intermediate zone; MA — monamine nuclei of the brainstem; MN — migrating neurons; MZ — marginal zone; NB — nucleus basalis; RG — radial glial cell; SP — subplate; TR — thalamic radiation; VZ — ventricular zone

[1] Із посиланням на P. Rakic *(1995)*; бібліографічний реквізит цього першоджерела автор не наводить.

фамінові рецептори D_2 і D_3, ацетилхоліновий мускариновий рецептор M_4, рецептори нейротензину[1] і окситоцину, фосфодіестеразу 7B, білок *prokineticin*, протеїнкіназу SAST[2], а також синтазу монооксиду азоту[3].

Острови загалом отримують проекції від мигдалеподібного комплексу *(I. Ubeda-Banon та співавт., 2008[4])*, від нейронних груп перегородки, від грушоподібної кори[5] і *nc. accumbens*, а також дофамінергічну іннервацію від чорної речовини і VTA *(J. H. Fallon та співавт., 1978[6])*. Зони преферентного проектування нейронів островів включають медіо-дорзальне ядро таламуса, котре відповідає за обробку сенсорної інформації, регуляцію неспання і передачу інформації у кору[7]; описано обопільні зв'язки островів Калеха з грушоподібною[8] корою; проекції у базальний передній мозок формуються зовнішніми, дрібнішими нейронами кластерів[9].

Функція островів Калеха вивчена фрагментарно, однак навіть виходячи з наявних даних, включає регуляцію сфери мотивації[10], серцево-судинної системи[11] і репродуктивної поведінки[12]; описано їхню роль

[1] *Neurotensin receptor 3*, NTS3

[2] *Syntrophin-associated serine/threonine kinase*.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja*, з посиланням на: J. de Vente та співавт., 2001.

[4] Цитуємо за: *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja.*

[5] *cortex piriformis*.

[6] Цитуємо за: *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja.*

[7] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja;* J. R. Stevens, 2002.

[8] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja,* з посиланням на: J. R. Stevens, 2002.

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja,* з посиланням на: J. H. Fallon та співавт., 1978.

[10] Формування корелятів підкріплення і відрази, можливо, болю; J. C. Arnold та співавт., 2001; J. L. Fudge, S. N. Haber, 2002; J. P. Gong та співавт., 2006; S. Ikemoto, 2007; A. Betourne та співавт., 2008; див. також: *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja#Function/Suggested_Functions.*

[11] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja#Function/Suggested_Functions,* з посиланням на: J. Rodrigo та співавт., 2002.

[12] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja#Function/Suggested_Functions,* з посиланням на: J. H. Fallon та співавт., 1978.

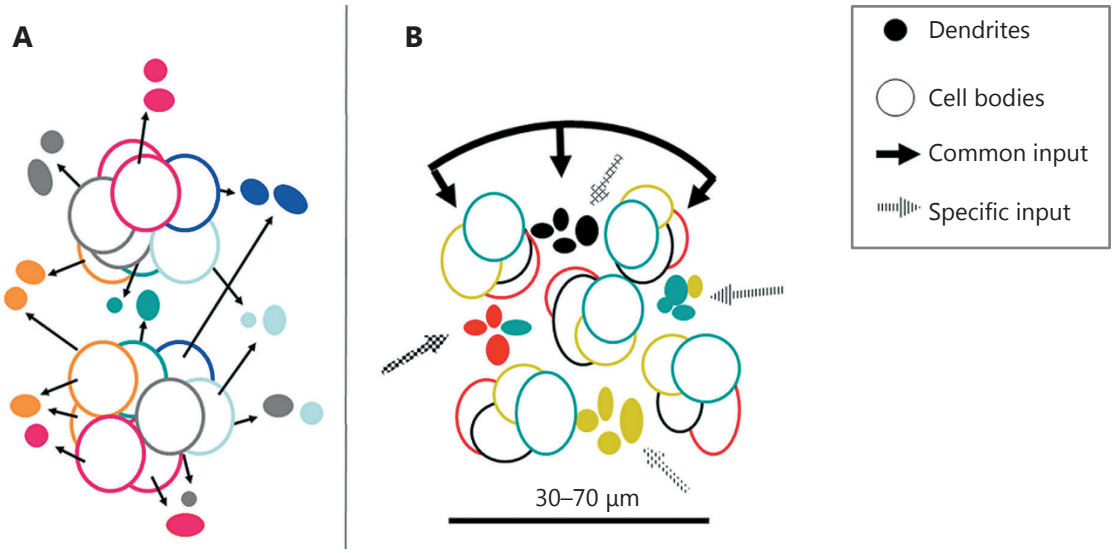


Рис. 82. Тангенційне просторове співвіднесення різних *"атрибутів"* модулярної організації на прикладі зорової кори ссавців загалом (**A**) та її III-го шару (**B**). G. M. Innocenti і A. Vercelli *(2010)*

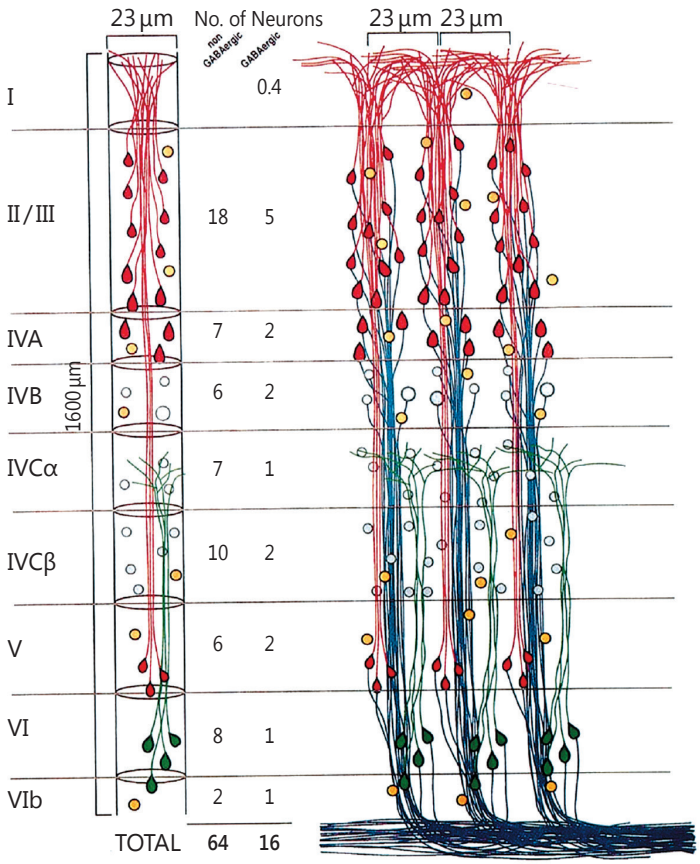


Рис. 83. Атрибути модулярності первинної зорової кори[1] макака за версією V. B. Mountcastle *(1997)*[2]

[1] Посмугованої кори.

[2] Схему запозичено у A. Peters і C. Sethares *(1996)* і, за словами V. B. Mountcastle *(1997)*, модифіковано.

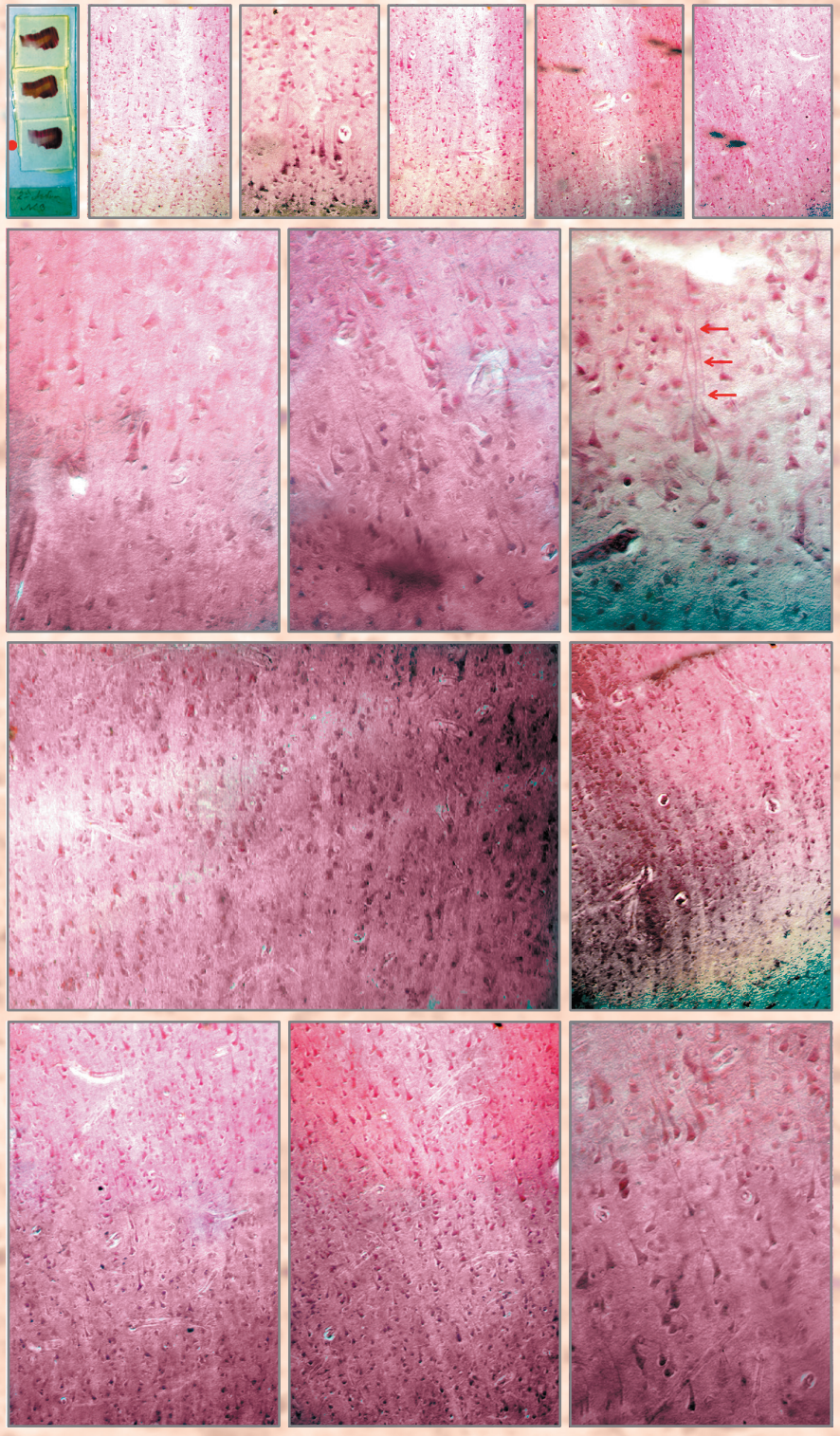


Рис. 84. Модульна організація лобової кори і пучки апікальних дендритів. Підпис В. Беца на препараті: *"2-я лобная № 3"*

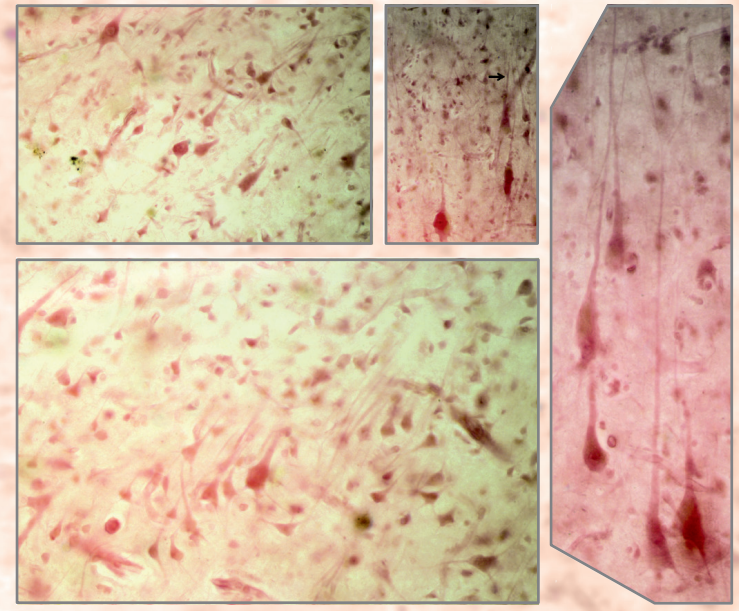
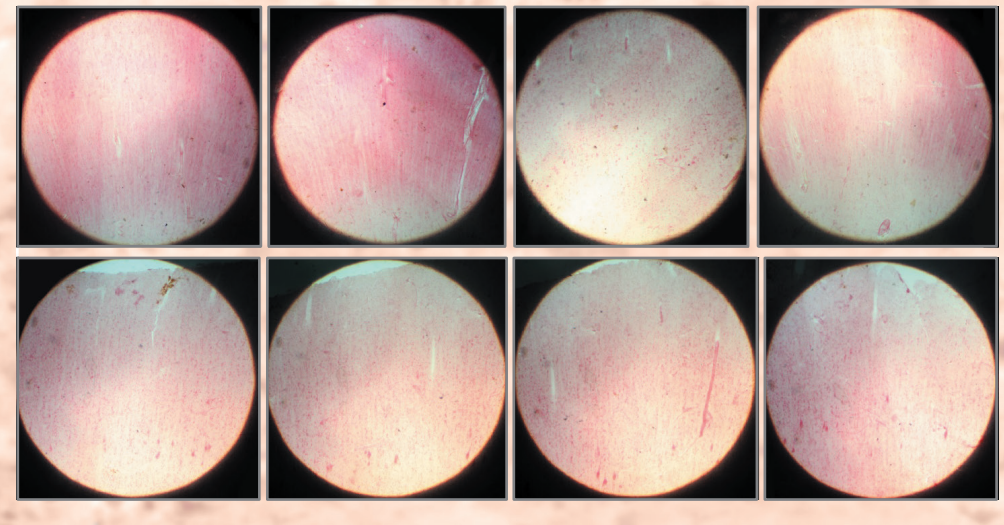


Рис. 85. Модульна організація передцентральної звивини на препаратах В. Беца: пучки апікальних дендритів пірамідних нейронів V-го шару, у тому числі гігантських пірамід Беца.



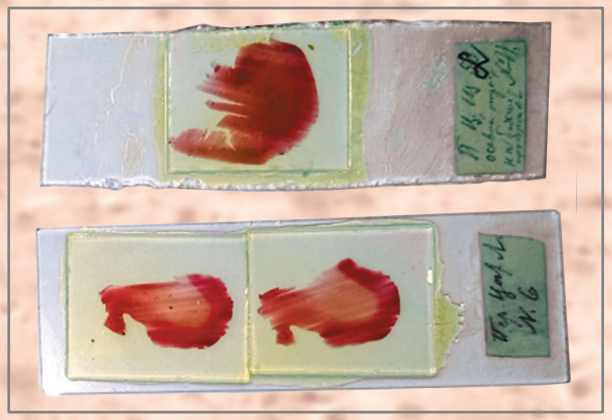


Рис. 86. Модульна організація кори передцентральної звивини. У всякому випадку, стосовно нижнього ряду такий висновок не викликає сумнівів: добре видно гігантські пірамідні нейрони V-го шару

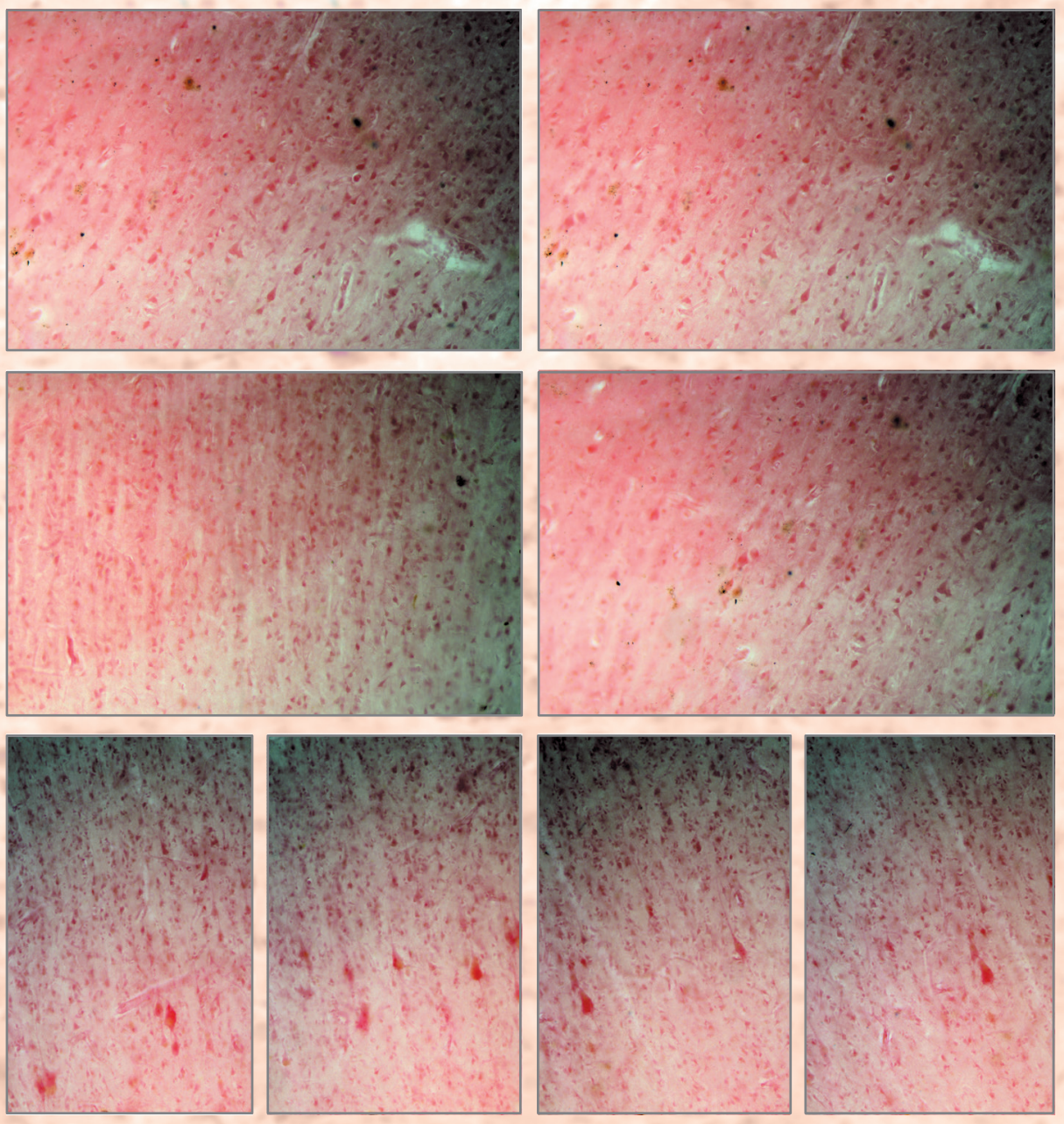


Рис. 87. Модульна організація нової кори на препаратах В. Беца. Нижній ряд — добре видно гігантські пірамідні нейрони В. Беца

у формуванні залежностей[1] і у патогенезі ряду психічних розладів[2]. Беручи до уваги все це, а також дані щодо впливу артеріального тиску на активність нейронів островів Калеха *(детально розглянуті нами у іншій праці)*, можна припускати, що ці структури — ще одна структура мозку, залучена до ретрансляції впливів серця на психічний процес *(див. т. 3, с. 8–42)*.

[1] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja#Function/Suggested_Functions,* з посиланням на: I. Ubeda-Banon та співавт., 2008; S. De Marchis та співавт., 2004.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja#Function/Suggested_Functions,* з посиланням на: J. Rodrigo та співавт., 2002.

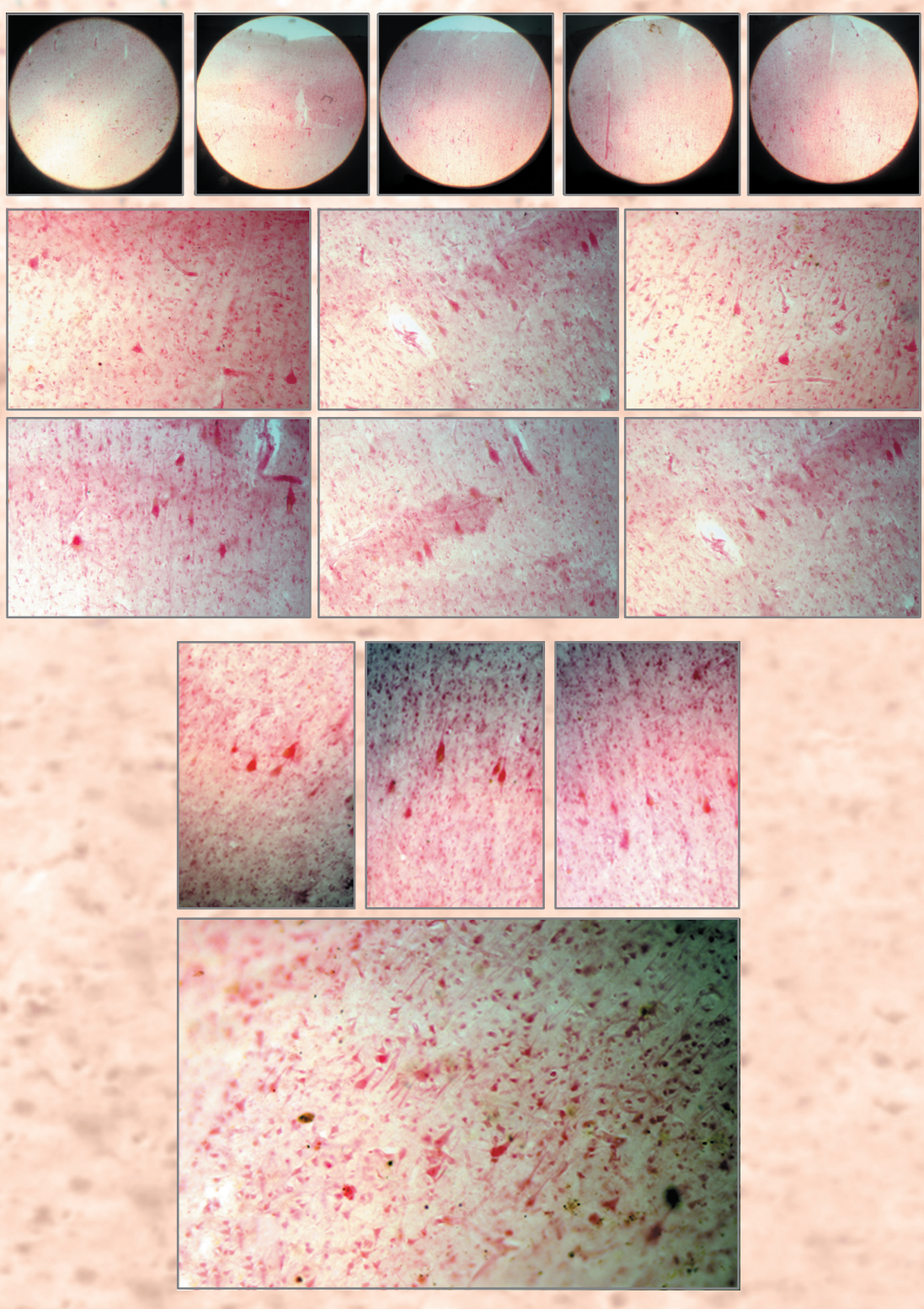


Рис. 88. Гігантські піраміди і їх гнізда на препаратах В. Беца *(макроскопічне фото самого препарату передцентральної звивини наведено на рис. 86*

Попри те, що острови отримали повсюдну назву на честь відомого іспанського анатома J. Calleja y Sánchez, у зв'язку з його працею 1893-го року[1], на даний час не викликає сумнівів помилковість такого епоніму[2]. По-перше, відомо, що німецький психіатр S. Ganser описав ці структури на 11 років раніше *(S. Ganser, 1882[3])*, а по-друге, цитоархітектонічна ділянка нюхового горбка, описана у праці J. Calleja y Sánchez *(1893)*, не відповідає місцю типової локалізації островів[4]. Аналогічну точку зору знаходимо у H. Stephan *(1975)*[5], у J. H. Fallon та співавторів *(1978)*[6] і у S. Adjei та D. W. Wesson *(2015)*[7].

[1] Calleja, C. 1893 La region olfactorie de cerebro. N. Moya, Madrid; цитату наводимо за: J. H. Fallon та співавт., 1978.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja#Etymology.*

[3] Ganser, S. 1882 Vergleichend-anatomische Studien uber das Gehirn des Maulwurfs. Morph. Jb., 7: 591–725; цитату наводимо за: J. H. Fallon та співавт., 1978.

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Islands_of_Calleja: "Furthermore, the current accepted definition of the islands of Calleja is not the same as the region Calleja himself studied. He was examining the thick portions of the cell layer of the olfactory tubercle rather than the granule cells that bear his name today. [O. E. Millhouse, 1987]."*

[5] H. Stephan *(1975, p. 310): "Friihe Beschreibungen des Tuberculum olfactorium stammen von GANSER (1882) und CALLEJA (1893). Beide Autoren beschrieben drei Schichten, und zwar neben der Molekularschicht eine Schicht aus kleinen, sehr dicht gedrangten Pyramiden, die durch das Eindringen von Kornern vielfach geschlangelt erscheint, und eine tiefe Schicht aus gro.Ben Pyramiden (GANSER), bzw. eine Schicht kleiner und mittlerer Pyramidenzellen und eine tiefe plexiforme Schicht oder Schicht der polymorphen Zellen (CALLEJA). Diese Gliederung in drei Schichten wurde spater allgemein bestatigt bzw. ubernommen, und zwar von CAJAL (1902b, 1903, 1911), GURDJIAN (1925), LOO (1931), FOX (1940), LAUER (1945), JOHNSON (1957 b), LOHMAN (1963), FERRER (1971/72), PRICE (1973)."*

[6] *"The islands of Calleja (IC) were first described by Ganser (1882) and later by Calleja (1893) as small clusters of granule cells located in the polymorph layer of the olfactory tubercle and the insula magna (ICm) which lies between the septum and nucleus accumbens. The IC are a phylogenetically constant feature in vertebrates and have been described in diverse mammalian genera including cetaceans (Breathnach, '531, marsupials (Obenchain, '251, rodents (Gurdjian, '25; O'Leary, '37; Hosoya, '73; Creps, '74; Salter, '74; Johnson, '57), carnivores (Sox, '40; Lauer, '45), monkeys (Snider and Lee, '61), and man (Johnston, '23; Crosby and Humphrey, '41; Sanides, '57; Takomoto et al., '62; Humphrey, '67."*

[7] *"A unique anatomical feature of the ventral striatum is the presence of dense cell clusters termed the "islands of Calleja" (IC) (Ganser, 1882). The IC are named after Julián Calleja y Sánchez based upon histological studies in rabbits (Calleja, 1893). The IC are observed in mammals ranging from humans (Sanides, 1957; Takimoto et al., 1962; Humphrey, 1967) to rats and mice (Hosoya, 1973; Creps, 1974; Salter, 1975). Whereas in humans the IC are localized within the nucleus accumbens (Meyer et al., 1989; Heimer, 2003), in rodents the IC are found in the olfactory tubercle (OT) (Millhouse and Heimer, 1984; Bayer, 1985; Hsieh and Puche, 2013)."*

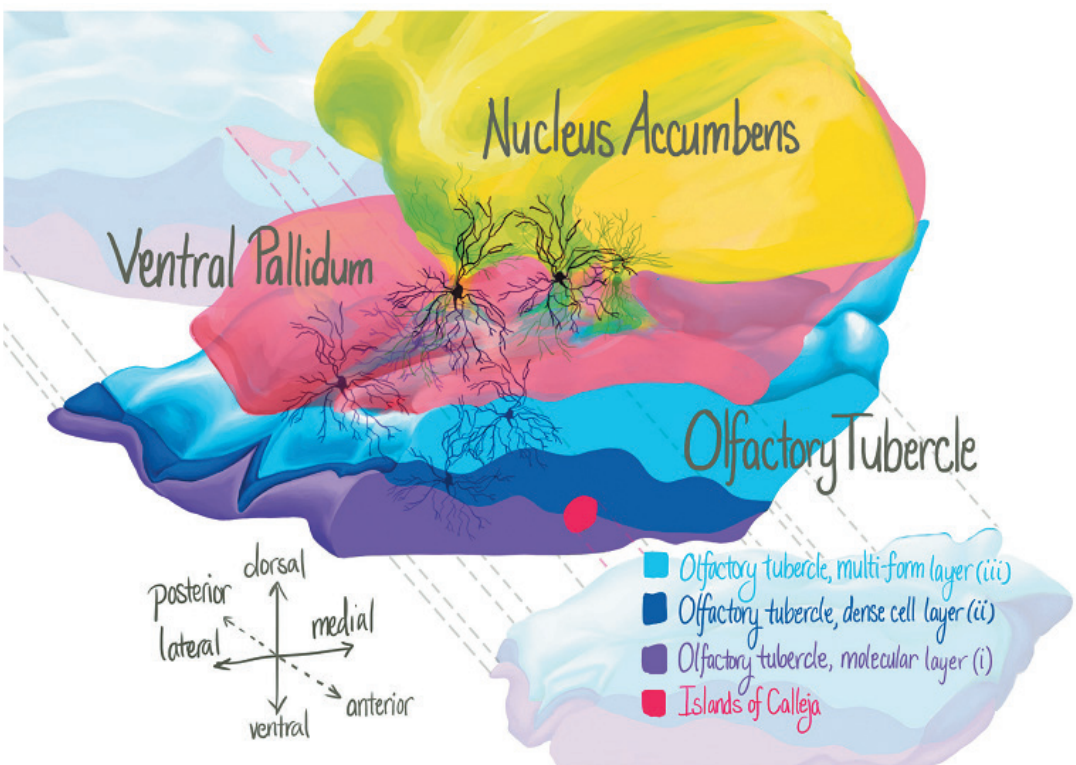


Рис. 89. Схема ділянки розташування островів Калеха у гризунів. A. Xiong і D. W. Wesson *(2016)*

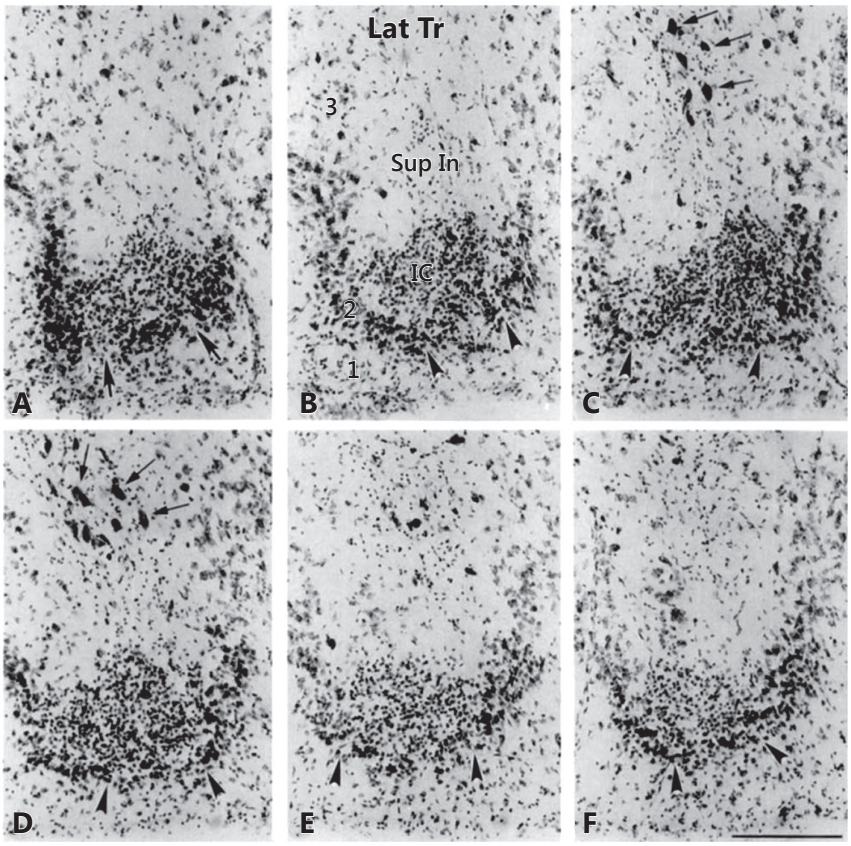


Рис. 90. Острови Калеха у дорослої кішки[1]. Ростроаудальна серія коронарних зрізів. Забарвлення за Нісслем. Масштабна смужка — 200 мкм. K. Talbot та співавтори *(1988)*. Умовні позначення: IC — ймовірно, islands of Calleja або internal capsule; Lat Tr — lateral transitional *[islands of Calleja complex]* unit; Sup In — suprainsular [islands of Calleja complex] sector; 1, 2 і 3 — відповідно, молекулярний, щільноклітинний[2] і дрібноклітинний[3] шари нюхового горбка

[1] Стать тварин, залучених у дослідження, не вказано.

[2] *"Densocellular."*

[3] *"Parvicellular."*

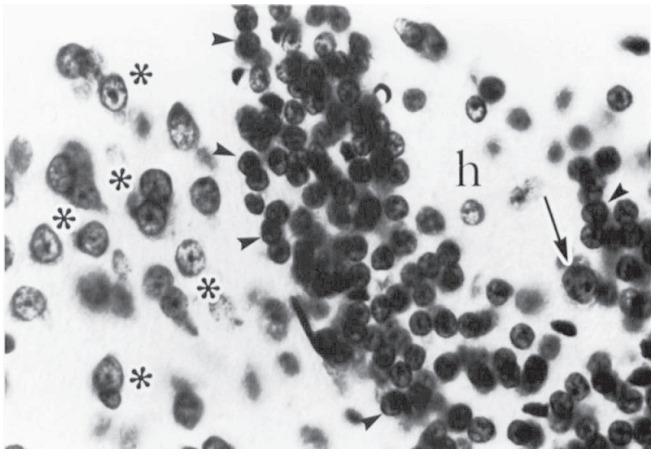
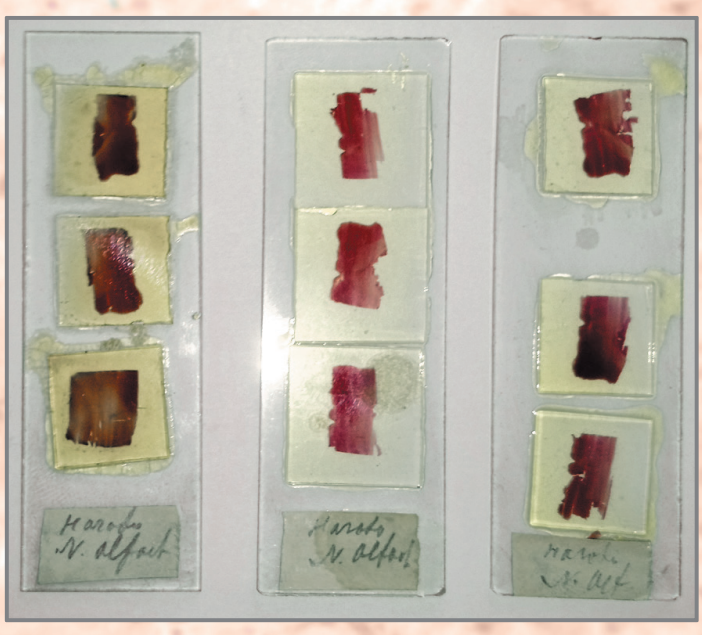
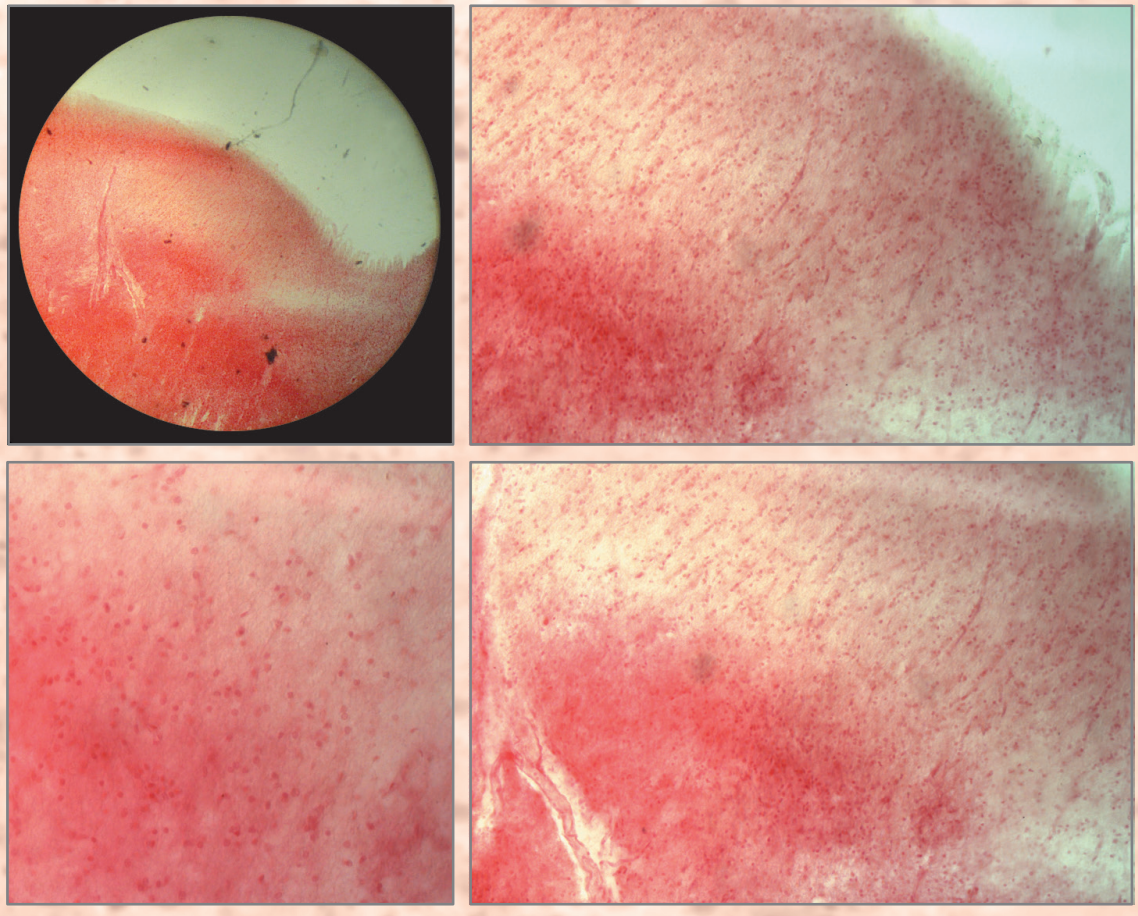


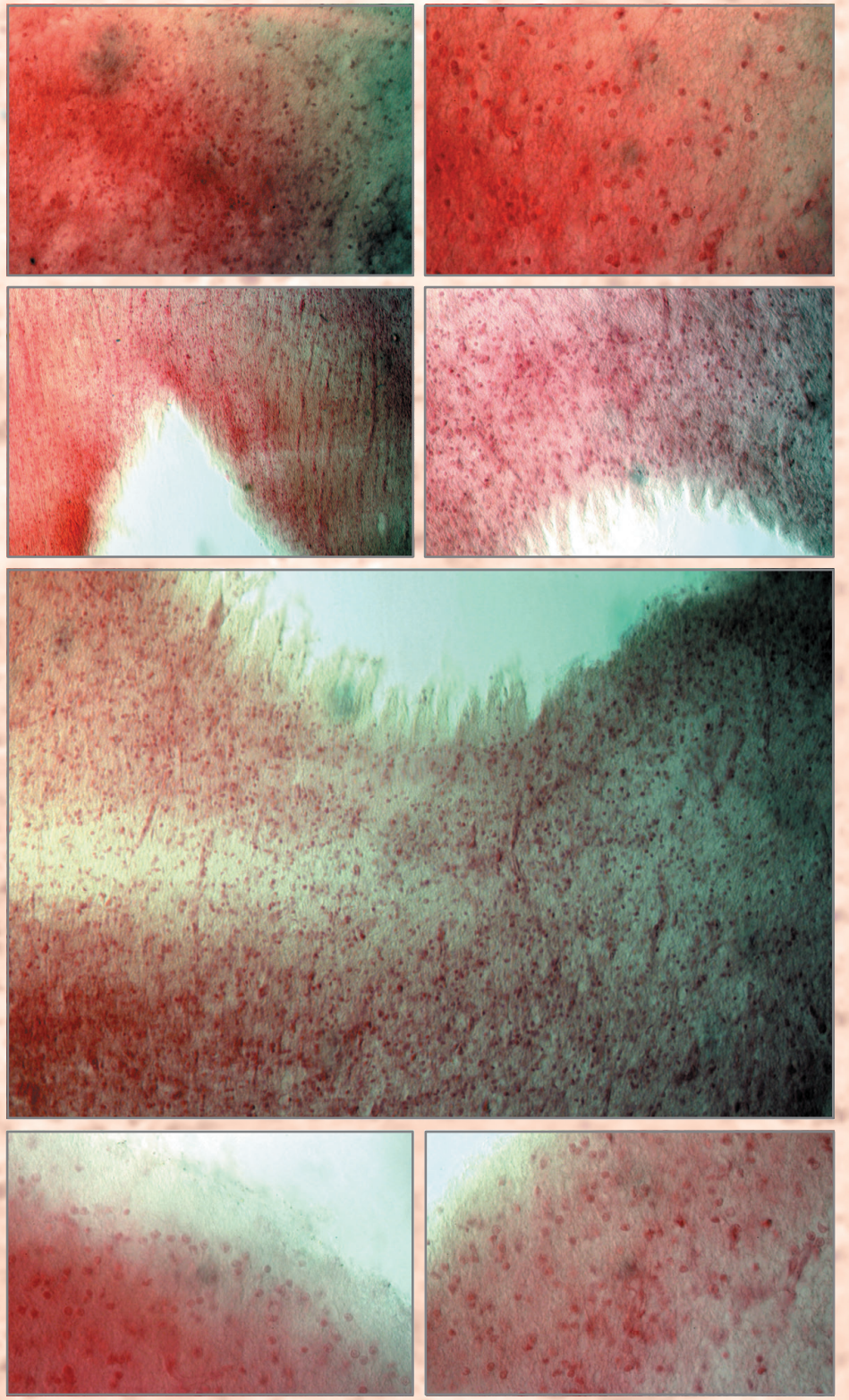
Рис. 91. Типові дрібні[1] нейрони островів Калеха щура. O. E. Millhouse *(1987)*

[1] 5–8 мкм у діаметрі.

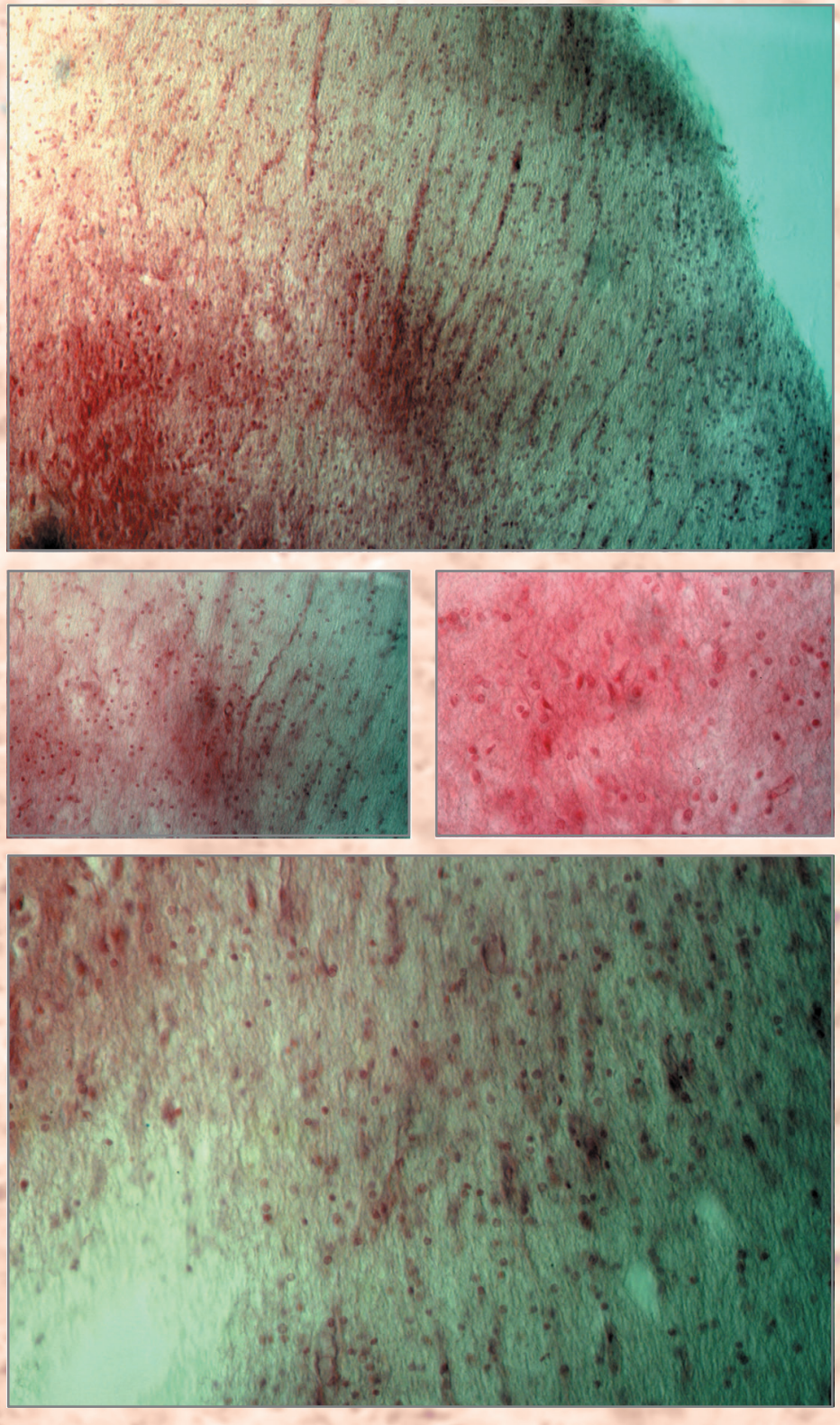




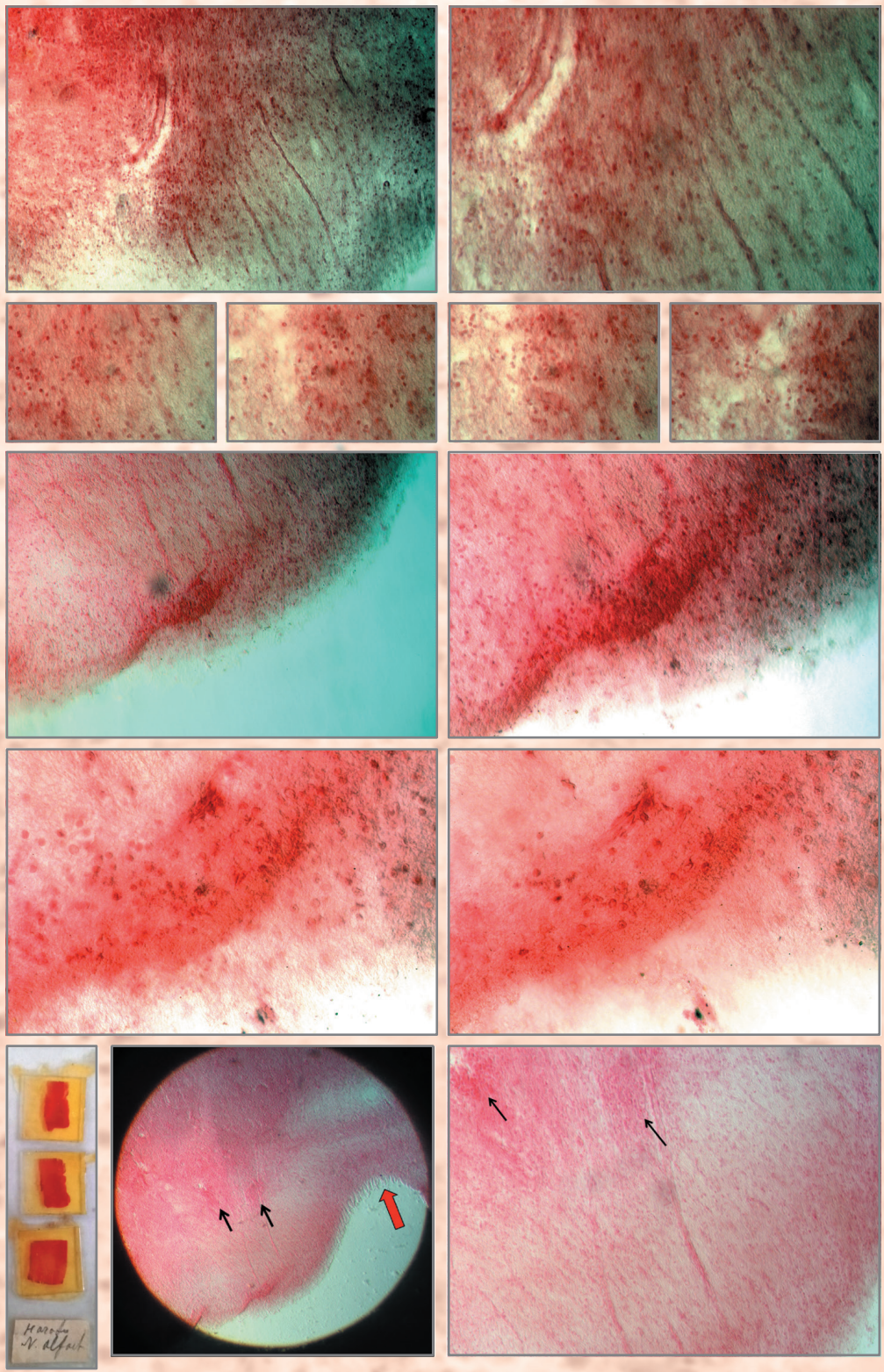
Скупчення клітин на препаратах В. Беца, які можна співвіднести з островами Калеха



Скупчення клітин на препаратах В. Беца, які можна співвіднести з островами Калеха *(продовження)*



Скупчення клітин на препаратах В. Беца, які можна співвіднести з островами Калеха *(продовження)*



Скупчення клітин на препаратах В. Беца, які можна співвіднести з островами Калеха *(продовження)*

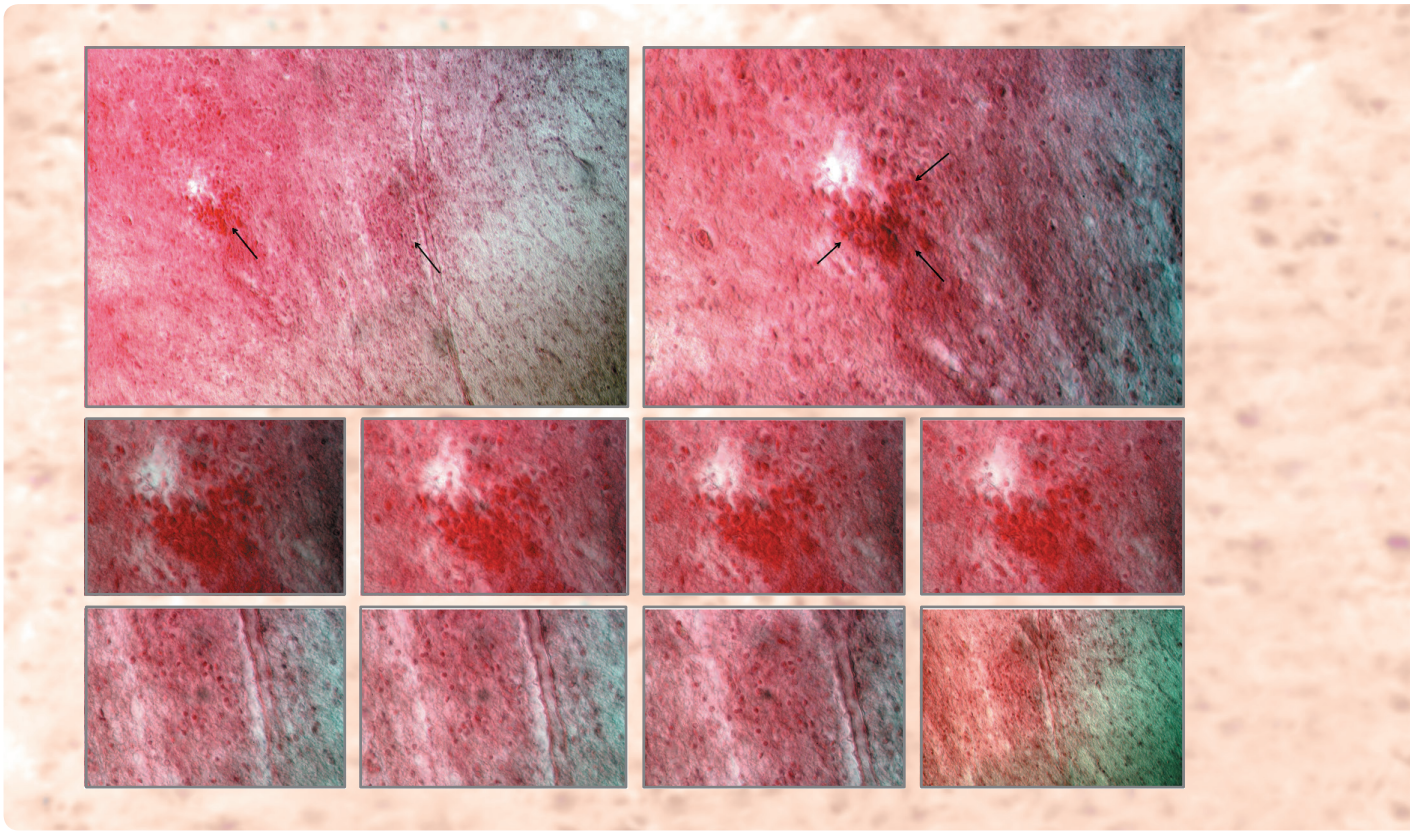


Рис. 92. Скупчення клітин на препаратах В. Беца, котрі, на нашу думку, можна співвіднести з островами Калеха. Власноручні надписи В. Беца на препаратах: *"Начало N. olfact"*. На останньому препараті наявні два доволі глибокі скупчення дрібних клітин з розміром соми ~5 мкм *(позначено чорними стрілками)*, котрі істотно нагадують острови Калеха, показані на ілюстраціях інших авторів. Специфічна виразна виямка, добре видима при невеликому збільшенні *(позначена на одному з мікрофото опасистою червоною стрілкою)*, на нашу думку, може бути виямкою між *stria olfactoria medialis* і *stria olfactoria lateralis* перед їхнім злиттям у *tractus olfactorius*. Деякі мікрофото видаються ідентичними, однак насправді — це фотовідбитки, здійснені за різної глибини фокусування: препарати В. Беца зазвичай товсті і, рухаючись вглиб, можна побачити певні додаткові деталі.

І от, зважаючи на ці історіографічні дані, ми стверджуємо, що першим цитоархітектонічний опис структур, відомих зараз під назвою *"острови Калеха"*, надав *В. Бец (1882)*[1], вбачаючи у них центральний ганглій нюхової кори *(рис. 92)*. Судіть самі: *"Скажу еще несколько слов о начале обонятельной дольки, т. е. о так называемом обонятельном нерве (nervus olfactorius). В область моих исследований вошла только часть его, а именно обонятельное возвышение (tuber olfactorium), как конечная внутренняя граница орбитальных извилин. Корка обонятельного возвышения и его окрестных частей имеет очень широкий первый слой, маленькие пирамидки (и их очень мало), большой зернистый слой и большие клетки пятого слоя, расположенные как в gyrus cinguli.* ***В верхнюю часть этого обонятельного возвышения входит пучок белых волокон мозолистого тела; в этом пучке почти на всем протяжении обонятельного возвышения помещается серый слой, видный даже невооруженным глазом в виде длинного пятнышка. Пятнышко это состоит из ганглиозных клеток овальной формы, значительной величины, как бы***

[1] Бец В. А. *(1882)* О подробностях строения мозговой корки человека. Предварительное сообщение. Медицинское обозрение, М., 1982, Т. XVIII, сентябрь, отд. III, стр. 413–423. Цитуємо цю статтю за збірником: Бец В. А. Анатомические и гистологические исследования *(Избранные труды).* Ред. Л. А. Кукуев. М.: Медгиз, 1950, 299 [300] с. Виходячи з аналізу цитувань інших авторів, наведеного у т. 2 і т. 3 цієї монографії, припускаємо, що стаття текстуально відповідає німецькому варіанту: Betz, W. *(1881)* Ueber *[Uber]* die feinere Struktur der Gehirnrinde *[Grosshirnrinde]* des Menschen. Zentralbl. fur die medizinischer Wissenschaften, Berlin, 1881, Nr. 11, 12, Marz, S. 193–195; Nr. 12, 19, Marz, S. 209–213; Nr. 13, 26, Marz, S. 231–233.

***островков; они напоминают собою клетки боковых столбов спинного мозга. … Это пятнышко, я полагаю, можно назвать центральным ганглием обонятельной корки.**" (виділено нами — В. М.).*

Зважаючи, що автором заявлено дату закінчення написання праці як "*15 ноября 1880 г.*", часова дистанція між повідомленнями В. Беца і S. Ganser *(1882)* цілком достатня для з'ясування носія історичного пріоритету у цьому питанні.

* * *

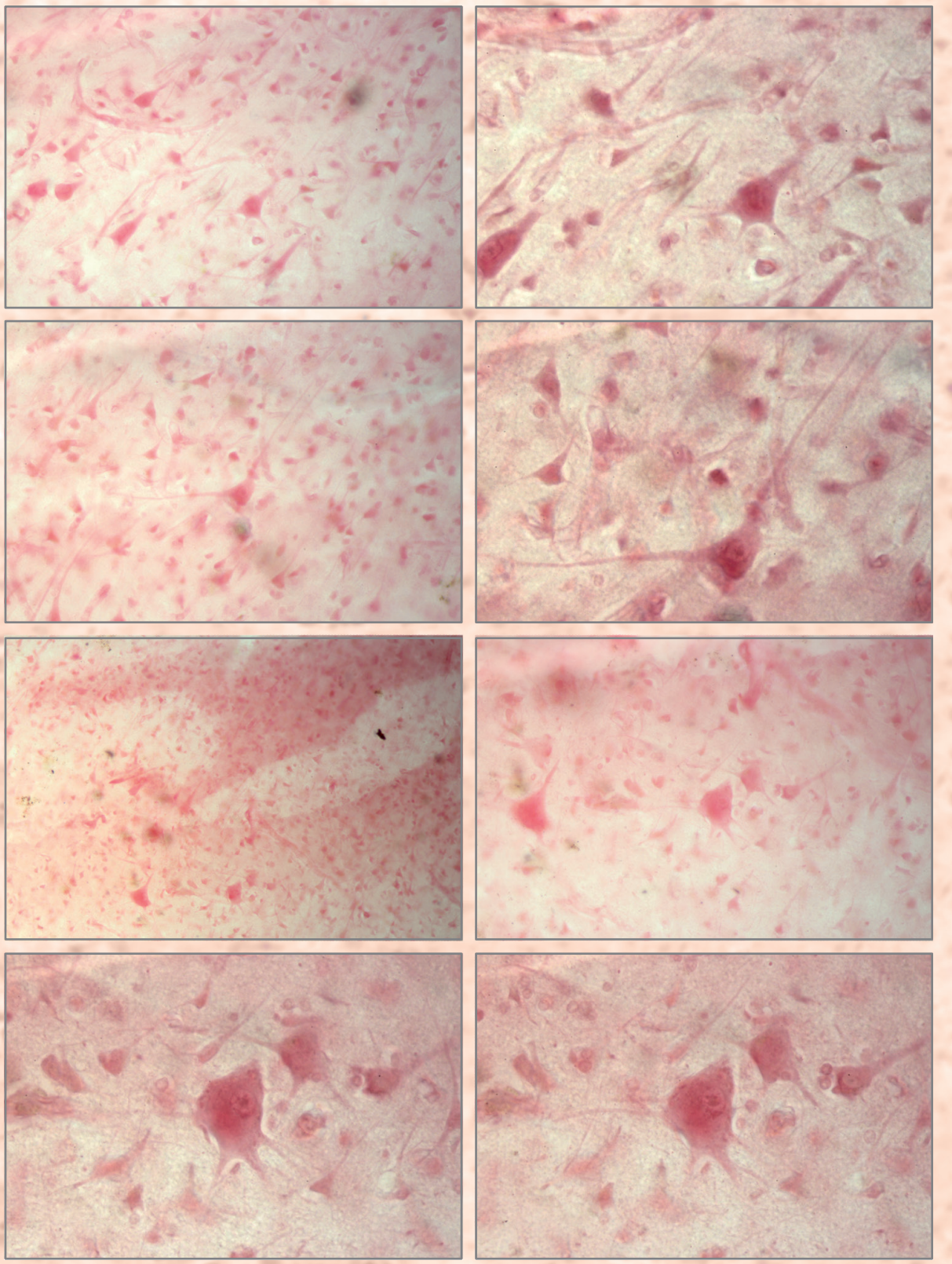
Враховуючи значення модульної організації енторінальної кори у її специфічних функціях, можна з упевненістю стверджувати, що В. Бец стояв біля витоків розкриття таїни буття внутрішнього світу людини, не кажучи вже про навігаційну систему, метризацію часу і простору.

Якщо скромніше — В. Бец надав перший цитоархітектонічний опис кластерної організації енторінальної кори, її поверхневих шарів, котре, як виявилося, є актуальним і для інших ділянок кори головного мозку деяких ссавців. Фізіологічне значення цього непересічного феномену, як було продемонстровано у цій главі, лише починає розкриватися, однак, безсумнівно, значуще. Найцікавіше, що цим вклад В. Беца у формування уявлень про модульну організацію мозку не вичерпується, про ми щойно мали честь і нагоду повідомити вам.

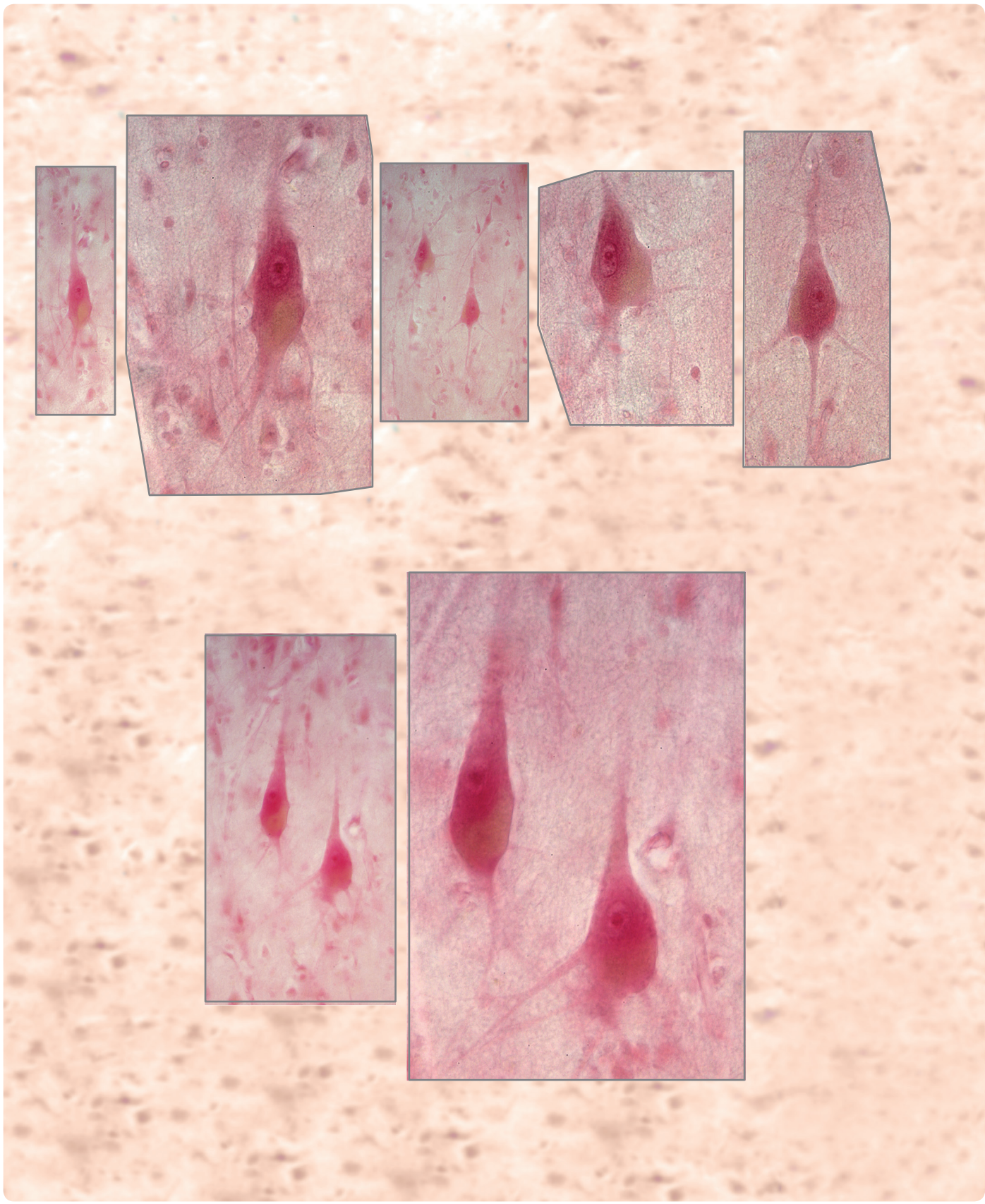
INTERMEZZO

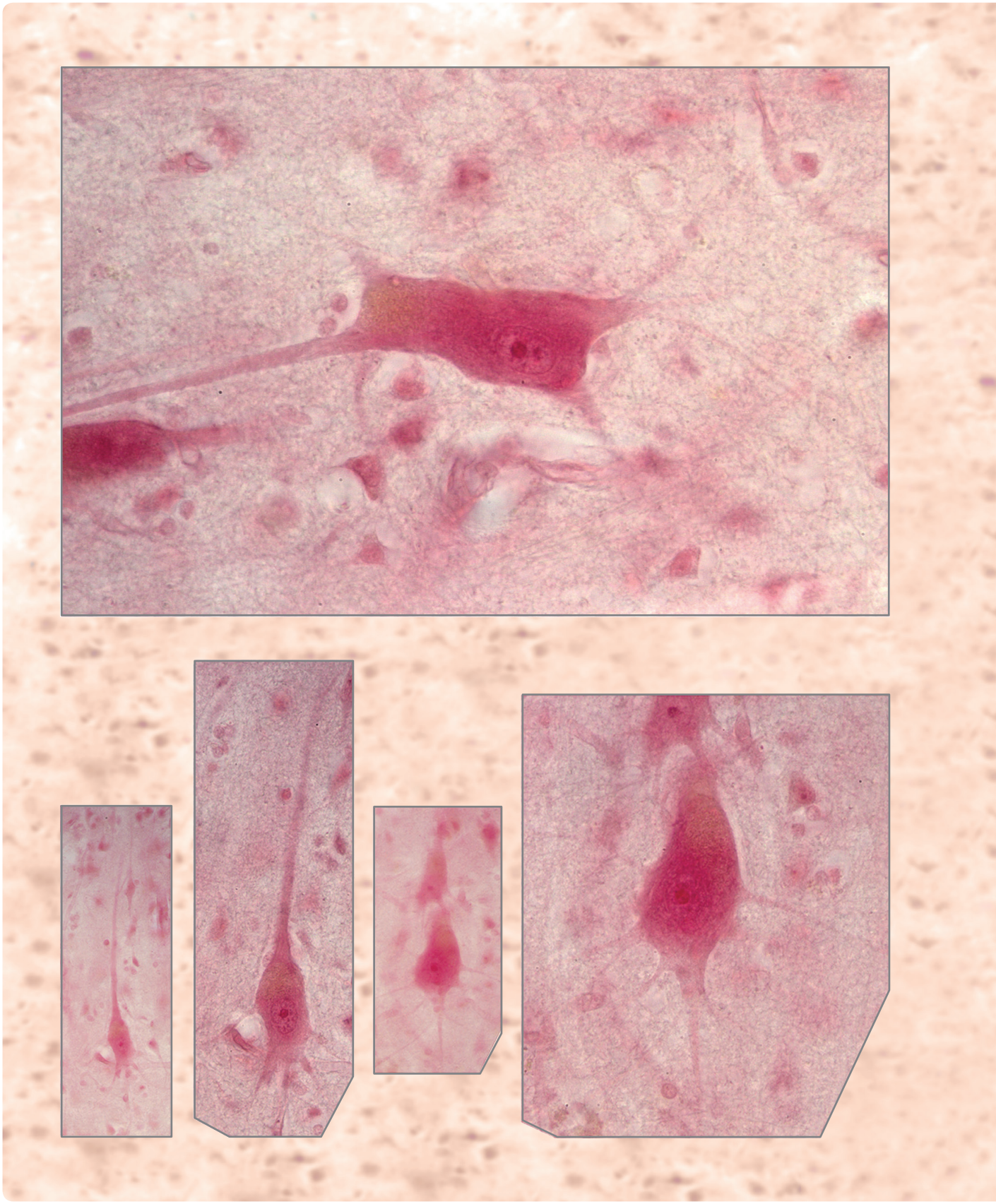
гігантські піраміди Беца на його власних препаратах

(за різного збільшення)



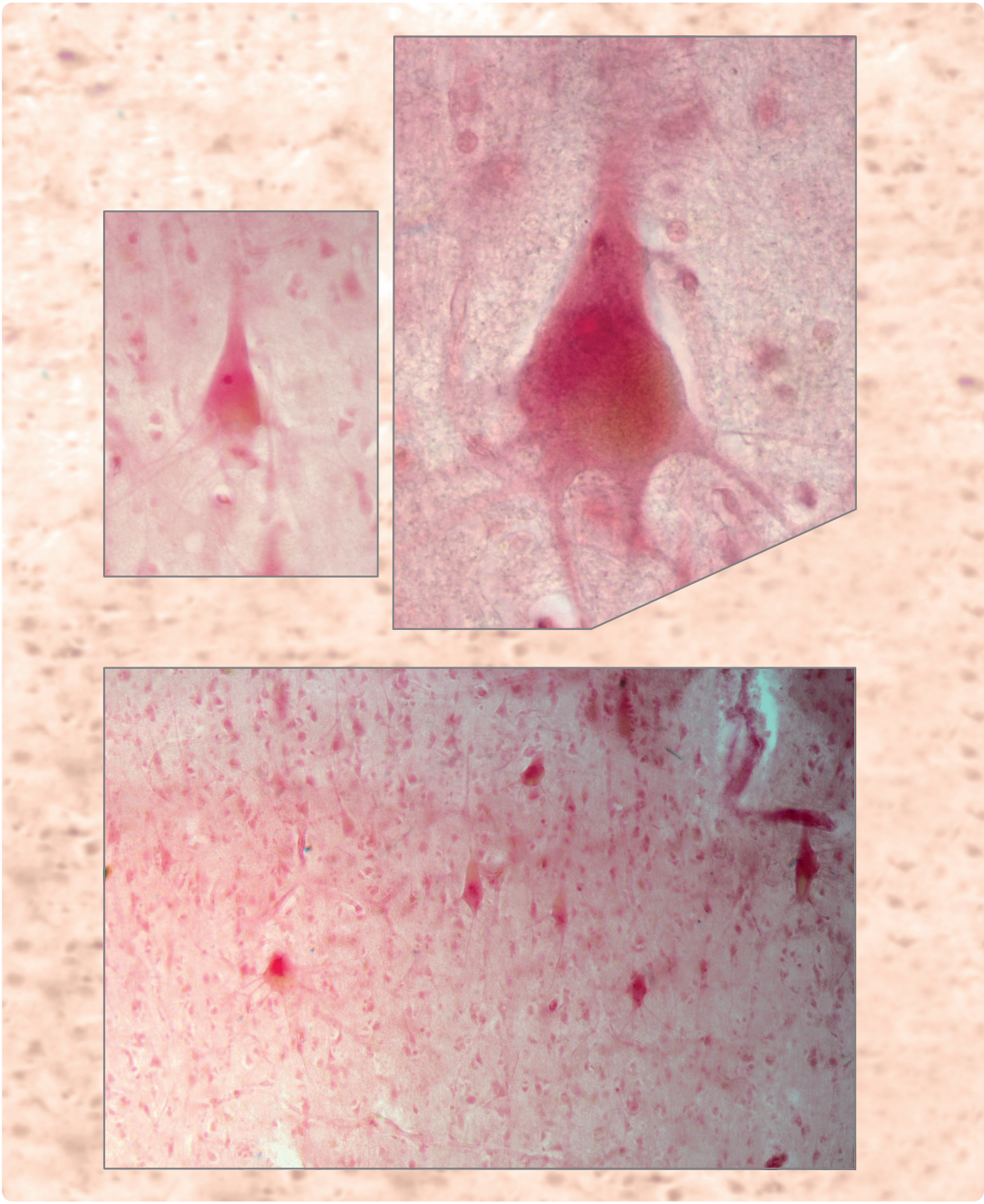


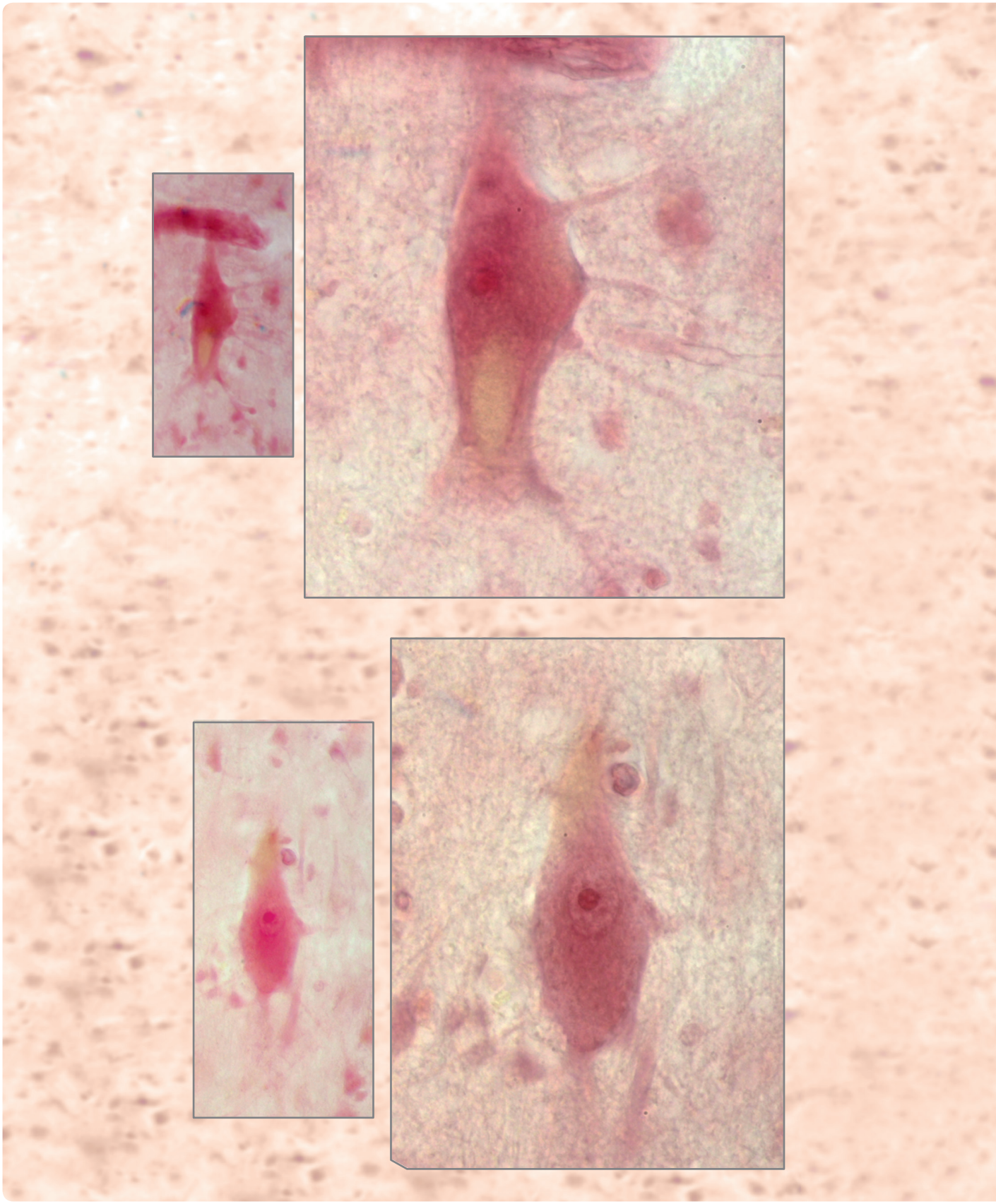


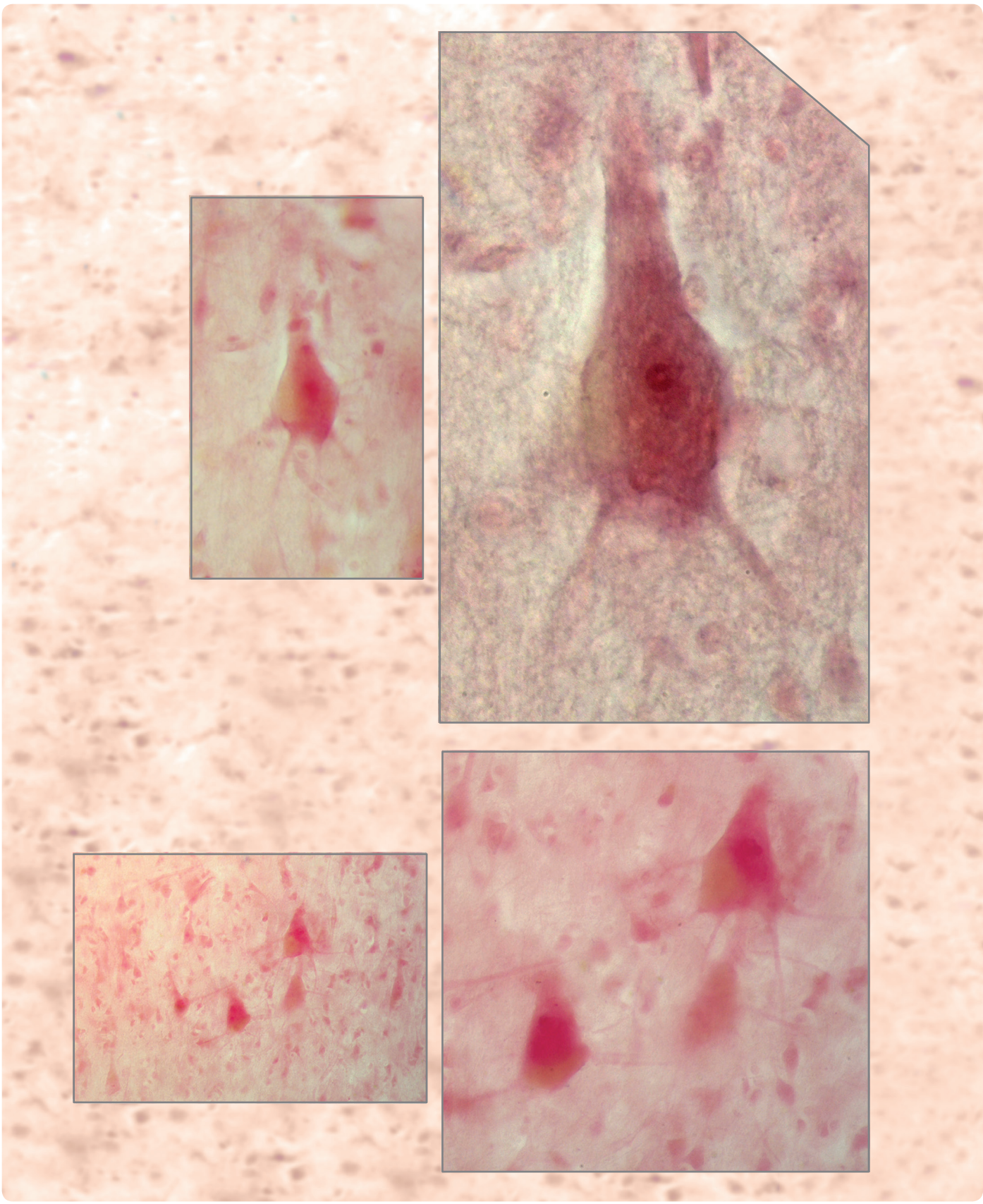


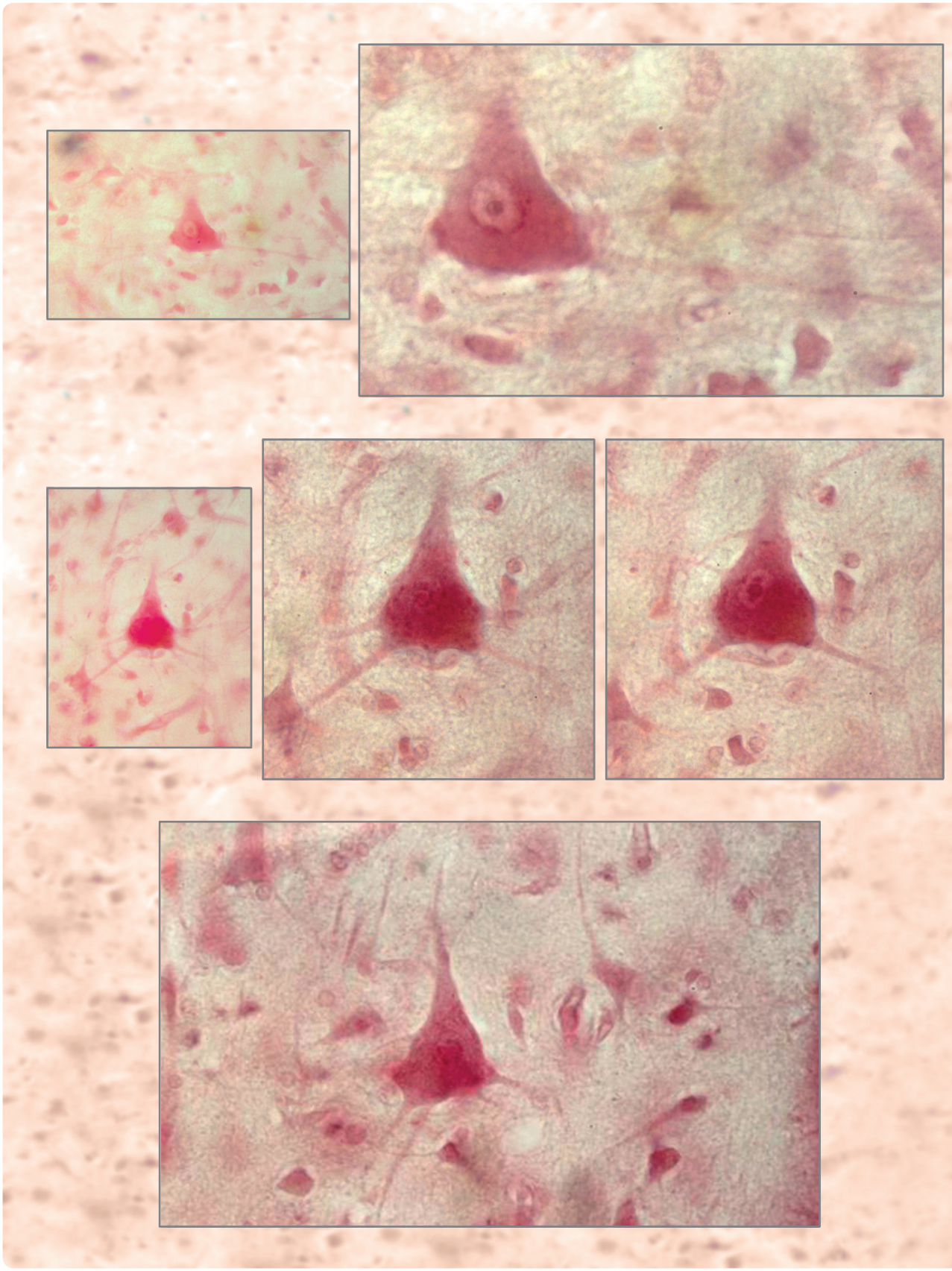


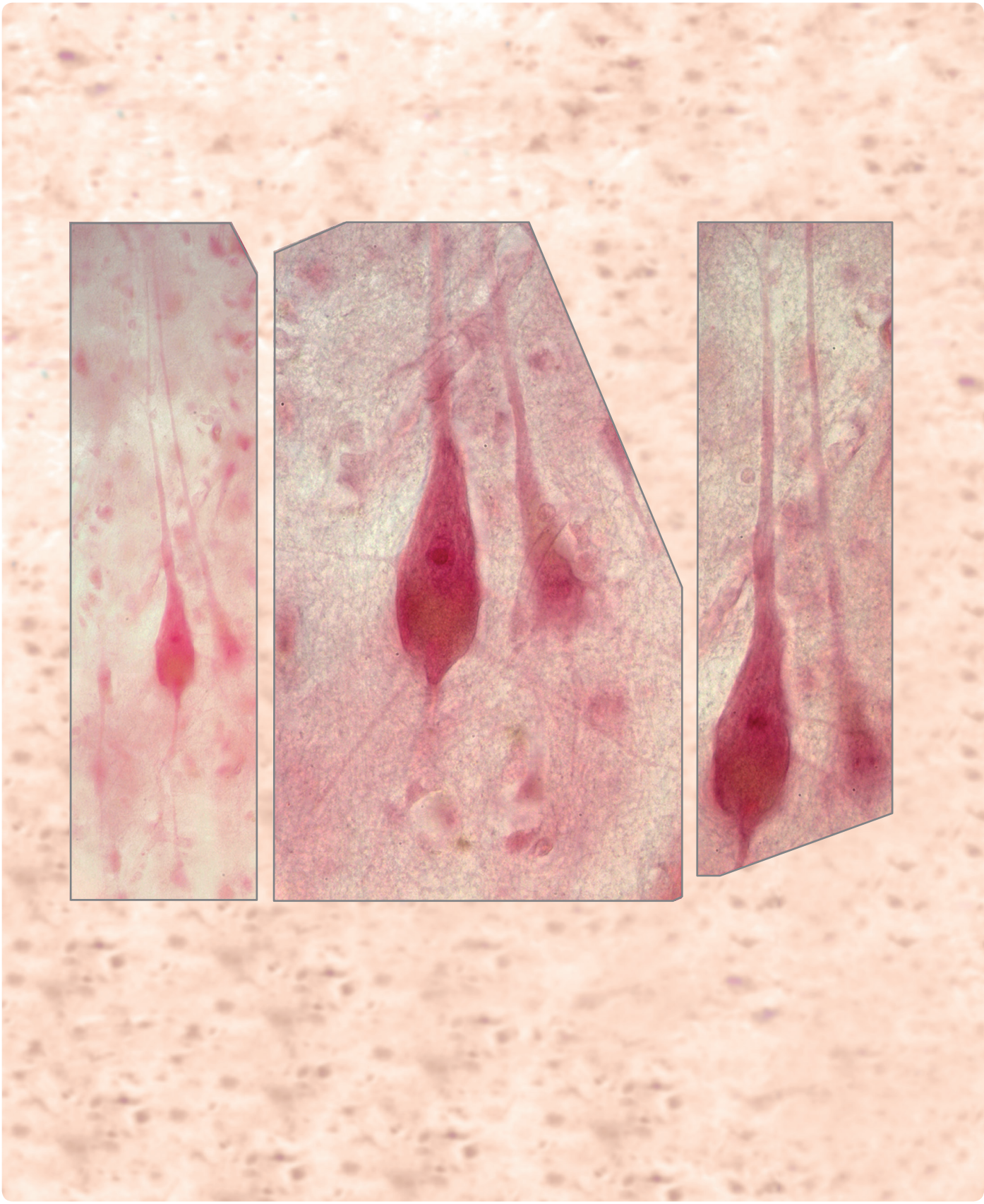


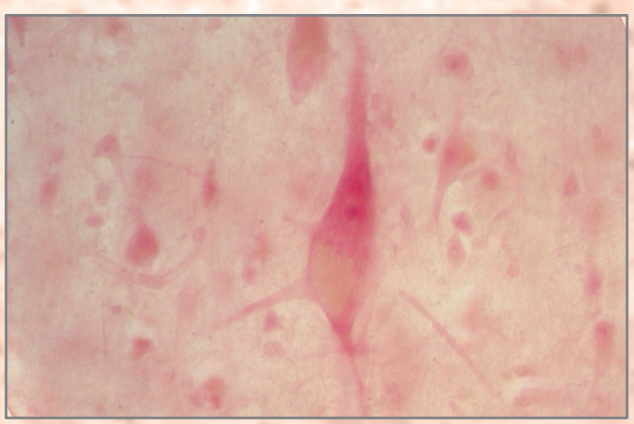


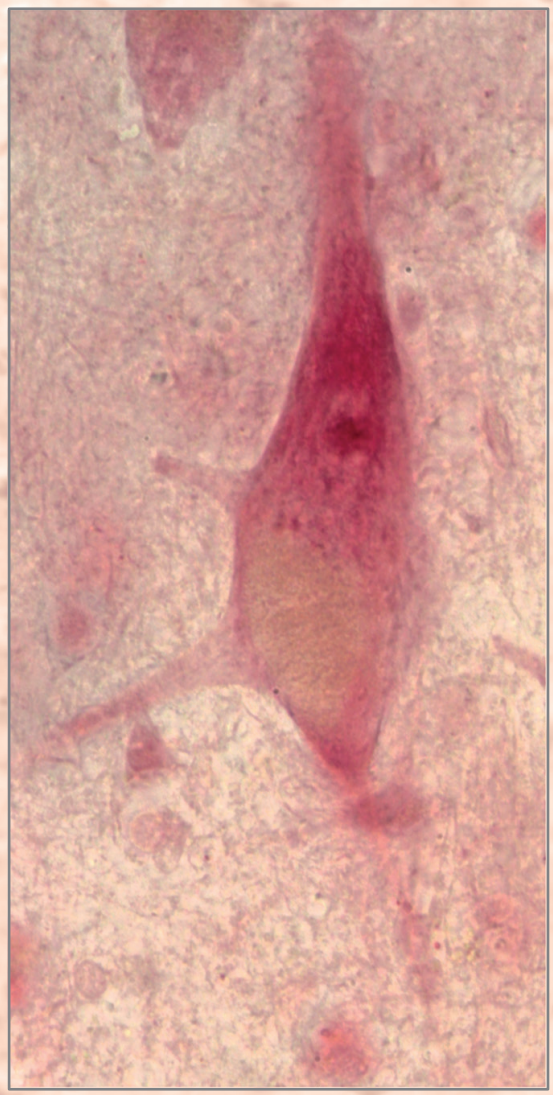












ЧАСОВОДИ ЧАСОВОЇ ЧАСТКИ

Багатьом знайоме відчуття, коли у певний момент життя під несподіваним прохопом світла несподівано помічаєш першу сивину. На скронях. Напевне, це чи не найпростіше одкровення про початок нового періоду життя — за порогом зрілости. Виражаючись лінійно, сивина на скронях — найпростіший розкривач віку людини. Напевне, тому скроня латиною зветься *"regio temporalis"*, дослівно — *"часова ділянка"*[1]. Відповідно, і однойменна кістка, і частка мозку — *"часові"*. І треба ж було такому статися: саме скронева частка, її ділянки — гіпокамп та енторінальна кора, мають ключове значення у внутрішній репрезентації часу і його метризації. Саме про це йтиметься далі.

ще раз про клітини часу

Ми вже зазначали, що у полі CA1 гіпокампа миші виявлено так звані клітини часу — нейрони, активність котрих у межах певного досліджуваного часового відтинку носить дискретний, послідовно уланцюжений у часі характер; вервиця дискретних індивідуальних спалахів активності реєстрованих клітин фактично репрезентує часову вісь. Оскільки такі ланцюги формуються під час локомоторної активності тварини[2], вважають, що до їхнього складу входять типові клітини місця[3] *(G. Dragoi, S. Tonegawa, 2011, 2013 a*[4]*, b)*. Найцікавіше, що при збільшенні тривалості локомоції тварини енграмування часового відрізка *(і просторової траєкторії)* здійснюється шляхом кількаразового повторення елементарного ланцюга. Популяції нейронів, що входять до таких ланцюгів, у різні дні спостереження співпадають. Тобто йдеться про існування стабільної групи нейронів, яка становить елементарний засіб енграмування тривалості односпрямованої локомоції. Цілком очевидно, що у фокусі уваги авторів перебувала лише частина поля CA1, однак, якщо й існують інші нейрони зі схожими властивостями, слід підозрювати, що вони збільшуватимуть *"товщину ланцюга"*, але не його довжину, оскільки при енграмуванні триваліших епізодів локомоції нова послідовність ланцюгової активности починається одразу ж після закінчення попередньої. З огляду на те, що типовий досліджений ланцюг містить 36–50 нейронів, на спалах одного нейрона припадає 50–80 мс, тобто протягом 1 с спостерігають послідовні спалахи 13–18 нейронів, що певною мірою співставно з даними серцевого циклу: ЧСС миші становить 5–14 уд/с, тривалість серцевого циклу — 70–200 мс.

Припущення щодо репрезентації часу лише як похідного атрибуту енграми руху, сформованої послідовностями клітин місця, як виявилося, передчасні: результати C. J. MacDonald та співавторів *(2013)* свідчать про утворення типових ланцюгів дискретної послідовної активности нейронів поля CA1 у знерухомленого щура, котрі вповні енграмують проміжки часу у тестах з одоральною стимуляцією, тобто за умов повного виключення спряження просторового руху і часоплину.

---

[1] *Lobus temporalis*, або скронева частка мозку; одна з гіпотез походження латинської назви, тобто саме *"часова"* частка мозку, відсилає до узвичаєного сприйняття появи сивого волосся на скронях як першої ознаки старіння людини *(https://en.wikipedia.org/wiki/Temporal_bone#Etymology; https://en.wikipedia.org/wiki/Temple_(anatomy); 17.01.2020)*. До речі, слово *"скроня"*, котре має протослав'янське походження *(*skornь; https://en.wiktionary.org/wiki/skroń; 09.06.2020)*, ніяк не пов'язане з фонетично схожим грецьким словом *"χρόνοσ" (див. https://lexicography.online/etymology/vasmer/скороньь; 09.06.2020)*, котре використовується для позначення феномену часу. Походження *"χρόνοσ"*, окрім загальновідомих міфічних реляцій, — невідоме *(https://en.wiktionary.org/wiki/χρόνος)*.

[2] Їх послідовна активація протягом 2–4-х секунд відповідає пробіганню твариною відстані у 12–112 см.

[3] Важливою ознакою клітин часу є прояв активности лише під час реалізації енграмованого просторового навику чи послідовности стимулів певної модальности *(у ранніх роботах — запахів, що презентувалися тваринам у певній послідовності; H. Eichenbaum, 2014, 2017)*, отже, очевидною є нерозривність *"просторового"* й *"часового"* компонентів запам'ятовуваної інформації: енграма траєкторії локомоції включає послідовність позицій у просторі, які за певної сталої швидкости руху стають відмітками часової метризації.

[4] Згідно з моделлю авторів, під час відпочинку та сну формуються *"пре-послідовности"* активности нейронів *(і відповідні "пре-репрезентації" — "preconfigured pre-representations"), які у стані неспання використовуються для енграмування нової просторово-часової інформації шляхом вибору (і модифікації?) найбільш комплементарної: "Internal representations about the external world can be driven by the external stimuli or can be internally generated in their absence. It has been a matter of debate whether novel stimuli from the external world are instructive over the brain network to create de novo representations or, alternatively, are selecting from existing pre-representations hosted in preconfigured brain networks. ... the demonstration of preplay sequences indicated that the hippocampal network of naive mice and rats was preconfigured before the novel experience and further argued that the firing sequences on the novel track were not entirely created de novo in response to the external stimuli (figure 3b) [24,34,39]. Instead, the internal neuronal dynamics during resting and sleep organized the hippocampal cellular assemblies into temporal sequences that contributed to the encoding of the novel experience occurring in the future. Furthermore, the existence of distinct preplay sequences for multiple novel spatial experiences indicated that the place cell sequence of a novel spatial experience is determined, in part, by an online selection of a subset of cellular firing sequences from a larger repertoire of pre-existing temporal firing sequences in the hippocampal cellular assembly network which become rapidly bound to the novel experience (figure 3c) [41]. Conceptually, this indicates that novel stimuli from the external world select from their pre-representations rather than construct de novo our internal representations of the world." (G. Dragoi, S. Tonegawa, 2013)*.

Ймовірно, клітини часу наявні і у МЕК, їх проекції у поле СА1 необхідні для вірного енграмування часу *(оглянуто у D. M. Salz та співавт., 2016)*. Серед клітин місця у полі СА3 теж присутні клітини часу[1] *(D. M. Salz та співавт., 2016)*; під час енграмування інформації, необхідної для виконання просторових тестів з періодичною заміною односпрямованого просторового руху тредбановою емуляцією[2], клітини часу у полі СА3[3] демонструють характерні для аналогічних клітин поля СА1 патерни активності *(Ibid.)*. Під час виконання спрощеного тесту, що не потребував залучення оперативної пам'яті, патерни активності клітин місця і клітин часу у полі СА1 і у полі СА3 були аналогічно вираженими, однак при збільшенні дистанції руху тварини роздільна здатність енграмування часової інформації зменшувалася, просторової — залишалася незмінною *(Ibid.)*.

І ще. Незважаючи на враження вторинності темпоральної інформації стосовно просторової, існує ряд даних, котрі свідчать про можливість відображення величини часового масштабу енграмування *(W. Mau та співавт., 2018)*. Так, при енграмуванні мишею епізоду власного 10-секундного тредбанного бігу формувався типовий ланцюг активності клітин часу — пірамідних нейронів СА1[4]; під час кількаразового відтворення аналогічно бігу протягом хвилини[5] активність спостережуваних клітин щоразу достовірно змінювалася; під час відтворення епізоду щодня протягом 4-х діб 12.5 ± 2.5 % клітин демонстрували стабільні показники активності, 35.3 ± 4.5 % — не виявляли активності в один із епізодів, але набували активності під час наступного, 44.7 ± 2.2 % — володіли активністю під час одного з епізодів, але втрачали під час наступного, 7.5 ± 2.0 % — щонайменше один раз втрачали і набували активність при міжепізодному порівнянні. Отже, одна і та ж популяція клітин часу поля СА1 демонструє кореляти часового масштабу — секундного, хвилинного й добового.

Крім того, за даними D. J. Cai та співавторів *(2016)*, енграмування різної контекстуальної інформації[6] мережею поля СА1 відбувається ансамблями пірамідних нейронів, різниця складу яких збільшується з часом: якщо тварині експонують два варіанти оточення з інтервалом у 5 год, ансамблі активних нейронів поля СА1 відрізняються менш виразно, ніж ансамблі, котрі активуються у відповідь на експонування різного оточення з інтервалом у 7 діб. Можливо, така особливість є одним із корелятів тривалості міжекспозиційного інтервалу, тобто часового проміжку між моментами енграмування різної інформації[7].

---

[1] Популяція таких клітин часу за аналогічних експериментальних умов репрезентує і енграмує позиційну інформацію *(D. M. Salz та співавт., 2016)*.

[2] "*The apparatus was a 122×92 cm rectangular track with a "stem" in the middle of the long dimension onto which the treadmill was inserted. Water ports were located at the end of the treadmill and on each long arm (seeFig. 4C). On the first day of training, rats were allowed to freely explore the maze and forage for scattered water rewards. On the next day, rats were allowed to run only in the forward direction on right-turn trials for water rewards (henceforth called "looping"). Then they were shaped on treadmill running by providing rewards on the treadmill while progressively increasing the treadmill speeds for longer periods until the rat completed a 20 s run at 20 cm/s. Subsequently, the rats were trained without the treadmill activated to alternate left and right turns at the choice point to receive rewards after each successful alternation. Once the rat consistently performed over 90 % correct on alternation, treadmill activation was reinstated and the animals were retrained to alternate with treadmill running. In this final phase of training, rats were given a small 0.05 ml water reward for entering the treadmill and a large reward of 0.1 ml after a 20 s run at 20 cm/s on the treadmill on each trial. They then approached a choice point and were required to turn in the direction opposite to that where they entered the stem to receive another reward of 0.05 ml after correct alternations.*" Загальна кількість тварин, залучених до експерименту, — n = 11 *(щури-самці, породи Long – Evans, вагою 400–550 г)*, експериментальні групи — по n = 5, n = 3 і n = 3 тварини; голкові електроди *(метроди; "Each tetrode was composed of four 12.5 μm nichrome wires with the tips plated with gold to bring the impedance to 200 kΩ at 1 kHz." — відстань між голковими кінцями і їх просторова пов'язаність прямо не розкриті; R. W. Komorowski та співавт., 2009)* встановлювали однобічно *(7 тварин)* чи двобічно *(4 тварини)*, вводили стереотаксично у кору великих півкуль і через щонайменше 1 тиж. поступово, протягом 1–2-х тиж. *(R. W. Komorowski та співавт., 2009)*, занурювали глибше, потрапляючи у пірамідний шар поля СА1, згодом — у поле СА3. Із матеріалів D. M. Salz і співавторів *(2016)* та технічного першоджерела *(R. W. Komorowski та співавт., 2009)* незрозуміло, чи реєстрація у полі СА1 і у полі СА3 відбувалась одночасно — завдяки різній довжині голок *(див., напр., Fig. 1b у статті R. W. Komorowski та співавт., 2009, де кінці різних голок розташовані у полі СА1 — одна голка, і СА3 — дві голки)*, чи завдяки однаковій глибині залягання різних ділянок полів СА1 і СА3 — чи у різний час *(як про це зазначено у D. M. Salz та співавт., 2016)*. Ознакою правильного положення електродів була реєстрація θ-активності і *"бриж" "різких хвиль"* під час сну. Отримана картина електричної активності — польова, є сумарною щодо розташованих поблизу нейронів; виокремлення моноактивності нейронів здійснювалося шляхом цифрової обробки отриманої інформації: *"Electrical recordings were made using a 96 channel multichannel acquisition processor (Plexon) in which spike channels were referenced to another ipsilateral electrode to remove movement-related artifacts. Action potentials were detected by threshold crossing and digitized at 40 kHz." (див. також подальші пункти статті)*.

[3] Згідно з модельним визначенням характерної динаміки активності, 62 із 227 досліджених пірамідних нейронів поля СА3 *(27.3 %)* виявилися клітинами часу.

[4] Активність оцінювали шляхом непрямої візуалізації концентрації кальцію у нейронах під час вільної поведінкової активності миші — *calcium imaging*; оцінено активність n = 1111 клітин часу з 10 315 реєстрованих протягом 4-х діб експерименту нейронів поля СА1.

[5] Повторювані по 5 разів спроби аналогічної тривалості.

[6] Інформації щодо оточення: "*For between-subject experiments, mice explored two contexts separated by either 7 days or 5 h. The area of each context was approximately 800 cm². The shape (circular, triangular, square), scent (simple green, omega, alcohol), visual cues (white plastic walls/ opaque textured flooring, black acrylic walls/ white acrylic flooring, metal walls/metal grid flooring) were different for each context." (D. J. Cai та співавт., 2016)*.

[7] Крім того, зазначене дослідження вкотре демонструє примітивність поточних уявлень про природу субстрату для енграмування інформації: виявляється, різна інформація може енграмуватися як схожими, так і досить відмінними ансамблями нейронів гіпокампа, — висновок, який не підтримує ані модель топічного енграмування *(нова інформація енграмується іншими елементами мережі)*, ані холістичну мо-

Механізми формування ланцюгових енграм часу у гіпокампі не з'ясовано. Про можливість послідовного у топологічному плані поєднання нейронів поля CA1[1] у контексті енграмування часового проміжку повідомляють V. Itskov та співавтори *(2011)*: запропонований ними метод математичного аналізу інформації щодо активності пірамідних нейронів поля CA1, реєстрованої під час однієї спроби виконання рухового тесту, дозволяє побудувати типову для клітин часу картину послідовної активності і з точністю до 0,5 с визначити тривалість виконання тесту у діапазоні 15–20 с[2]. S. Teki та співавтори *(2017)* відмічають, що найміцнішу кореляцію зі значенням змінної часу виявляють щодо активності нейронів поля CA2[3], отже, згідно з гіпотезою E. A. Mankin та співавторів *(2015)*, мережі поля CA2 надають темпоральну інформацію у поле CA1. Іншим джерелом темпоральної інформації, котра надходить у поле CA1, можуть бути клітини решітки MEK[4] *(S. Teki та співавт., 2017, з посиланням на: B. J. Kraus та співавт., 2015);* інтеграцію різнорозташованих на дендритному стовбурі входів на пірамідні нейрони поля CA1 прагнуть пояснити у ключі моделі стріарного ритму *(див. далі)* з урахуванням експресії цими нейронами керованих нуклеотидами активованих гіперполяризацією катіонних каналів[5]. Нарешті, сучасні мережеві моделі дозволяють відтворювати апарат для енграмування локомоторної траєкторії на основі геббової пластичності синапсів між клітинами місця, котрі відображають реперні точки траєкторії, формуючи таким чином між ними достатньо стійкі для відтворення мережеві ланцюги *(M. Matheus Gauy та співавт., 2018)*. Ймовірно, ці ланцюги аналогічні ланцюговим енграмам часових епізодів.

Отже, цілком зрозуміло, що яскравий механістичний концепт репрезентації часу окремими *"клітинами часу"* оточений товстим шаром засадничих питань. Одні з перших, що впадають в око, — наскільки ця популяція функціонально автономна, хоча б у межах множини клітин місця? Як вона співвідноситься з популяцією клітин швидкості, які мережеві зв'язки існують між цими функціональними групами нейронів? І ще багато інших. З іншого боку, проблема психічної репрезентації часу вивчається не одне десятиліття і в цьому сегменті нейробіології сформувалося багате теоретичне надбання, пройти повз котре неможливо. Зупинімось і розгляньмо: у цій ніші якнайкраще розкриваються інструменти і можливості мережевого топологічного підходу у вирішенні *"тяжких"* питань нейропсихології.

дві концепції

На даний час механізми репрезентації часу прагнуть осягнути щонайменше двома концептуально відмінними шляхами *(H. Eichenbaum, 2014, 2017)*. Відмінність між ними полягає у виборі джерела реєстрованих мозкових корелятів темпоральної інформації — ці кореляти є наслідком активності спеціального мережевого *"метронома"* чи вони лише пасивно відображають динаміку впорядкованих у часі мозкових процесів як таких *(G. Buzsaki, 2013[6]; G. Pezzulo та співавт., 2014[7])*. Є й ряд моделей, котрі так чи інакше торкаються обидвох точок зору *(H. Eichenbaum, 2014)*. За нашими спостереженнями — їх найбільше.

дель *(будь-яка інформація енграмується тією ж мережею в цілому, однак різними видами нейронної активності у її межах)*.

[1] Формування ланцюгових послідовностей активності у контексті енграмування динамічної інформації описано у ґрунтовній роботі авторів: E. Pastalkova та співавт., 2008.

[2] *"... we propose a simple network model with Mexican-hat-type connectivity and adaptation of the membrane potential thresholds for action potential generation that is similar to what has been observed in rodent hippocampus (Henze and Buzsa´ki, 2001) and in fish (Chacron et al., 2007). The threshold-adaptation model reproduces the key properties of the observed sequences, suggesting that time-keeping in the hippocampus may arise from the same cellular and network mechanisms that support spatial navigation." (V. Itskov та співавт., 2011)*.

[3] S. Teki та співавтори *(2017): "Recent evidence also points to a role of CA2 in timing behavior given that activity within this region is more time dependent compared to other CA subfields." Крім того, E. A. Mankin та співавтори (2015)*, спираючись на ряд першоджерел, стверджують, що мережі поля CA2 беруть участь у реалізації більшою мірою соціальних, емоційних і часових аспектів пам'яті, аніж просторових.

[4] Цитована робота уточнює аргументовані припущення B. Poucet та співавторів *(2014)* і унікальна тим, що у ній привідкрито роль ідіотетичної інформації у формуванні активності клітин решітки. Автори у руховому альтернаційному тесті на тредбані в умовах вимкнення зорового входу виявили кореляцію активності реєстрованих клітин решітки з тредбанною *"дистанцією"*, подоланою твариною, і з тривалістю вдаваної локомоції, меншою мірою — з локацією тварини. Причому деякі з клітин решітки проявляли преферентну кореляцію з одним із вказаних показників.

[5] Англ. — *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels*, *HCN-channels*; S. Teki та співавт., 2017, з посиланням на S. P. Vaidya і D. Johnston, 2013. У контексті моделі частоти стріарного биття ключовими інтеграторами й репрезентаторами часової інформації виступають шипуваті нейрони стріатума, які отримують проекції від лобової кори й таламуса, а також холінергічні і дофамінергічні впливи, причому вся система позначена авторами як *"перцептрон" (C. V. Buhusi, S. A. Oprisan, 2013)*.

[6] Оцінюючи значення роботи B. J. Kraus та співавторів *(2013),* яка демонструє інтеграцію просторового і часового енграмування у гіпокампі на множині так званих клітин часу, G. Buzsaki (2013) зауважує: *"**Brains, like clocks, do not produce time per se. So despite our intuition of separate time and space, it may be that the brain generates no such things.** Instead, variations in the strength of synaptic communication between neurons may simply determine the direction of activity flow across neurons under all conditions. The temporal flow of activity is a framework for recalling thousands of episodic memories or planning multiple possible consequences of actions. The evolving neuronal-assembly sequences that support these cognitive operations may activate all hippocampal neurons at some point, including those that may sometimes appear in the disguise of "time-trackingonly" cells." (виділено нами — В. М.)*.

[7] Автори позначають цю *"частину"* мережі як таку, що формує *"... "internally generated sequences": structured, multi-neuron firing patterns*

Прикладами першого підходу є модель внутрішньо генерованих послідовностей[1] і модель часового ланцюга[2], у котрій, приміром, мережевим корелятом часоплину є автономна ланцюгова активність нейронів, котра не є результатом психічного чи поведінкового процесу, а радше організує їхню темпоральну структуру *(K. Friston, G. Buzsaki, 2016[3])*. У рамках ланцюгової моделі вважають, що на тлі надходження певної поточної інформації збільшується продуктивність синапсів між послідовно активними у часі нейронами, внаслідок чого формується односпрямований функціональний нейронний ланцюг — матеріальний субстрат темпоральної енграми *(H. Eichenbaum, 2014)*[4].

Альтернативна точка зору — контекстуальний підхід[5] — розглядає мозкові кореляти часоплину як наслідок чи один з багатьох атрибутів мережевої активності мозку під час його звичайної континуальної роботи[6]. Виражаючись фігурально, у рамках контекстуального підходу кожна клітина часу відображає унікальний стан нейронної мережі на тлі певної психічної чи/або поведінкової активності. Логічне ядро більшості контекстуальних моделей схоже: у них із множини різнотривалої активності умовних інтеграторів[7], що сприймають змінний у часі стимул, за допомогою оберненого перетворення Лапласа отримують енграму часової динаміки стимулу у вигляді ланцюга розряджень клітин часу[8]. Зазначений математичний інструмент у цих

---

in the network ***that are not confined to signaling the current state or location of an agent, but are generated on the basis of internal brain dynamics****" (виділено нами — В. М.).* Цим самим констатується наявність у певному розумінні *(відносно, не абсолютно)* автономної частини мережі, активність якої доволі віддалена від активності тих *"частин"* мережі, котрі беруть участь у рефлексіях *(тобто сприйнятті, відображенні й відповіді)* стосовно континуальних у часі зовнішніх впливів, визначальних для формування стану мозку. Так чи інакше, у цій моделі очевидна прихильність до концепції автономної активності мозку, яка одразу ж актуалізує питання щодо *"пейсмейкерів"*, тобто джерел такої активності. Автори використовують такий концепт для опису механізмів цілеспрямованої поведінки *(з поточною оцінкою ймовірності досягнення цілі та здійсненням вибору)* й консолідації у цьому контексті просторової пам'яті, посилення внутрішньої репрезентації, внутрішньої симуляції й рекомбінації отриманої інформації *(йдеться про відповідники перелічених вищих психічних функцій у щура)* за участю MPFC, гіпокампа, базолатеральної частини мигдалеподібного комплексу, медіодорзальної частини таламуса, вентрального палідума й вентрального стріатума: *"Neurophysiological studies suggest that such sequences fulfill functions in memory consolidation, augmentation of representations, internal simulation, and recombination of acquired information. Using computational modeling, we propose that internally generated sequences may be productively considered a component of goal-directed decision systems, implementing a sampling-based inference engine that optimizes goal acquisition at multiple timescales of on-line choice, action control, and learning." (G. Pezzulo та співавт., 2014).* Позиція авторів щодо джерела *"internally generated sequences"* наступна: *"IGSs ["internally generated sequences"] may arise spontaneously or can be triggered by external cues" (G. Pezzulo та співавт., 2014, з посиланням на D. Bendor, M. A. Wilson, 2012, які продемонстрували роль відтворення мережевих корелятів енграмованої гіпокампом просторової інформації у відповідь на прикладання тригерних звукових стимулів під час NREM-сну у контексті, як вважають автори, консолідації цієї енграмованої інформації —згадані звукові тригери було використано попередньо для формування умовно-рефлекторного обрання напрямку руху щуром)*.

[1] Англ. — *internally generated sequences model*.

[2] Англ. — *chaining model*.

[3] "*One could argue that we are simply putting a Bayesian gloss on hippocampal encoding of sequences. However, our proposition is simpler and subtler: the hippocampus–in contrast to other structures of succession such as the basal ganglia and cerebellum–has a privileged role; it encodes ordinal structure without reference to particular events. The content of the sequence depends on how events are "bound" to content-free sequences through context-sensitive changes in synaptic efficacy.* ***If this view is correct, one would expect to see intrinsic (sequential) dynamics in hippocampal activity even "in the absence of any external memory demand or spatiotemporal boundary"*** *[83] — a prediction that is now attracting empirical attention [50, 83]. The broader empirical implication presents an avenue for falsifying the mean field hypothesis (see also [86]); namely, if a subset of hippocampal neurons encode the marginal probability of where they are in a sequence, one should be able to identify cells that are "repurposed" for trajectories (e.g., in linear mazes) and insensitive to the particular environment or direction of travel. In other words, they should show a context invariance that speaks to conditional independence. The flipside of this thesis is that if neocortical firing patterns encode context, they should be more enduring (e.g., delay period activity in the prefrontal cortex [87], evidence accumulation in the parietal cortex [88,89])." (виділено нами — В. М.).* Таким чином, порівнюючи з підходом до проблеми, викладеним у роботі G. Buzsaki *(2013)*, у цитованій роботі автори відвідують увагою протилежну позицію: в основі репрезентації часових атрибутів, власне часу, можуть лежати не контекстуально поєднанана *(й обумовлена)* континуальна й виразно *"темпоралізована" ("учаснена")* активність базальних ядер і мозочка, а позбавлена прямого поведінкового контексту, тобто автономна, значно автономізована активність мереж гіпокампа. І ще: *"The Bayesian brain falls short in explaining how the brain creates new knowledge and adds emotional charge to implicit "representations". After all,* ***the brain does not "represent" but creates our world"*** *(виділено нами — В. М.)*.

[4] Важливо, що послідовність, а не співпадіння у часі активності нейронів, пов'язаних синапсом, є необхідною умовою геббового процесу виникнення відтворюваної функціональної зв'язності між ними, тобто, виражаючись мовою сучасної нейрофізіології, — формування довготривалого збільшення активності синапсу *(https://en.wikipedia.org/wiki/Hebbian_theory);* про модель метризації часу на основі цієї *властивості йтиметься нижче (модель множинних часових масштабів)*.

[5] Англ. — *temporal context model*.

[6] H. Eichenbaum, 2014, з посиланням на: K. Shankar, M. Howard, 2012; M. W. Howard та співавт., 2014.

[7] "*Leaky integrators*."

[8] Причому без прив'язки до масштабу, тобто отримати топологічну енграму, яка розкриває часове упорядкування, часову структуру стимулу. "*In this letter, we construct a scale-invariant internal representation of time based on a hypothesis about how the recent stimulus history could be represented in the brain (Shankar & Howard, 2010). Two key assumptions go into this construction. First, we posit a population of persistently firing neurons that behave as a filter bank of leaky integrators. These encode the Laplace transform of the stimulus history. Second, we posit a specific connectivity structure involving bands of balanced excitation and inhibition that transcribes the activity of these leaky*

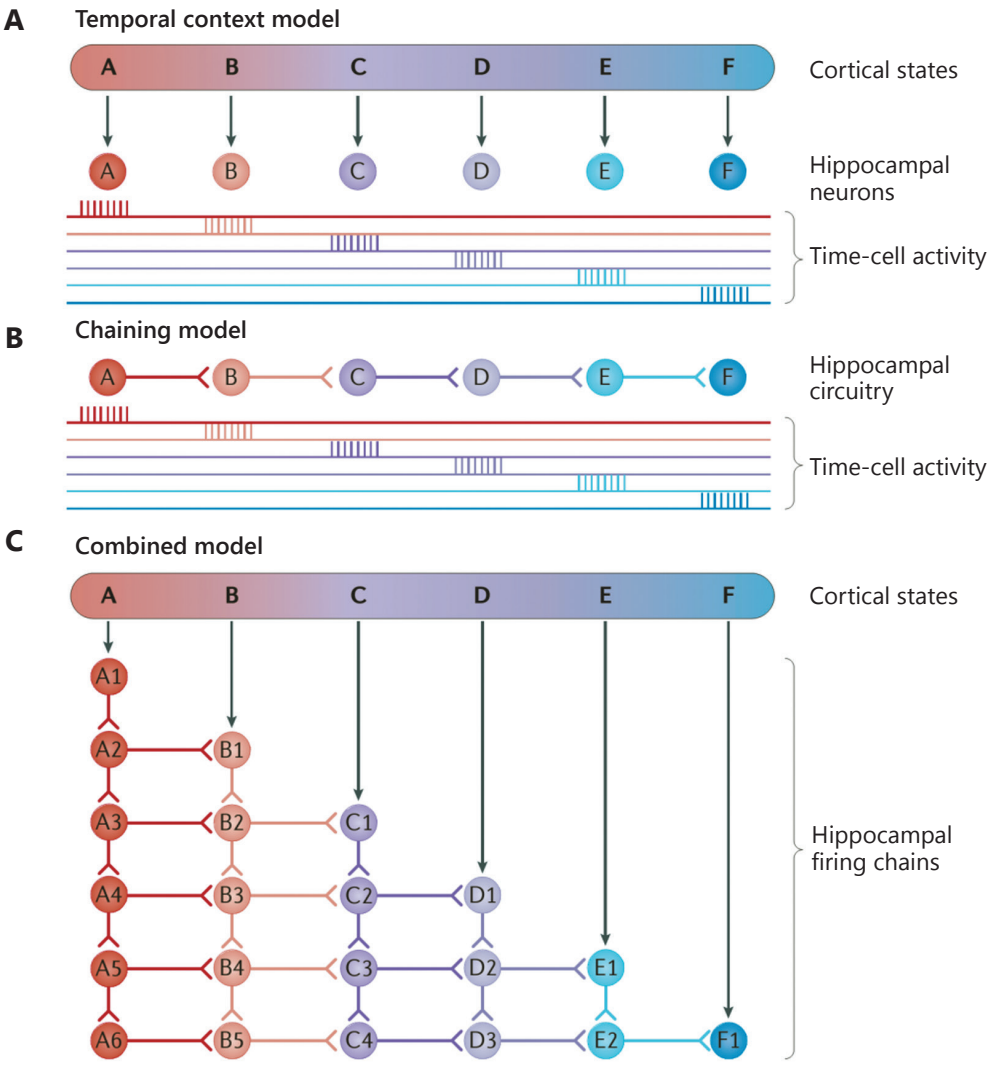


Рис. 93. Три моделі репрезентації і метризації часу згідно з H. Eichenbaum *(2014)*. Див. текст

моделях фактично використовується для *"розшифрування"* часової послідовності значень стимулу, виходячи із тригерованої ним активності множини інтеграторів: кожен інтегратор у кожен певний момент відображає суперпозицію величин стимулу за увесь попередній період часу, тривалість якого відповідає характерній для цього інтегратора динаміці активності, у тому числі швидкості її зменшення.

На даний час запропоновано широкий спектр моделей репрезентації часу, кожну з котрих можна класифікувати згідно з представленою концептуальною схемою; найбільш цитованими і впливовими *(J. Hartcher-O'Brien та співавт., 2016)* є клас моделей скалярного очікування і клас моделей частоти ритму. Їхні приклади детально розглянуті нами нижче.

---

integrators into activity in another population of time cells. This transcription procedure is based on an elegant approximation to the inverse Laplace transformation (Post, 1930); hence, we refer to it as timing from inverse Laplace transform (TILT). The time cells thus constructed have properties similar to the output of a set of tapped delay lines (Desmond & Moore, 1988) in that they respond to a stimulus following fixed latencies. We propose that such a representation of timing information in the ***activity of time cells could underlie behavioral scale invariance for timescales ranging from a few hundred milliseconds to a few thousand seconds.****" (K. Shankar, M. Howard, 2012; виділено нами — В. М.).* У цьому контексті важливі дані, котрі свідчать про можливість мережевого енграмування гіпокампом часової послідовності певних подій *(J. R. Manns та співавт., 2007)*.

мережі часу

Як уже відзначалося у попередній главі, енграмування послідовності подій відбувається, ймовірно, за участю так званої *"задньої медіальної мережі"*[1] кори головного мозку *(C. Ranganath, M. Ritchey, 2012)*, яка включає кору преклина, поясну[2] і ретроспленіальну кору[3], кору кутової звивини тім'яної частки[4] й інші асоціативні ділянки бічної тім'яної кори, MPFC, а також *corpora mamillaria*, *ncc. anteriores* таламуса, МЕК/пМЕК, при- і препідставку, підставку[5] і поле CA1[6] гіпокампа. Задня медіальна мережа відповідає за інтеграцію поточної інформації про ту чи іншу подію[7], демонстровану у вигляді візуального контенту зі звичним, зрозумілим сюжетом *(M. Aly та співавт., 2018)*. У випадку сегментованого й незв'язно монтованого відеоряду[8] активність мережі сягає характерних значень лише при кількаразовому перегляді й енграмуванні *"схематизованого"* глядачем відеоконтенту *(Ibid.)*. Перетворення первинно енграмованої інформації у семантично ув'язану, концептуальну й завдяки цьому тривало утримувану здійснюється також і завдяки взаємодії між передньою і задньою частинами гіпокампального комплексу *(L. C. Dandolo, L. Schwabe, 2018)*. Важливо, що подовження часу, відведеного на запам'ятовування нової інформації[9], збільшує диференційованість залежної від її відтворення картини фМРТ-активності у MPFC, але не у гіпокампі, що свідчить про залежність точності довготривалої пам'яті від функції MPFC *(Y. Ezzyat та співавт., 2018)*.

За спостереженнями S. Teki та співавторів *(2017)*, структури мозку людини[10], що беруть участь у різних режимах метризації часу[11], включають базальні гангліі і мозочок[12]. Серед базальних гангліїв — ліва лушпина *(putamen)* максимально активна під час енграмування[13] тривалості часового інтервалу між стимулами у часовому дискримінаційному тесті[14] й відіграє ключову роль у запам'ятовуванні їхньої тривалості[15]. За даними J. T. Coull та співавторів *(2008)*, визначення тривалості стимулу здійснюється за преферентної участі додаткової рухової кори[16]; згадування енграмованої тривалості у контексті зіставлення з новою корелює з підвищенням активності кори правої верхньої скроневої звивини.

Енграмування послідовних міжстимульних інтервалів варіативної тривалості[17] відбувається за преферентної активності лівого хвостатого ядра та нижньої тім'яної кори[18] *(двобічно)*, а також часточки V мозочка, правої нижньої орбітофронтальної кори і лівого острівця[19] *(S. Teki, T. D. Griffiths, 2016);* при порівнянні активності на тлі енграмування послідовностей міжстимульних інтервалів різної тривалості і енграмування послідовностей з різною кількістю міжстимульних інтервалів однакової тривалості суттєві відмінності виявлено для преклина *(праворуч),* звивин Гешля *(ліворуч),* гіпокампа *(праворуч),* а також для острівця, орбі-

---

[1] Англ. — *posterior medial network.*

[2] Особливо задню поясну *(PCC)*.

[3] У людини — поля BA 26, BA 29 і BA 30.

[4] Поле BA 39.

[5] Дистальну/септальну частину.

[6] Проксимальну/септальну частину.

[7] Тривалістю більше кількох секунд.

[8] Англ. — *scrambled movie*.

[9] Як ми зрозуміли із тексту публікації, завдання полягало у запам'ятовуванні випадкових пар 36 прикметників і зображень природних об'єктів, а також 36 прикметників і зображень рукотворних об'єктів до стану безпомилкового відтворення 90 % запам'ятовуваних пар; тривалість виконання завдання збільшували з однієї до двох діб.

[10] Узагальнено численні дані фМРТ.

[11] Оперантна метризація, ретроспективна метризація тощо.

[12] Під час виконання тестів на перцепцію плину часу людиною базальні ядра активуються на початку виконання, мозочок — пізніше і, ймовірно, у зв'язку з іншими процесами; права нижня тім'яна кора і премоторна кора обох півкуль — у зв'язку з утриманням уваги на завданні й підтриманням необхідного часового інтервалу між виконанням завдань тесту; нарешті, права дорзолатеральна область префронтальної кори у зв'язку з виконанням порівняння часових інтервалів, енграмованих під час виконання тесту *(S. M. Rao та співавт., 2001)*.

[13] "*Encoding*."

[14] Енграмування тривалості між стимулами й вибір з наведених у подальшому тривалостей тієї, що відповідає енграмованій.

[15] *Ibid.*, з посиланням на: J. T. Coull та співавт., 2008.

[16] Англ. — *supplementary motor cortex*.

[17] Стимули — звукові клаци *(clicks; рос. — щелчки)* тривалістю 0.5 мс кожен.

[18] Прилеглої до *g. supramarginalis*; "*The activity in the caudate and the inferior parietal cortex was found to increase parametrically with the number of intervals*", тобто за умов *"завантаження пам'яті"* про тривалість стимулу — "*working memory load*".

[19] Активність у ділянці часточки V мозочка, правої нижньої орбітофронтальної кори і лівого острівця зростала тим більше, чим меншою була кількість енграмованих інтервалів: "*As the number of intervals decreased, activity in the superior cerebellum increased as shown in Figure 3B*."

тофронтальної кори, хвостатого ядра і лушпини, блідої кулі, таламуса, мигдалеподібного комплексу, часточки V півкулі мозочка — двобічно *(Ibid.)*.

S. Teki та співавтори *(2011; 2017)* вважають, що комплекс мозочка[1] відповідальний за репрезентацію і метризацію абсолютної тривалості певного часового інтервалу у контексті нерегулярної його експозиції[2], тоді як комплекс базальних ядер і лобової кори[3] — за репрезентацію і метризацію тривалості міжстимульного інтервалу у межах регулярного, ритмічного його представлення[4].

За даними, узагальненими E. A. Petter та співавторами *(2016)*, пов'язану з метризацією часу активність виявляють у ділянках префронтальної кори, у первинній і вторинній руховій корі, у соматосенсорній корі, у корі тім'яної[5] і скроневої[6] часток, у ділянці острівця, меншою мірою — у корі потиличної частки, а також у корі передньої частини поясної звивини[7], у ділянці смугастого тіла і таламуса, поблизу зовнішньої поверхні півкуль мозочка, у ділянці ядер мозочка і, найцікавіше, — на рівні рострального відділу довгастого мозку, поблизу з'єднання з мостом, причому у дорзальніше розташованих відділах. Схема кірково-таламо-стріарної мережі репрезентації і метризації часу, за версією авторів, включає префронтальну кору, додаткову рухову кору[8], задню тім'яну кору[9], таламус, смугасте тіло *(corpus striatum)*[10], субталамічне ядро[11], чорну речовину і VTA; можливими елементами так званої *"мозочкової мережі"* з точки зору цієї ж функції автори розглядають мостові ядра[12], зубчасте ядро і кору мозочка, а також комплекс нижньої оливи. Автори пропонують виокремлювати 4 складові внутрішнього хронометричного процесу: ініціацію[13], власне хронометричний процес[14], його коригування[15] у відповідності до змінного контексту і його закінчення[16]. На їхню думку, мозочок відіграє найважливішу роль в ініціації й поточному коригуванні хронометричного процесу у суб- та супрасекундному діапазоні, хоча для деяких видів умовних рефлексів[17] роль мозочка важлива упродовж усіх фаз відтворення часового параметра *(Ibid.)*. Кірково-таламо-стріарний комплекс у аналогічному часовому діапазоні, ймовірно, відповідає за ініціацію і провадження[18] хронометричного процесу, його контекстуальну гнучкість[19], а також за коригування під час сприйняття, енграмування й зіставлення ритмічних послідовностей. Обидві системи співдіють у момент завершення хронометрії. На основі значної кількості досліджень автори підсумовують, що стріарно-таламо-кортикальна система відіграє важливу роль у метризації тривалостей мілісекундного та секундно-хвилинного діапазону.

Узагальнені A. Schirmer та співавторами *(2016[20])* дані свідчать про роль у репрезентації часу смугастого тіла, мозочка, передньої поясної кори[21], премоторної і первинної рухової кори, латеральних відділів кори лобової частки, а також острівця, огорожі і таламуса. Сприйняття й оцінка ритмічних стимулів[22] здійснюються за участю смугастого тіла, кори лобової частки і, за деякими даними, мозочка, а також, на відміну від оцін-

---

[1] Комплекс, за даними фМРТ, включає нижню оливу, хробак мозочка, а також півкульні частини часточки IX і X, ймовірно і частки IV і V *(див. fig. 5 C і fig. 3 нижній ряд, другий праворуч скан)* ядра мозочка, у тому числі *nc. dentatus* і, ймовірно, *ncc. cochleares*.

[2] "*Cerebellum subserves the perception of the absolute duration of time intervals*" *(S. Teki та співавт., 2011); "cerebellum is more active during perception of time intervals in an irregular context" (S. Teki та співавт., 2017)*.

[3] Комплекс включає putamen, *nc. caudatus, thalamus opticus,* додаткову рухову зону кори, премоторну кору, ділянки дорзолатеральної префронтальної кори.

[4] "*Basal ganglia mediate perception of time intervals relative to a regular beat*" *(S. Teki та співавт., 2011); "striatum is more active for regular, beat-based sequences" (S. Teki та співавт., 2017)*.

[5] Особливо у ділянці скронево-тім'яно-потиличного з'єднання.

[6] Особливо у ділянці верхньої скроневої борозни.

[7] Англ. — *anterior cingulate cortex*, ACC.

[8] Англ. — *supplementary motor area*, SMA.

[9] Англ. — *posterior parietal cortex*, PPC.

[10] В оригіналі — "*striatum, Globus Pallidus (GPe)*", тобто, слід думати, неостріатум і зовнішній сегмент блідої кулі.

[11] В оригіналі — "*sub thalamic nuclei (STN)*".

[12] Найімовірніше, йдеться про релейні ядра кірково-мозочкового шляху, тобто *ncc. pontis*.

[13] Тригер — зовнішній чи внутрішній сигнал; від вчасності і швидкості ініціації залежить точність хронометрії.

[14] Англ. — *continuation*.

[15] Англ. — *adjustment*.

[16] Англ. — *termination*.

[17] Наприклад, умовні рефлекси на основі кліпання повікою чи сакадичних рухів очними яблуками.

[18] Англ. — *continuation*.

[19] В оригіналі — *flexibility*; йдеться, найімовірніше, про поточне коригування.

[20] Із посиланням на ряд першоджерел, зокрема на: H. Merchant та співавт., 2013; H. Merchant та співавт., 2015; B. Yin та співавт., 2016.

[21] ACC — *anterior cingulate cortex*.

[22] "*Rhythm and speed*".

ки абсолютних часових тривалостей, — острівця і верхніх ділянок кори скроневої частки обох півкуль *(Ibid.)*. Оцінка тривалостей соціально значимих стимулів[1] і, напевне, ретрансляція впливу соціального контексту на репрезентацію і метризацію часу здійснюється за преферентної активності кори правої верхньої скроневої борозни і, можливо, правого острівця[2] *(Ibid.)*. На думку D. P. Kennedy та R. Adolphs *(2012)*, обидві ці ділянки правої півкулі відіграють ключову роль у метризації часу в соціальному контексті, тобто на основі соціально значимої чи соціально забарвленої інформації, що надходить до суб'єкта; така їхня функція здійснюється через посередництво стріатума.

Модулювання хронометричного процесу може забезпечуватися щонайменше норадренергічною системою[3], про що опосередковано свідчать дані T. W. Suzuki та співавторів *(2016)*: розмір зіниці у *Macaca fuscata*[4] обернено корелює з величиною енграмованого часу затримки між умовним стимулом та сакадичним рухом очей у відповідному тесті[5], тобто відтворення менших тривалостей за таких експериментальних умов[6] корелює з вищою активністю норадреналової системи й більшим діаметром зіниці. Більш того, між варіаціями точності енграмування інтервалів у досліджених діапазонах і розміром зіниці спостерігається коваріація[7]; при відтворенні різних енграмованих інтервалів відмічено обернену зміну діаметра зіниці. Найцікавіше, що при відтворенні однакових інтервалів, сформованих, однак, за різних видів умовної стимуляції[8], діаметр зіниці теж суттєво відрізняється. Ці дані дозволяють авторам припускати можливий механізм узалежнення сприйняття часоплину від внутрішнього стану суб'єкта. Цікаво, що передня поясна кора *(ACC)* і соматосенсорна кора приматів є тими ділянками мозку, активність у яких корелює з варіаціями діаметра зіниці між експериментальними спробами за інших дослідницьких умов *(оглянуто T. W. Suzuki та співавт., 2016)*.

Порушення репрезентації і метризації часу[9] спостерігають при хворобі Паркінсона, шизофренії, при розладах спектра аутизму, при синдромі порушення активності та уваги, ймовірно, при мозочкових розладах *(M. J. Allman, W. H. Meck, 2012; A. Schirmer та співавт., 2016)*. Так, у деяких пацієнтів з хворобою Паркінсона спостерігають порушення оцінки часового параметра виконання завдань у діапазоні сотень мілісекунд[10] *(H. Merchant та співавт., 2009; A. Schirmer та співавт., 2016)*, а також порушення запам'ятовування, розпізнавання й зіставлення складних звукових ритмів під час дискримінаційного тесту[11] *(J. A. Grahn, M. Brett, 2009; A. Schirmer та співавт., 2016)*. У пацієнтів із шизофренією[12] відзначають залежність оцінки тривалості стимулу від його модальності[13]. У пацієнтів з мозочковими розладами спостерігають порушення[14] й значну варіабельність у метризації часових відрізків у діапазоні 2–12 с; розлади більш виражені при ураженні верхньобічних відділів обох півкуль мозочка[15] або при ураженні обох зубчастих ядер чи при лівобічних ураженнях мозочка[16]. M. Grube та співавтори *(2010)* спостерігали при патології мозочка[17] порушення прямої

---

[1] Наприклад, виразу споглядуваного обличчя, рухів споглядуваної особи тощо.

[2] Острівець є найважливішим кірковим представництвом усієї гами вісцеральних входів, а також ноцицептивних, смакових, температурних, тактильних і пропріоцептивних соматогенних входів, опрацьованих на рівні спинного мозку та стовбура мозку; відіграє визначну роль в інтероцептивному, або тілесному самоусвідомленні, у когнітивно-емоційних процесах, у соціальному пізнанні, у механізмах емпатії, у з'ясуванні соціальної коректності і контекстуальності поведінки, у визначенні значимості *(салієнтності)* стимулів, у механізмах мовлення, в усвідомленні больового відчуття, у формуванні досвіду переживання болю, гніву, страху, печалі, щастя, відрази, ворожості, несправедливості, обурення, невпевненості, довіри і зневіри, любові, краси, у формуванні духовних відчуттів, в емоційному супроводі статевої поведінки, у формуванні мозкових корелятів сміху і плачу, у сприйнятті музики, у метризації відчуття тепла і холоду, в обробці вестибулярної інформації, у регуляції серцево-судинної діяльності, рухів очей, ковтання, моторики шлунка тощо *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Острівцева_кора; https://en.wikipedia.org/wiki/Insular_cortex; том III, с. 19, 20, 84-88)*.

[3] Активність стовбурових ядер на рівні довгастомозково-мостового з'єднання; не виключена наявність серед них і блакитного місця.

[4] Досліджено 2 самці вагою 6 і 8 кг.

[5] У дослідженні складав 400–900 мс, 700–1300 мс, 700–1200 мс та 1100–1800 мс.

[6] Полегшення генерування сакадичного руху.

[7] Чим більше відхилення, тим менший розмір зіниці.

[8] Для кожної відтворюваної тривалості використовували різний колір умовного візуального стимулу.

[9] "*Reliable temporal impairments*."

[10] "*Temporal overestimations, increased variability in temporal judgments*" *(H. Merchant та співавт., 2009)*.

[11] Англ. — *rhythm discrimination task*.

[12] А також у осіб, віднесених до групи ризику стосовно цього захворювання.

[13] A. Schirmer та співавт., 2016, з посиланням на: T. B. Penney та співавт., 2005; M. J. Allman, W. H. Meck, 2012; D. Eyles та співавт., 2012. Візуальні стимули оцінювались досліджуваними більш варіабельно або як менш тривалі, ніж слухові *(A. Schirmer та співавт., 2016)*.

[14] У бік збільшення суб'єктивно оцінюваної тривалості стосовно реальної, особливо стосовно часових відрізків у 2–4 с.

[15] Середні і верхні часточки.

[16] A. Schirmer та співавт., 2016, з посиланням на C. M. Gooch та співавт., 2010; досліджено 10 випадків гострого порушення мозочкового кровообігу та 1 випадок видалення доброякісного новоутворення мозочка *(C. M. Gooch та співавт., 2010)*.

[17] 34 випадки спіноцеребелярної атаксії 6-го типу *(spinocerebellar ataxia type 6)*.

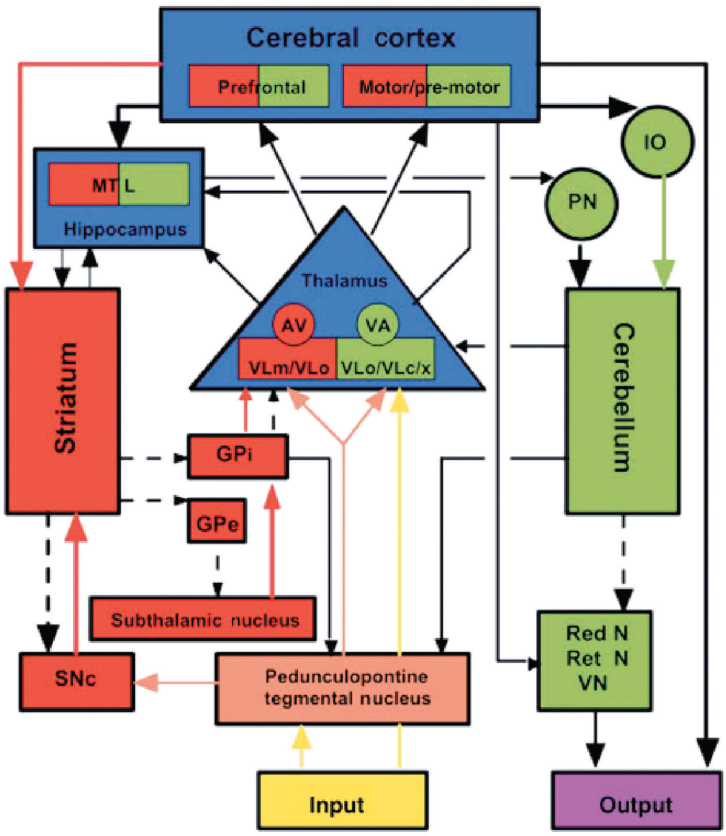


Рис. 94. Мережі мозку, залучені, на думку M. J. Allman, W. H. Meck *(2012)*[1], у метризацію часу[2] — функцію, що страждає при хворобі Паркінсона і на тлі шизофренії. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: AV — Anterior ventral; GPe — globus pallidus external capsule; GPi — globus pallidus internal capsule; IO — inferior olive; MTL — medial temporal lobe; PN — pontine nuclei; Red N — red nucleus; Ret N — reticular nucleus; SNc — substantia nigra pars compacta; VA — Ventral anterior; VLc/x — ventrolateral thalamic nucleus-caudal and area × divisions; VLm — ventrolateral medial thalamic nucleus; VLo — ventrolateral thalamic nucleus-oral division; VN — vestibular nuclei

[1] З використання результатів і матеріалів ряду інших праць.

[2] *"Corticostriatal and corticocerebellar circuits proposed to be involved in the interval-timing and motor-control components of procedural learning" (M. J. Allman, W. H. Meck, 2012).*

оцінки тривалості субсекундних звукових інтервалів, але не визначення їх тривалості відносно певної референтної ритмічної послідовності[1].

[1] За даними S. Ohmae та співавторів *(2017),* роль нейронів зубчастого ядра мозочка у формуванні кореляту часового відрізка перед обумовленими сакадичними рухами очних яблук *(preparatory neuronal activity)* у *Macaca fuscata* не обмежується субсекундним діапазоном, а включає і супрасекундні інтервали, метризація яких, як вважають, здійснюється за участю базальних гангліїв. Це твердження верифіковано для інтервалів тривалістю 400, 600, 1200 та 2400 мс. J. Kunimatsu та співавтори *(2018)* показали, що у тварин аналогічного виду, статі *(самки),* кількості *(n = 2)* і віку *(маса — більша, 4.2 кг і 5.2 кг проти 7 кг і 8 кг),* натренованих на самовільне генерування сакад *("trained to generate a self-initiated saccade")* через заданий після демонстрації зорового сигналу час *(self-timed saccade task, standard memory-guided saccade task, visually-guided saccade task),* нейрони хвостатого ядра проявляли активність, що поступово, майже лінійно збільшувалась протягом усього періоду між демонстрацією сигналу і умовно сформованою затримкою *(~400 мс, ~1 с, ~2.2 с)* до формування сакади *(при правильному відтворенні тривалості затримки тварина отримувала питтєве підкріплення),* причому нахил прямої тренду збільшення вздовж часу обернено залежав від тривалості періоду затримки *(чим більша тривалість, тим нахил менший).* Активність сягала піку до моменту сакадичного руху і далі доволі стрімко зменшувалась, причому зі швидкістю, що слабше залежала від тривалості затримки. Натомість нейрони зубчастого ядра мозочка демонстрували збільшення активності у другій половині періоду затримки, причому швидкість збільшення і швидкість зменшення були приблизно однакові, залежність швидкості збільшення від тривалості періоду затримки виявилася слабшою. Кореляти варіації часу збільшення активності *(у контексті варіативності відтворення заданої тривалості) у нейронів* зубчастого ядра виявляються раніше *(з точки зору моменту сакади, fig. 5),* ніж у нейронів хвостатого ядра. Виключення активності нейронів у межах реєстрованих ділянок хвостатого ядра мусцимолом призводило до порушення відтворення *(у бік збільшення)* лише тривалого періоду затримки для контраверсивних сакад, однак зменшувало період затримки для всіх його трьох варіантів для іпсиверсивних сакад. Для нейронів зубчастого ядра за аналогічних умов спостерігали ефект недостовірного збільшення максимального періоду затримки *(2.2 с)* для контраверсивних сакад, збільшення короткого *(достовірне)* і середньотривалого *(недостовірне)* періоду затримки іпсиверсивних сакад. Дані інактиваційних експериментів підтверджують припущення щодо преферентної ролі стріатума у метризації часових інтервалів супрасекундної тривалості, мозочка — субсекундної, що наводить на думку про визначальну роль стріатума у метризації усього часового інтервалу навколосекундного діапазону, мозочка — у тонкому налаштуванні *(забезпеченні точності)* енграмованих інтервалів із субсекундною точністю. На моделі умовного рефлексу кліпання *("eyeblink conditioning"; час між умовним і безумовним стимулом складав 250 мс)* у миші M. M. ten Brinke та співавтори *(2017),* провівши комплексне електрофізіологічне й оптогенетичне дослідження нейронів *nc. interpositus cerebelli*, їх основних аферентів, з'ясували, що попри прямий вплив на ці нейрони оливарного комплексу через систему лазячих волокон, опосередкований вплив через клітини Пуркіньє *(які отримують паралельні входи від лазячих волокон)* є основою додаткового механізму точного налаштування *("fine-tune")* відтворюваної тривалості затримки між умовним стимулом та руховою відповіддю *(кліпанням повіки).* Виходячи з тривалості сформованого часового інтервалу відповіді на умовний стимул *(250 мс)*, можна стверджувати про роль оливарно-кіркового спряження у точному відтворенні часових проміжків субсекундного діапазону.

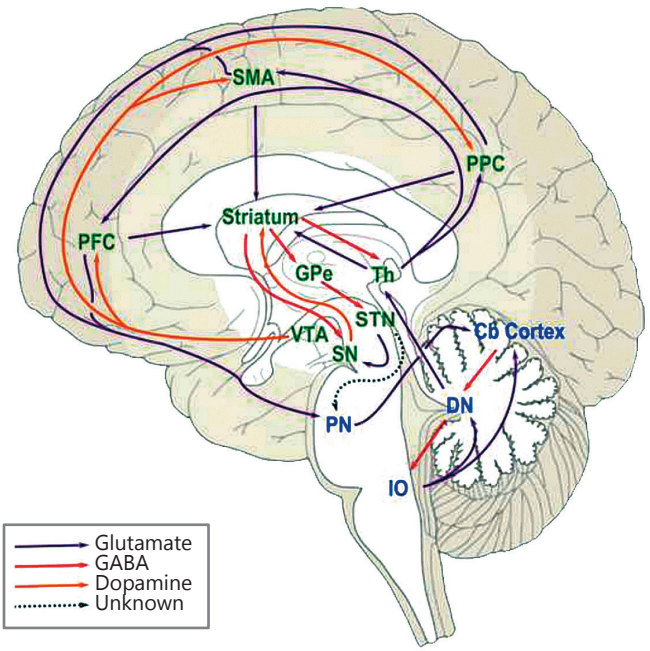


Рис. 95. Кірково-таламо-стріарна *(позначено зеленим)* і мозочкова *(позначено синім)* мережі, котрі можуть брати участь у репрезентації і метризації часу. Схема E. A. Petter та співавторів *(2016)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: Cb Cortex — cerebellar cortex; DN — dentate nucleus; GPe — globus pallidus; IO — inferior olive; PFC — prefrontal cortex; PN — pontine nuclei; PPC — posterior parietal cortex; SMA — supplementary motor area; SN — substantia nigra; STN — subthalamic nuclei; Th — thalamus; VTA — ventral tegmental area

скалярне очікування

Гіпотеза скалярного очікування[1] — описує репрезентацію часу в її прив'язці до поведінкової активності; містить ідейні елементи, типові для фізіології відчуттів, наприклад, парадигму роздільної здатності аналізатора як скалярної величини, що задається співвідношенням *(ratio)* реальних значень величини стимулу, які може розрізнити аналізатор *(M. Treisman, 1963; J. Gibbon, 1977)*. За таких математичних умов виразу[2] механізм сприйняття різниці величини двох стимулів однакової модальності *(природи)* до певної межі нівелює базову величину цих стимулів, і *"крок сприйняття"*[3] є умовним мірилом, усвобідненим від масштабу, що й відображено лексемою *"скалярний"* у назві гіпотези[4]: корінь *"скаляр" (від лат. scalaris — східчастий)* відображає одночисельну інваріантну величину, унезалежнену від обраної системи координат, тобто однакову при її розрахунку у будь-якій просторовій системі координат[5].

Ґрунтована на гіпотезі скалярного очікування концепція використовується для пояснення темпоральних особливостей поведінкової активності тварини в умовах дискретної у часі експозиції підкріплення у поєднанні з лінійним рухом у просторі. За такого поведінкового дизайну після кожного отримання винагороди тварина проявляє чутливість до її наступного сприйняття[6] починаючи з моменту проходження двох третин інтервалу між точками експозиції підкріплення, причому незалежно від довжини інтервалу[7]. Аналогічним чином виглядає релятивність енграмування часових параметрів поведінкової активності і на тлі негативних, стресових стимулів[8].

---

[1] Англ. — *scalar expectancy theory*, *SET*; *model of internal clock*; M. Treisman, 1963; J. Gibbon, 1977; J. Gibbon та співавт., 1997; *https://en.wikipedia.org/wiki/Scalar_expectancy.* Насправді суму ідей і моделей, що вміщуються під парасолькою цієї концепції, можна назвати *"теорією"* лише умовно.

[2] Підсилених у законі Вебера — Фехнера ще й логарифмічним характером зв'язку між фіксованою *(описаною)* аналізатором різницею у сприйнятті стимулу та фізичною різницею інтенсивності стимуляції *([фізичною] силою стимулу)*; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Закон_Вебера_—_Фехнера.*

[3] Роздільна здатність відчуття величини стимулу.

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

[5] *https://uk.wikipedia.org/Скаляр.*

[6] Тобто починає *"очікувати"* її.

[7] Приміром, розкиду величини сталих часових інтервалів у дослідах з голубами — від 60 с до 50 хв/

[8] Англ. — *avoidance schedule*.

Коротко алгоритмічна архітектура моделі має наступний вигляд. Вважають, що у нейронній мережі, котра формує поведінкову активність тварини, є певний ритмпродукуючий механізм[1] — пейсмейкер, а також засіб для часової сумації генерованого пейсмейкером дискретного збудження[2], засіб для енграмування певної величини такого інтегрованого[3] збудження[4] й порівнювач[5]. Щоразу стимул, який сигналізує про початок часового інтервалу перед отриманням винагороди, вмикає механізм надходження імпульсів у суматор і їх акумуляцію, чим забезпечується відповідність між часовим інтервалом від початку виконання поведінкової програми[6] до її завершення[7] і величиною *"накопиченого"* суматором інтегрального еквіваленту активності пейсмейкера. Із завершенням енграмованого сегмента процес сумації вимикається й отриманий результат надходить у блок референтної пам'яті[8]; корекція референтного сумарного показника, ймовірно, відбувається щоразу при надходженні нового відмінного його значення[9]. Під час виконання програми поточні значення часу від її початку постійно надходять на порівнювач, який з'ясовує співвідношення величини уже витраченого й еталонного[10] сумарного часу; якщо співвідношення наближається до одиниці, ініціюється стан особливої сприйнятливості тварини до прикінцевого стимулу[11], якщо ні — чутливість до нього залишається зниженою. Референтне сумарне значення випрацьовується за певних умов, різка зміна яких[12] нігелює увесь механізм[13].

---

[1] Синоніми: внутрішній годинник, англ. — *internal clock*, *pacemaker*; згідно з первинними уявленнями M. Treisman *(1963) — перебуває під впливом "центру психічної активації" ("specific arousal center');* у пізніших версіях гіпотези *(оглянуто у: M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)* припускали, що він сформований популяцією пейсмейкерних нейронів мозку *("neural pacemaking neuron'),* які продукують періодичні спалахи активності з пуассонівським розподілом імовірності у часі *(J. Gibbon, 1992; звідси термін — "Poisson clock"; https://uk.wikipedia.org/wiki/Розподіл_Пуассона; важливо, що розподіл Пуассона за деяких умов можна апроксимувати нормальним розподілом Гаусса [https://uk.wikipedia.org/wiki/Розподіл_Гаусса], який лежить в основі математичної складової гіпотези S. A.Oprisan та співавт., 2018 а, б, див. далі).* Вважають *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004, з посиланням на: Meck WH, Church RM, Gibbon J. Temporal integration in duration and number discrimination. J Exp Psychol Anim Behav Process. 1985;11(4):591–597),* що оптимальна для реалізації моделі тривалість спалаху — 200 мс, тобто оптимальна частота генерування спалахів — 5 Гц, причому, як вважають, система володіє засобами нівелювання мінливості ритму *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004, з посиланням на: J. Gibbon, 1992).* Зміна ритму відповідно до поведінкового контексту (тобто відповідно до темпоральних параметрів поведінкового навику, що формується) може здійснюватися дофамінергічним механізмом; більше того, припускають, що пейсмейкерами можуть бути дофамінергічні нейрони *subst. nigra pars compacta,* які, за деякими даними *(посилання на B. S. Bunney та співавт., 1991),* можуть мати нативний ПД-генеруючий ритм, з частотою ~5 Гц. *"Сумація" ("накопичення", "акумулювання")* цієї ефекторної активності може здійснюватися у стріатумі; механізм такої *"сумації"* — відсутній навіть на рівні аргументованих гіпотез. Слід також пам'ятати про відсутність однозначних клінічних *(маніфестація і фармакотерапевтичні ефекти при хворобі Паркінсона)* доказів залежності описуваного механізму від дофамінергічної системи і функції кірково-стріарної чи кірково-палідарної систем *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004, с. 144–145): "While the clock and memory stages have been loosely related to basal ganglia and cortical systems, respectively, even this correspondence presents difficulties. ... "migration" effect (описано у цій роботі кількама рядками вище — B. M.) exhibited by PD patients tested off of their dopaminergic medication suggests that there is some additional process occurring in reference memory or the decision stage that allows either a mixed store of individual values in each criterion time's distribution, and/or some sort of averaging of these time values before a value is sent to the comparator. ... Overall, SET has been enormously influential in guiding the field of timing and time perception in theoretical, behavioral, and neurobiological investigations. However, despite its usefulness as a model in predicting the outcomes of a variety of experimental data, this model may suffer from its use of a pacemaker-accumulator type of clock. It is difficult to instantiate neural mechanisms that steadily accumulate pulses over the order of minutes. Furthermore, dopamine has been shown to modulate cortically induced striatal excitability [75], and, as such, is unlikely to be serving as a driving pacemaker. This is likely the basis for the disagreement between dopaminergic drug alterations of interval timing behavior and changes in SNPC and striatal functioning. Additionally, as mentioned above, the mechanism for making relative discrepancy comparisons between two neural inputs is not immediately apparent. Until such neural circuitry is described and evaluated, this model may better serve a role as a wellstructured metaphor than as a diagram of the workings of the brain."* Стосовно трансляції іншої моделі — *"внутрішнього годинника" (model of internal clock; M. Treisman, 1963)* — існують аналогічні труднощі: *"Unfortunately, like SET, this model also suffers from the problem of unbounded accumulation processes, although the postulation of multiple pacemaker-accumulator systems may potentially avoid this problem, as the upper bound of a particular pacemaker-accumulator system may serve as the lower bound of another such system. However, due to the wide range of interval timing, the problem of finding oscillatory mechanisms of the necessary periods for long interval estimation remains biologically unrealistic. In any event, determining the neural processes through which these extrinsic oscillations vary clock speed (both linearly and non-linearly) will be an important advance*."

[2] Суматор, рахівник; англ. — *accumulator, counter*.

[3] *"Просумованого", "акумульованого".*

[4] Поточне енграмування — "*working memory*', референтне енграмування — "*reference memory*', у роботі M. Treisman, 1963 — "*store*".

[5] Англ. — *comparator*; у піонерській роботі M. Treisman *(1963, fig. 7)* увесь описаний комплекс позначено терміном "*internal clock*".

[6] Точніше, певного розглядуваного сегмента поведінкової активності.

[7] До отримання винагороди чи до настання аверсивної події.

[8] Еталонної пам'яті, точніше, пам'яті взірця; англ. — *reference memory*.

[9] Механізм такої корекції у базовій теорії не розглянуто, однак, на думку *S. A. Oprisan* та співавторів *(2018 б)* — "*After a large number of trials, the long-term memory contains a Gaussian distribution of reinforcement times approximating the criterion time.*", що досягається залученням запропонованої авторами просторово-градуальної схеми енграмування часу, див. вище.

[10] Референтного, запам'ятованого.

[11] Це є еквівалентом *"очікування"* настання стимулу — підкріплення чи, навпаки, негації, аверсії.

[12] Приміром, збільшення інтервалу отримання винагороди.

[13] У такому випадку необхідне тривале перелаштування системи на нові умови виконання програми, у межах яких *(у новій "часовій шкалі"*

Основною інтуїцією гіпотези є те, що період готовності до сприйняття прикінцевого стимулу складає сталу частку від енграмованої тривалості виконання програми. В основі такого принципу *"скаляризації"* хронометрії вбачають імовірнісний характер похибок енграмування і порівняння, причому, скоріш за все, такий імовірнісно-флуктуативний механізм репрезентації притаманний багатьом рівням організації живого, що зумовлює його убіквітарність і незалежність від масштабу. Неважко здогадатись, що його корені — у ймовірнісній основі світобуття, яка, поміж іншого, означає, що флуктуативність стану елемента у певних межах не призводить до суттєвих швидких наслідків на рівні системи, чим забезпечується її стійкість за відносної *"свободи"* поведінки елементів. Отже, *"узвичаєння"* флуктуативності є передумовою стійкості складних систем. Точність механізму, як видно з оглянутих робіт, складає 30 % метризованої величини, отже, можна припускати питому, обумовлену ймовірнісною природою, тріадистичність скалярного механізму. До речі, модель не відповідає на питання щодо механізму пейсмекерної активності: вона автономна чи вторинна щодо активності мережі під час виконання поведінкового акту.

Стрижень гіпотези скалярного очікування — числові співвідношення у межах нормального розподілу ймовірнісної величини — залишається ключовим елементом багатьох сучасних моделей внутрішньої хронометрії. Приміром, S. A. Oprisan та співавтори *(2018 а, б)* на основі ряду модельних розрахунків та експериментальних даних[1] дійшли висновку, що гіпокамп уздовж основної, дорзовентральної осі володіє серією тонких зон, кожна з яких містить мережевий апарат, достатній для енграмування й відтворення певної часової тривалості, причому дорзальніше розташовані локальні мережі, котрі можуть енграмувати довші тривалості, вентрально — коротші. За таких умов для будь-якої енграмованої події у гіпокампі формується гауссівський, нормальний розподіл її корелятів з різною тривалістю активності: менш тривкі кореляти — розташовані вентральніше, більш тривкі — дорзальніше, а оптимальні, аналогічні істинній тривалості енграмованої події, — десь поміж обох маргінальних. Енграмування часового інтервалу у цій моделі здійснюється шляхом формування ланцюга *"клітин часу"* з різними характеристиками тривалості ПД-продукуючої активності[2], котрий забезпечував би відтворення нормального розподілу тривалостей активності цих клітин у межах енграмованого проміжку. Іншими словами, із сукупності різнотривало активних *"клітин часу"* за допомогою мережевих механізмів формується ланцюговий патерн, у межах якого відбувається відносно послідовне генерування ПД його учасниками впродовж енграмованого відрізка часу[3]. Чи належить кожна із залучених *"клітин часу"* до окремої поперечної пластинки гіпокампа — локальної мережі, а чи йдеться про формування такого ланцюга у кожній із пластинок і *"фіксація"* найоптимальнішого із них засобами дофамінзалежної синаптичної пластичності — зрозуміти важко[4].

Також буде цікаво дізнатися, що, на думку C. V. Buhusi та співавторів *(2016)*, коефіцієнт варіації механізмів метризації або відтворення необхідних відрізків часу на рівні молекулярного циркадного годинника складає ~1–2 %, на рівні окремих синапсів і дендритів нейронів[5] — ~5–10 %, на системному мережевому мультинейронному рівні[6] — ~15–50 %. У цій схемі відсутня згадка про ще один, як з'ясувалося, важливий тип глобальних мережевих осциляцій — надповільні коливання активності мозкових структур *(наприклад, з частотою 0,02 Гц),* джерелом яких вважають гліальні впливи на нейронні мережі таламуса і котрі чинять, ймовірно, суттєвий вплив на перебіг психічного процесу *(B. O. Watson, 2018)*.

даної поведінкової програми) механізм співвідношення знову набуде збалансованих рис.

[1] Щодо наслідків ураження дорзальної чи вентральної частини гіпокампа у гризунів у контексті енграмування темпоральної інформації.

[2] Геббовими засобами, приміром, за допомогою довготривалої потенціації, а також довготривалої депресії, причому в обох випадках на тлі дофамін-опосередкованого *(пс. accumbens — вентральний-палідум — ППЯ — VTA)* потенціювання влучного енграмування часу отримання підкріплення.

[3] Послідовними у часі будуть піки активності клітин, їхні маргінальні зони — початок і кінець активності — перекриватимуться, оскільки часова динаміка активності кожної клітини має форму нормального розподілу; динаміка *"сумарної активності"* такого *"ланцюга"* теж матиме форму нормального розподілу з піком десь посередині енграмованої тривалості. *"Сумарна активність" "ланцюга",* яку конкретну форму мережевої реалізації вона б не мала, є джерелом впливу на інші ділянки мозку.

[4] Найімовірніше, йдеться про те, що кожна з локальних мереж володіє клітинами часу із схожою динамікою розрядження, тому ланцюг клітин часу охоплює кілька локальних мереж, кілька пластин. Клітини часу в такому випадку є виразниками функції кожної поперечної пластинки — локальної мережі.

[5] Моделі частоти биття, модель спектральної метризації часу; мілісекундний діапазон.

[6] Метризація тривалих відрізків часу.

часотворна поведінка

У так званій поведінковій гіпотезі[1] репрезентацію часоплину пов'язують зі схожими засобами, що й у попередній моделі, однак враховують багатосегментарність поведінкового акту[2]. І все ж, у ній можливе певне унезалежнення механізму від функції автономної пейсмекерної активності *(див. далі)*.

Гіпотеза описує послідовність поведінкових реакцій між двома моментами підкріплення як прояв сукупності станів мозку *(neural states),* перемикання між якими здійснюється самовільно чи спеціальним пейсмейкером, причому ймовірність перемикання описується пуассонівським розподілом; через певну послідовність таких перемикань надходить черга завершальної ланки, реалізація котрої і забезпечує отримання очікуваної винагороди. Корелятом *"очікування"* з цієї точки зору є формування саме такого ланцюга поведінкових реакцій *(і перемикань між ними)*, тривалість якого відповідала б часу між двома моментами отримання підкріплення. *"Скалярність"*[3] хронометрії у моделі обумовлюється пуассонівським характером розподілу у часі ймовірності кожного з перемикань[4], тобто роботи пейсмейкера-перемикача.

Поняття *"пейсмейкера"* у мережевій інтерпретації такої моделі доволі аморфне. Кожен із сегментів поведінкового акту має цільний мережевий еквівалент з певною динамікою у часі, *"перемикання"* між такими мережевими еквівалентами повинне відбуватися *"самочинно"*. За таких умов *"репрезентування"* часу є, м'яко кажучи, внутрішня функція нейронної системи, а якщо відверто — є елементом нашого усвідомлення механізму поведінкового акту. Однак вповні очевидно, що динаміка кожного із сегментів поведінкового акту повинна бути гнучкою і налаштовуватися під конкретний варіант виконання. Тоді мережа повинна володіти засобом метризації, яку б форму він не мав[5]; звичайно, функція такого засобу виходитиме далеко за межі моментальних дій на кшталт перемикання між сегментами. Третій варіант полягає у констатації суттєвої ролі зовнішніх стимулів у формуванні динаміки звершення акту, а тому — у формуванні динаміки функції мережі чи пейсмейкера...

Загалом, модель має значні труднощі у світлі сучасних уявлень щодо нейронних мережевих механізмів поведінкової активності[6] *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Частково вирішити ці питання у межах аналогічної парадигми намагається модель *"вчасного вивчення"*[7] *(A. Machado, 1997; A. Machado та співавт., 2007)*, у котрій припускають, що кожен елемент ланцюга станів[8] чи поведінкових реакцій з певною ймовірністю здатний продукувати необхідну для отримання винагороди оперантну відповідь; під час навчання увиразнюються ті з них, відповідь котрих є найбільш вдалою[9] для отримання винагороди. Інтегральна оперантна відповідь за таких умов стає сумою ймовірнісних вкладів кожного з елементів ланцюга[10]. Чи дієві впливи

---

[1] Англ. — *behavioral theory of timing*, BeT; оглянуто у: P. R. Killeen, J. G. Fetterman, 1988, 1993; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004; S. A.Oprisan та співавт., 2018 б.

[2] Хоча автори свідчать, що вони розглядають поведінкову активність у якості посередника часового контролю: "*This behavioral theory of timing constitutes a formalization of the view that* ***behavior is the mediator of temporal control*** *..." (P. R. Killeen ma J. G. Fetterman, 1988; виділено нами — В. М.).* І в той же час: *"We do not talk about the perception of time or subjective scales of it, or of ratio comparisons of one memorial representation with another, but rather of simple conditional discriminations. The strength of the present approach derives from the explicit models on which it is based and from the explicit predictions that they afford." (Ibid.).*

[3] Тобто незмінність відношення тривалості певного елемента ланцюга до тривалості всього ланцюга.

[4] Чи перемикань між різними класами реакцій, на які розбитий увесь ланцюг — у підсиленому варіанті моделі *(augmented BeT; P. R. Killeen, J. G. Fetterman, 1993).*

[5] Переконливі аргументи на користь існування *"внутрішнього годинника",* на думку P. R. Killeen та J. G. Fetterman *(1988),* надано R. M. Church *(1984) [R. M. Church, 1984, Properties of the internal clock. In J. Gibbon & L. Allan (Eds.), Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 423. Timing and time perception (pp. 566–582). New York: New York Academy of Sciences].*

[6] M. S. Matell, W. H. Meck *(2004): "Like the other pacemaker-based models, BET also has difficulty being neurally instantiated. First, the use of a pacemaker rate that is tied to the reinforcement density begs the question as to the neural and psychological mechanisms through which the temporal component of reinforcement density (reward/time) is assessed. Second, the long inter-pulse intervals (e.g., 30 s) needed by the pacemaker when timing relatively long durations (e.g., 90 s) requires temporal processing in the ranges we are trying to understand. In other words, it is unclear how to get a component of the timer (the pacemaker) to itself process time (e.g., 30 s). In addition, based on neurobiological data, if anticipated reinforcement density is specified through levels of dopamine (e.g., Ref. [165]), this model would suffer from the same dopamine-shift magnitude problems described for SET. Even if the pacemaker is not dopamine-dependent, one ought to be able to find drugs that can modulate clock speed over several orders of magnitude (since the clock speed can vary by such a degree), and these data have yet to be obtained. Nevertheless, this model is particularly intriguing given the findings that animals will frequently produce sequential behaviors when timing an interval."*

[7] Англ. — *Learning-to-Time model*.

[8] Можливості конкретизувати чи інтерпретувати вживане поняття *"стан"* мовою сучасної клітинної та мережевої нейрофізіології у авторів все ще нема.

[9] Насамперед у темпоральному розумінні.

[10] A. Machado та співавтори *(2007): "The states are aroused or activated serially. Thus, when the trial begins only the first state is active, but, as time elapses, the activation of each state spreads with rate l to the next state. Each state (n 5 1, 2,...) is coupled with the operant response and the degree of the coupling, represented by variable W(n), changes in real time, decreasing to 0 at rate a during extinction, and increasing to 1 at rate b during reinforcement. Thus states that are strongly active when food is unavailable lose their coupling to, and eventually may not support, the*

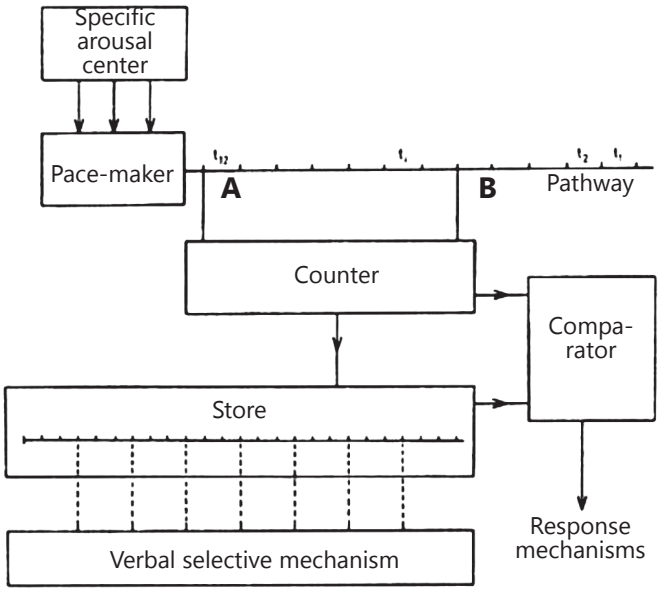


Рис. 96. Ось такий вигляд модель внутрішнього годинника, котра прагнула алгоритмізувати скалярну метризацію часу, мала первинно. M. Treisman *(1963, Fig. 7)*.

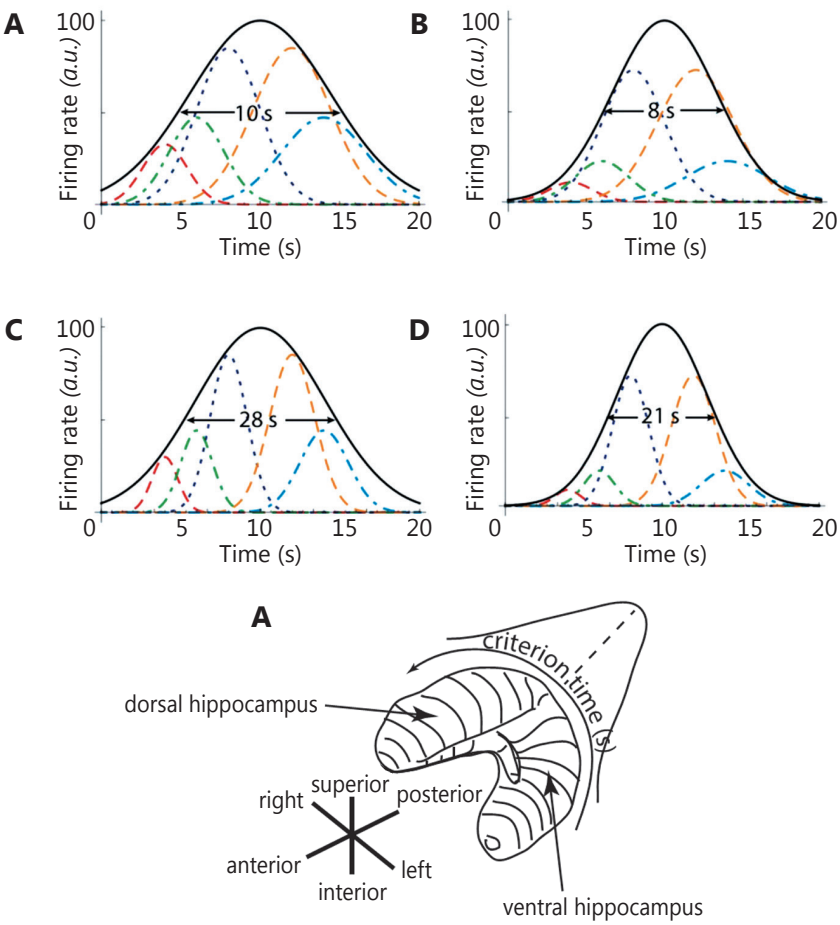


Рис. 97. Як кривими нормального розподілу покрити часовий відрізок. Версія S. A. Oprisan та співавторів *(2018* **А, Б***)*

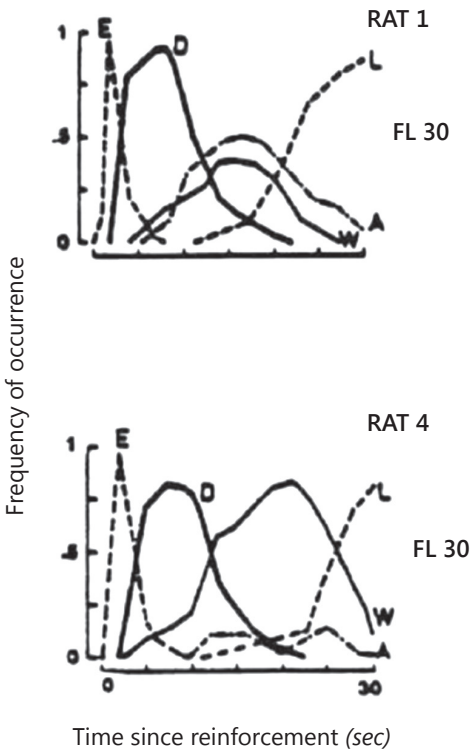


Рис. 98. Звідки взялася ідея ланцюга ймовірностей у гіпотезі поведінкової хронометрії? На представлених діаграмах зображено частоту настання кожної з досліджуваних послідовних активностей тварини вздовж часового інтервалу реалізації усього ланцюга після повторення багатьох спроб *(P. R. Killeen, J. G. Fetterman, 1988)*. Як легко переконатися, жодна з активностей у ланцюзі не настає у всіх спробах в однаковий момент, натомість момент настання має усі ознаки ймовірнісності

кожного з них протягом реалізації усього ланцюга — зрозуміти важко, якщо ні — чи має компонент мережі, відповідальний за сприйняття таких впливів і продукцію інтегральної реакції, функцію часової сумації?

часохвилі

матриця пар

Логічна архітектура моделі попарного порівняння осциляторів[1] аналогічна моделям скалярного очікування[2], однак замість одного пейсмейкера використовує множину осциляторів з різним періодом коливань. На початку поведінкового акту відбувається одномоментне обнулення, перезапуск *(reset)* усіх осциляторів з негативної фази[3]. Під час виконання моментальну стадію коливання кожного осцилятора визначає індивідуальний ідентифікатор *(з блоку рецепції)* й передає інформацію у блок робочої пам'яті, де стан усього осциляторного пулу описується у математичному розумінні як 2-вимірна матриця кореляційних попарних зв'язків між фазними станами осциляторів. Саме миттєвий стан цієї матриці енграмується у момент настання підкріплення і вважається еталонним, референтним. У режимі відтворення після моменту обнулення поточний стан матриці зіставляється з референтним, при суттєвому співпадінні — тригерується чутливість до підкріплення, тобто закінчення поведінкового акту. Оскільки матриця фазних станів володіє значною і відтворюваною[4] варіативністю, теоретично за значної кількості осциляторів з'являється засіб енграмування часових інтервалів доволі різноманітної тривалості. *"Скалярність"* часової метрики у такій моделі забезпе-

operant response, whereas states strongly active when food is available increase their coupling and may therefore sustain the response. Finally, the strength of the operant response is obtained by adding the cueing or discriminative function of all states, that is, their associative links, each multiplied by the degree of activation of the corresponding state. States that are both strongly active and strongly associated with the operant response exert more control over that response than less active or conditioned states."

[1] Англ. — *connectionist model*; R. M. Church, H. A. Broadbent, 1990; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004.

[2] Тобто містить пейсмекерний блок, блок рецепції стану пейсмекерів, блок енграмування, або робочої пам'яті, блок тривалої *(еталонної, референтної)* пам'яті й порівнювач.

[3] *"At the start of each trial, all of the oscillators are reset so that they start in the negative phase and flip into the positive phase after half the length of their period." (M. S. Matell, W. H. Meck, 2004).*

[4] Теоретично еволюція системи незалежних осциляторів після обнулення у будь-яких випадках аналогічна, отже, енграмований період повинен бути сталим. Ясно, що *"незалежність"* осциляторів у всіх її вимірах — абстракція.

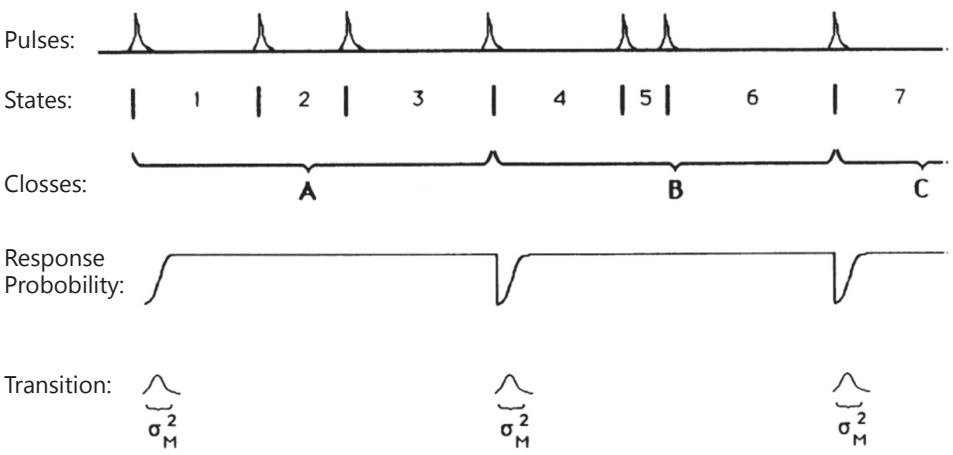


Table 1
Predictions of the simple and augmented versions of BeT along with those for SET

	BeT	Augmented BeT	SET
Start B (s_B)	σ^2_A	$\sigma^2_A + \sigma^2_M$	$\sigma^2_b(\sigma^2_x + S^{*2}) + (1 - B)^2\sigma^2_x$
End B	$\sigma^2_A + \sigma^2_B$	$\sigma^2_A + \sigma^2_B$	$\sigma^2_b(\sigma^2_x + S^{*2}) + (1 + B)^2\sigma^2_x$
Start C (s_C)	$\sigma^2_A + \sigma^2_B$	$\sigma^2_A + \sigma^2_B + \sigma^2_M$	
Dwell in B (d_B)	σ^2_B	$\sigma^2_B + 2\sigma^2_M$	$4\sigma^2_b(\sigma^2_x + S^{*2}) + 4B^2\sigma^2_x$
$r(s_B, s_C)$	$\sqrt{\frac{\sigma^2_A}{\sigma^2_A + \sigma^2_B}}$	$\sqrt{\left(\frac{\sigma^2_A}{\sigma^2_A + \sigma^2_B + \sigma^2_M}\right)\left(\frac{\sigma^2_A}{\sigma^2_A + \sigma^2_M}\right)}$	$\frac{1 - \gamma_l\gamma_2\left(1 + \frac{1}{\gamma^2_x}\right)}{\sqrt{\left[1 + \gamma^2_l\left(1 + \frac{1}{\gamma^2_x}\right)\right]\left[1 + \gamma^2_u\left(1 + \frac{1}{\gamma^2_x}\right)\right]}}$
$r(s_B, d_B)$	0	$-\sqrt{\left(\frac{\sigma^2_M}{\sigma^2_M + \sigma^2_A}\right)\left(\frac{\sigma^2_M}{2\sigma^2_M + \sigma^2_A}\right)}$	$\frac{1 - \gamma_l\gamma_-\left(1 + \frac{1}{\gamma^2_x}\right)}{\sqrt{\left[1 + \gamma^2_l\left(1 + \frac{1}{\gamma^2_x}\right)\right]\left[1 + \gamma^2_-\left(1 + \frac{1}{\gamma^2_x}\right)\right]}}$

Рис. 99. Схематичне представлення і порівняння основних елементів математичного оформлення гіпотези поведінкової хронометрії. P. R. Killeen і J. G. Fetterman *(1993)*

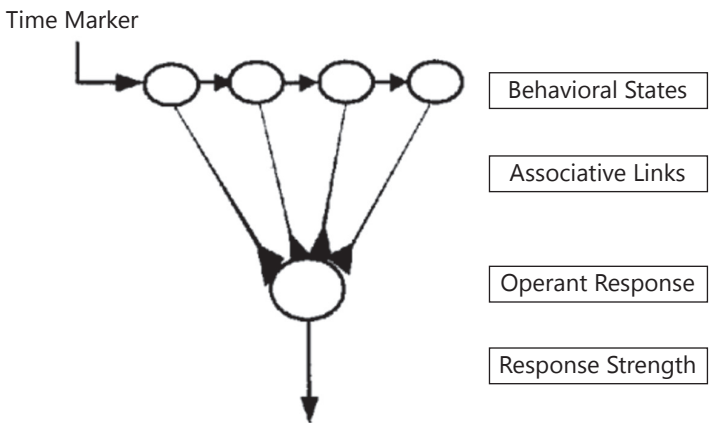


Рис. 100. Логічна архітектура моделі вивчення *"випад"*. A. Machado *(1997)*

чується насамперед гауссовим характером розподілу ймовірностей моментального стану осциляторів[1], а також, додамо від себе, ймовірнісним характером роботи ідентифікуючої, енграмуючої і порівнюючої ланок.

синфазний метроном, або биття

Близькою до попередньої, однією з найбільш впливових і акцептованих на даний час моделей метризації часоплину є гіпотеза частоти биття[2]. Основна її ідея полягає у кодуванні проміжків часу повторюваними моментами синфазності групи осциляторів з різним періодом коливань. Такі моменти синфазності матимуть власну періодичність[3], більшу, аніж періоди коливань залучених осциляторів, але залежну від їхнього переліку. *"Завданням"* системи є вибір[4] такого ансамблю осциляторів з різною частотою коливань, щоб часовий розподіл моментів їхньої синфазності найбільшою мірою відповідав потребам хронометрії актуального поведінкового акту. Теоретично модель дозволяє формувати широкий спектр періодичних синфазностей, тобто енграмувати різні часові проміжки і в різних масштабах. Однак розрахунковий максимальний період, відтворюваний популяцією осциляторів з частотою кожного з них у межах 5–15 Гц *(біологічно реалістичні межі)*, складає 20 с *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. C. Miall *(1989)* для запропонованої ним моделі подає розрахункові межі масштабу метризації тривалостей від мілісекунд до десятків секунд.

Під осциляторами у моделі розглядають мережеві елементи, приміром, нейрони чи групи нейронів, які здатні продукувати фазну активність; найчастіше згадуваними претендентами є групи стріарних нейронів. Вимогою до початку енграмування у межах моделі є скид, обнулення *(resetting)* активності усіх осциляторів; як правило, цей момент пов'язують з надходженням тригерного стимулу. Тривалість енграмованого інтервалу визначається моментом настання наступного стимулу; система повинна відібрати і акцентувати сукупність осциляторів, момент синфазності котрих співпав з отриманням підкріплення. Найреалістичніший механізм для такого мережевого налаштування на даний час — геббова пластичність *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*, приміром, якийсь залежний від підкріплення вид довготривалої потенціації найактивніших синапсів, з огляду на те, що синфазність осциляторів за певної топології нейронної мережі може розкриватися, окрім іншого, резонансом активності деяких нейронів і синапсів. І цими рамковими міркуваннями можливий механізм *"відбору"* необхідних осциляторів, напевне, вичерпується[5].

Основною проблемою цієї моделі, на думку M. S. Matell та W. H. Meck *(2004)*, є відсутність ймовірнісного фундаменту для формування *"скалярності"* енграмування. Хоча, таким може бути ймовірнісний характер розподілу показника частоти коливань кожного поодинокого осцилятора, часова широта та ймовірнісний характер генерування синфаз у системах з великою кількістю осциляторів, ймовірнісний характер величини синфазної амплітуди на тлі значимості не лише максимальних її значень, тощо.

смугасте биття

Враховуючи недоліки попередньої моделі, на її основі розроблену іншу, відому й широковживану до цього часу модель частоти стріарного биття[6]. Найчисленніша нейронна популяція неостріатума[7] — серед-

---

[1] *"Scalar variability is derived by multiplying each oscillator's inherent period on every trial by a randomly chosen value from a Gaussian distribution with a mean of 1.0 and a standard deviation chosen to maintain a constant coefficient of variation." (M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*.

[2] Англ. — *beat frequency model*; *C. Miall*, 1989; M. S. Matell, W. H. Meck, 2004. Думаємо, що такий переклад слова "*beat*" вибраний нами вірно. Биття — відоме акустичне явище, котре виникає при накладенні двох періодичних коливань, наприклад, гармонійних, близьких за частотою, котре виявляється у періодичному зменшенні чи збільшенні амплітуди сумарного сигнала. Частоту зміни амплітуди сумарного сигнала позначають терміном *"частота биття" (англ. — beat frequency)*, вона дорівнює модулю різниці частот двох первинних сигналів, що накладаються *(наведено за: https://ru.wikipedia.org/wiki/Биения; див. також: https://en.wikipedia.org/wiki/Beat_(acoustics); 17.06.2020)*. Отже, на наш погляд, немає сумніву у саме такому походженні терміна, взятого для позначення цієї і кількох наступних моделей.

[3] В чому можна переконатись при будь-якому, хоча б графічному моделюванні.

[4] Механізмами геббового чи іншого підсилення й паралельного пригнічення *(приглушення)* інших.

[5] Слід розуміти, що найпростіший варіант моделі ґрунтується на виявленні і підкріпленні саме тих груп, період синфазної активності яких відповідає періоду між двома сусідніми у часі стимулами, який *(період)* слід енграмувати. Однак вповні зрозуміло, що позитивне підкріплення *(через синфазу, або через n синфаз)* отримуватимуть ті групи, період настання синфази котрих відрізняється від енграмованого періоду у ціле число разів, тобто синфаза яких настає не лише в момент наступного стимулу, а й протягом періоду між стимулами *(один чи кілька разів)*. Інтуїтивно можна передбачати, що *"сила"* такого *"підкріплення–через–певну–кількість–разів"* менша, аніж *"підкріплення щоразу"*. Й тим не менш, виключати такий сценарій неможливо. Однак, слід враховувати й *"повторювану нестабільність"* періоду синфазних осциляцій: у симуляційних дослідах менші значення синфазної амплітуди відтворювались з певною пеіодичністю *(на половині й на 2/3 часу до наступного максимального значення амплітуди)*, яка може бути основою описаних вище *"скалярних властивостей"* метризації часу таким способом *(M. S. Matell, W.H. Meck, 2004)*.

[6] Англ. — *striatal beat frequency*, SBF: M. S. Matell, W. H. Meck, 2004; C. V. Buhusi, W. H. Meck, 2005; S. A. Oprisan та співавт., 2018 б.

[7] ~95 % усіх неостріарних нейронів; див. том I, с. 335-337.

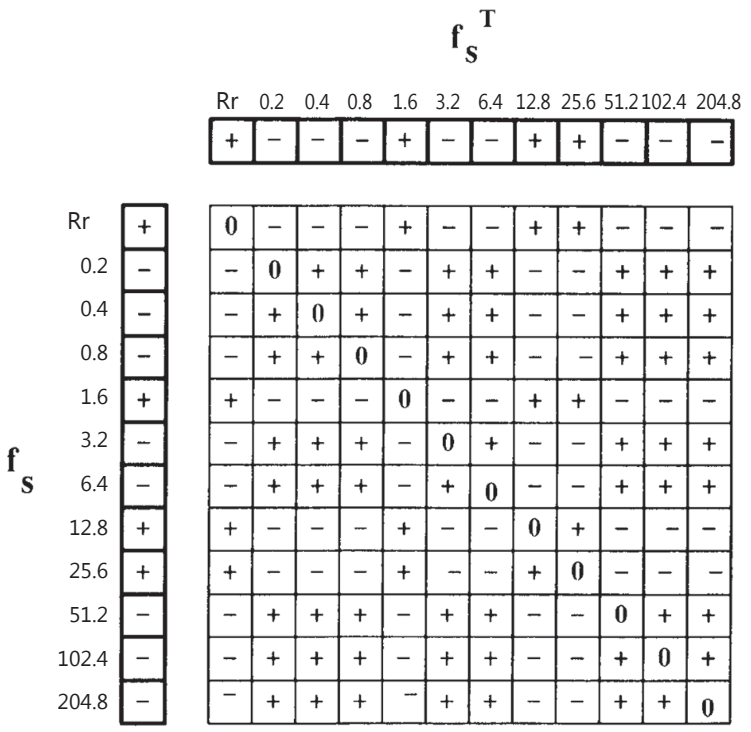


Рис. 101. Двовимірна матриця оперативної пам'яті — основний уявний іструмент коннекціоністської моделі. Кожна комірка на полях — вертикально чи горизонтально — відповідає окремому осцилятору і містить векторну інформацію про його фазний стан, подану символьно. R. M. Church і H. A. Broadbent *(1990)*

ньорозмірні шипуваті нейрони отримують по 10–30 тис. глутаматергічних синапсів[1] від усіх ділянок кори великого мозку й *nc. parafascicularis* таламуса, а також дофамінергічні впливи[2] від щільної частини чорної речовини, й віддають численні ГАМК-ергічні проекції — місцеві, колатеральні, віддалені[3] *(оглянуто M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Мембранний потенціал спокою цих нейронів завдяки інтенсивним калієвим струмам складає –90 мВ, ПД-генеруюча активність настає при –60 мВ, що спостерігають при синхронній активації ~150 кіркових глутаматергічних входів на тлі модулюючого впливу дофамінергічних проекцій, які, ймовірно, відіграють суттєву роль у формуванні корелятів підкріплення *(Ibid.)*. Автори воліють бачити у якості окремих осциляторів — кіркові нейрони[4], у якості місця інтерференції осциляцій, тобто реалізації реакцій, описаних вище для моделі частоти биття — середні шипуваті нейрони стріатума, у якості мережевого кореляту обнулення[5], підкріплення і засобу виокремлення вдалих конфігурацій осциляторів — дофамінергічні впливи на нейрони стріатума[6], у якості засобу усталення таких груп осциляторів *(насамперед на рівні кори)* — дофа-

[1] Це складає ~72 % від усіх аферентів середніх шипуватих нейронів *(оглянуто M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*.

[2] 9 % від усіх аферентів середніх шипуватих нейронів *(оглянуто M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*.

[3] В ентопедункулярне ядро *(гризуни; у людини — globus pallidus medialis)* і *y subst. nigra pars reticulata,* а також у *globus pallidus lateralis і через неї (через бічну бліду кулю)* — у *nc. subthalamicus*, котре проектується у *subst. nigra pars reticulata*. Останній шлях містить дві послідовні ГАМК-ергічні ланки і третю — глутаматергічну.

[4] Див. *Fig. 2 B*. У тексті, правда, автори використовують обережніші формулювання: "*Taken together, it is conceivable that particular behavioral states could induce various combinations of ramp, peak, synchronized oscillatory and non-synchronized oscillatory activity over various cortical regions for durations within the range of interval timing. As such, these cortical firing patterns are obvious candidates for clock signals that could be integrated by the striatum.*" *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Можливо, провідну роль у формуванні кіркових осциляцій, про які йдеться, відіграють спряжені ділянки префронтальної і задньої тім'яної кори *(C. Lusting та співавт., 2005)*. Від себе додамо, що топологічною основою таких осциляційних доменів можуть бути численні кірково-таламо-стріарні петлі. Крім того, пропонуємо порівняти модель осциляційної метризації часу з нашою моделлю топологічної машинерії мозку, викладену у останній главі.

[5] Йдеться про первинну синхронізацію усіх осциляторів; див. підпис під рис. 2 у статті B. M. Gu та співавторами *(2015)*, цитований нами через одну виноску нижче.

[6] "*As suggested above, if specific patterns of cortical activity can be differentially activated, and if cortico-striatal synapses can be selectively modified by co-activation of dopaminergic input, striatal spiny neurons can function as single-level perceptrons, increasing their likelihood of firing upon similar cortical activation patterns in the future. ... Additionally, it is possible that increased dopaminergic firing to the CS (i.e., after learning) may function*

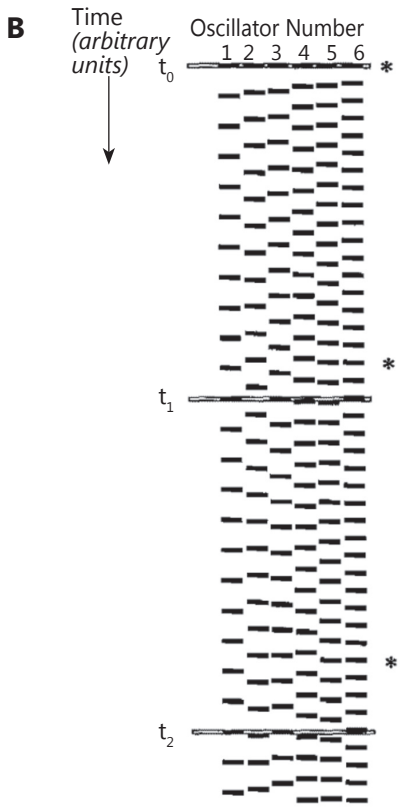


Рис. 102. Так бачилась автору періодична міжосциляційна синфазність. Порівняйте із визначенням акустичного биття. C. Miall *(1989)*

мінергічні і стріарно-таламо-кіркову вісь впливів[1] *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Загалом, ознайомившись зі структурним боком моделі, можна з упевненістю стверджувати її глибоко умоглядний, все ще дуже далекий від мережевої конкретики характер: залишаються емпірично порожніми усі її складові — від сутності *"кіркових осциляторів"* до механізму *"відбору"* вдалих їх комбінацій шипуватими нейронами за принципом синфазності й усталення цих комбінацій на мережевому рівні кори. Зі слів C. V. Buhusi та S. A. Oprisan *(2013)* випливає також і те, що модель фактично неспроможна пояснити незалежність якості хронометрії від часового масштабу[2]. Тим не менше, модель може виявитися вкрай важливою саме своєю інтуїцією, котру

*to alert the animal that a desired or biologically relevant stimulus is in the environment (see Ref.[10] for evidence regarding this viewpoint), thereby functioning as a "starting gun" for temporal integration." (M. S. Matell, W. H. Meck, 2004). "Additionally, striatal interneurons and tonic dopamine influx could serve to modify the level of coincidence necessary to achieve a jump to the up-state by modulating the striatal membrane potential, thereby setting a firing "threshold." **By selectively strengthening and weakening synapses through LTP and LTD, particular patterns of cortical activity could be "recognized" by these striatal spiny neurons. There is evidence that suggests that phasic dopamine modulates the direction of synaptic strength change, thereby serving the role of a reinforcement mechanism for patterns of cortical activity that are relevant to an animal [193].** Upon recognition of a previously reinforced cortical activity state, the striatal spiny neuron fires, inhibiting the basal ganglia output structures and thereby disinhibiting the thalamus, allowing excitation of the cortex that could effectively engender a particular response, and/or alter ongoing cortical activation. The choice of the response could be based on the current state of the cortex, the specific area or type (e.g., burst firing) of striatal activation or a combination of the two. Furthermore, by activation of the feedback loops from the various output structures, as well as activation of the indirect pathway, the system has an effective gain control for response modulation." (M. S. Matell, W. H. Meck, 2004; виділено нами — В. М.).*

[1] Див. цитату, наведену у попередній виносці. Через 10 років у схемі моделі автори *(B. M. Gu та співавт., 2015, Fig. 2)* дофамінергічні входи від VTA спрямовують виключно на рівень кори, хоча у підрисунковому підписі зазначають, що дофамінергічні проекції підсилюють зв'язки між відібраними кірковими осциляторами і шипуватими нейронами: *"Fig. 2. Striatal-beat frequency (SBF) model. At the beginning of an interval, dopaminergic input synchronize the oscillatory neurons in the cortex, and the cortical neurons begin oscillating at their endogenous frequencies. ... Through the **connections between specific cortical neurons and a striatal medium spiny neuron**, the coincident pattern of cortical neuron firing can be detected at the specific point of time, and **those connections can be strengthened by the delivery of reinforcement at the target time (dopaminergic inputs).**" (виділено нами — В. М.).* У чимось схожій моделі, котра прагне ввести інваріантність хронометрії стосовно часового масштабу, шипуваті нейрони стріатума інтегрують впливи від лобової кори й таламуса, а також холінергічні і дофамінергічні впливи, причому вся система позначена авторами як *"перцептрон" (C. V. Buhusi, S. A. Oprisan, 2013)*.

[2] Цікава характеристика, надана авторами моделі частоти стріарного биття: "*Following Miall's binary oscillator model (Miall, 1989), the striatal beat frequency (SBF) model proposes that timing is the result of coincidental activation of striatal spiny neurons by patterns of cortical activity (Matell and Meck, 2004). **Although the SBF model makes no assumptions relative to time-scale invariance, Matell and Meck (2004) noted that time-scale invariance does***

можна висловити фразою: *"часові інтервали можна енграмувати за допомогою явища періодичної синфазності групи паралельних осциляторів, і у цьому провідна роль належить популяції шипуватих нейронів стріатума"*[1]. Згідно з численними даними, оглянутими B. M. Gu та співавторами *(2015)*, критична роль кірково-стріарно-таламічної системи[2] доведена для контекстуальної метризації часу у масштабному діапазоні "*мілісекунди – хвилини*", причому з використанням клінічного, фармакологічного, електрофізіологічного та експериментального методів.

биття між збудженням і гальмуванням

Ідея моделі частоти стріарного биття отримала плідне продовження у серії інших моделей осциляційної метризації часу, зокрема гіпотези спряження збуджувальних і гальмівних нейронів[3]. Щоб зрозуміти її суть, звернімось до осциляційної моделі оперативної пам'яті — так званої гіпотези *"γ-θ-інкорпорації"*[4], тобто накладення на повільні θ-хвилі[5] швидких γ-хвиль[6], так що одна θ-хвиля містить до семи дрібніших γ-хвиль[7]. Згідно з цією моделлю, кожна окрема γ-осциляція[8] є результатом або ж спричиняє активацію ансамбля нейронів — мережевого субстрату енграми певного елементу оперативної пам'яті; отже, протягом одного θ-коливання щоразу *"реактивується"* ~7 елементарних енграм оперативної пам'яті. Робочою формою оперативної пам'яті за таких умов є повторюване відтворення короткого набору елементарних енграм під час кожного θ-коливання[9]. Модель має певне експериментально-клінічне підґрунтя[10]; механізм *"γ-θ-інкорпорації"* розглядають як основу асоціативної пам'яті *(M. Köster та співавт., 2018*[11]*)*, а також як засіб поєднання активності віддалених ділянок мозку[12], тобто як один із корелятів вищого психічного процесу. Попри це, на даний час основне припущення моделі залишається недоведеним[13]; крім того, поза увагою залишається не менш важливе питання: яким є мережевий корелят елементу енграмованої інформації, котрий начебто активується протягом одного γ-коливання. B. M. Gu та співавтори *(2015)* спробували модифікувати ідею *"γ-θ-інкорпорації"* у межах моделі подвійного інтерференційного осцилятора[14], запро-

---

***not emerge in this model in the absence of noise (parameter variability)**. Finally, although time-scale invariance in a "noisy" SBF model was first reported byMatell and Meck (2004), their implementation seems much more complex than our perceptron. Here we showed that a rather simpleperceptronexhibits time-scale invariance, in the presence of noise; thus, this property may not depend on other details of the SBF model." (виділено нами — B. M.).*

[1] Так чи інакше, вповні очевидно, що осциляційні моделі, навмисно чи ні, засадничо залежні від феномену пейсмейкера — мережевого осцилятора. Однак таке визнання, як і у решті гіпотез репрезентації часу, нічого не означає: осцилятор не обов'язково повинен розглядатися нами як внутрішній хронометричний еталон, на кшталт атомного годинника; думаємо, всі погодяться з тим, що убіквітарність осциляційної активності у мозку може свідчити про її інше призначення, є вираженням природи живих нейронних мереж, а не засобом реалізації еталонної хронометрії. Задля здійснення функції енграмування часу така убіквітарність осциляційної природи загрозливо гігантська. Врешті-решт, навряд чи прив'язана до метризації часу відповідь на питання стосовно існування хвильової, коливної атрибутики матеріального світу є розумною: осциляції існують не тільки задля можливості оцінити й виміряти ними часоплин *(телеологічне міркування, синергічне антропному принципу)*, а є фундаментальною властивістю сущого з іншою доцільністю, однак, завдяки котрій ми осмислюємо плинність у категоріях часу і руху. І водночас, цикл — засіб динамічного усталення, тобто виходу за межі часу, його зупинки... Нарешті, на такому, філософському і навіть уже метафізичному рівні осмислення, зринають обрії суб'єктивізму: наскільки категорії *"час"*, *"простір"*, *"рух"* об'єктивні? І так далі, і тому подібне.

[2] З провідною роллю серед коркових відділів префронтальної кори, для котрої описано явище ухилоподібного зменшення активності мереж після попереднього підкріплення й початку наступного часового інтервалу — "*ramping activity*".

[3] Англ. — *coupled excitatory–inhibitory oscillation mechanism*; B. M. Gu та співавт., 2015.

[4] Варіант — *"γ-ϑ-спряження"*, *"γ-ϑ-поєднання"*; англ. — *theta-gamma coupling*.

[5] 4–8 Гц.

[6] 30–100 Гц.

[7] J. E. Lisman, O. Jensen, 2013; B. M. Gu та співавт., 2015, з посиланням на: J. E. Lisman, M. A. P. Idiart, 1995, J. Lisman, 2010.

[8] Тобто повний цикл коливання значень польового потенціалу, 360°.

[9] J. E. Lisman, O. Jensen, 2013.

[10] L. Fuentemilla та співавт., 2010; L. Chaieb та співавт., 2015; A. Bahramisharif та співавт., 2018.

[11] У цьому дослідженні кодування різних елементів візуальної інформації пов'язували з γ-активністю коркових відділів зорового аналізатора, θ-активність пов'язували з контролюючою й асоціативною функцією префронтальної кори.

[12] У контексті функції оперативної зорової пам'яті — J. Daume та співавт., 2017 а; при аудіовізуальній асоціації у межах енграм оперативної пам'яті — J. Daume та співавт., 2017 б. У цьому розумінні ЕЕГ-коливні явища є необхідним *"тлом"* асоціативного процесу мозку *(див., наприклад: G. Hossain та співавт., 2018; M. Lobier та співавт., 2018)*.

[13] B. M. Gu та співавтори *(2015)*, критикуючи модель, зокрема, зазначають: *"This oscillatory working memory model predicts that two separate items should be maintained within two different gamma cycles (e.g., the first and second gamma cycles of each theta cycle so that the first item in memory is activated earlier within the theta phase compared to the second item in memory). However, as of now no direct electrophysiological evidence supports this prediction. Moreover, two objects maintained in working memory are even more separable within beta oscillation phases as opposed to delta phases based on electrophysiological recordings in monkeys (Siegel et al., 2009), which is inconsistent with this model."*

[14] Англ. — *dual-oscillator interference model*.

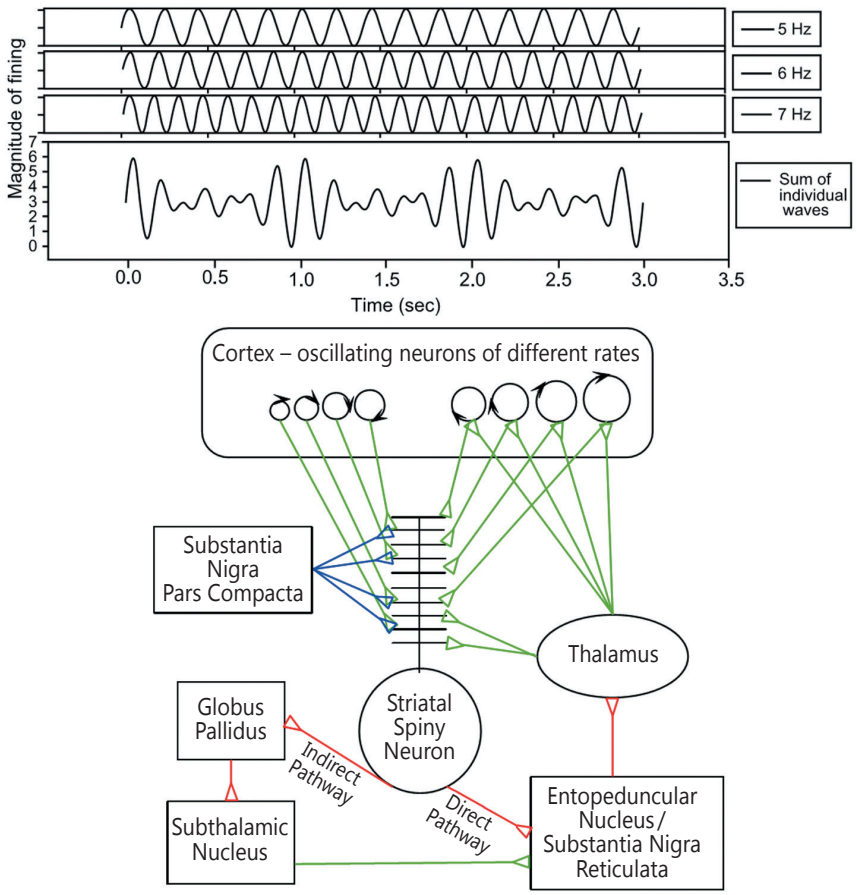


Рис. 103. Архітектура моделі частоти стріарного биття M. S. Matell і W. H. Meck *(2004)*.

понованої раніше для пояснення явища прецесії коливної активності клітин місця й клітин решітки відносно θ-осциляцій *(оглянуто B. M. Gu та співавт., 2015)*. Припускали, що при потраплянні тварини у певне місце простору відповідні клітини місця продукують активність з частотою, дещо вищою за θ-частоту; отже, сумарна польова активність супроводжується поступовим, від циклу до циклу θ-ритму зміщенням накладеного додаткового піку[1] у бік попередньої фази θ-осциляції. Це отримало назву прецесії у бік ранньої фази θ-осциляції. Джерелом θ-осциляцій *(наприклад, 10 Гц)*, як і осциляцій активності клітин місця *(11,5 Гц)* при певній локації тварини, є активність тих самих нейронних ансамблів, отже, взаємодія *(інтерференція)* двох видів коливань відбувається у межах кожної активної клітини місця. Це зумовило формулювання моделі інтерференційного подвійного осцилятора[2], згідно з якою θ-осциляції — характерні для активності проекцій на сому зазначених нейронів, частіші осциляції — для активності проекцій на їхні дендрити; загальна картина ПД-продукуючої[3] активності нейрона за таких умов є результатом суперпозиції обох коливних впливів і володіє основною частотою 10,75 Гц з поступовими, повільнішими змінами амплітуди основних коливань з частотою 0,75 Гц[4].

У схожій моделі[5] на основі припущення, що проксимальна частина дендрита й сома пірамідного нейрона CA1 отримують фазні *(5–10 Гц або ~200 Гц)* гальмівні впливи, а дистальна — асинхронні *(протягом часо-*

[1] Тобто пікової фази локального потенціалу, породженого активністю клітин місця.

[2] Англ. — *dual oscillator interference model of phase precession*.

[3] Фактично, йдеться про частоту продукування ПД, яка значно вища й сутнісно інша, ніж розглядувані тут частоти коливання мембранного потенціалу нейрона; її максимум настає у момент резонансу обох попередніх частот; частота настання такого резонансу — 0,75 Гц.

[4] Навед. за B. M. Gu та співавт., 2015, з посиланням на: J. O'Keefe, N. Burgess, 2005; N. Burgess та співавт., 2007, а також за N. Burgess, 2008.

[5] B. M. Gu та співавт., 2015, з посиланням на: J. C. Magee, 2001; S. Gasparini, J. C. Magee, 2006.

вого вікна — 100–200 мс) або синхронізовані *(протягом часового вікна у 20 мс)* збуджувальні впливи, описує механізм формування повільнохвильової активності цих нейронів[1] або *"різких хвиль"* і *"бриж"*[2].

Якщо осциляційні впливи — різної природи *(гальмівні і збуджувальні)*, то у моменти синфазності загальна активність нейрона, на який вони надходять, повинна бути низькою; вона буде мінімальною, коли обидва впливи перебувають в антифазі, тобто активність збуджувального впливу — найменша, а гальмівного — найбільша. Таким чином, загальна картина коливань ПД-генеруючої активності нейрона матиме драматичніші зміни амплітуди впродовж інтерференційного циклу. Таким є рамковий обрис моделі збуджувальних і гальмівних коливань[3] *(B. M. Gu та співавт., 2015)*. Автори вкотре обґрунтовують думку, що θ-активність відображає суму гальмівних впливів на розглядувані нейрони[4]. Модель також може пояснити формування β-ритму замість θ. Загалом, архітектура моделі стає зрозумілою на наступному прикладі *(Ibid.)*. На дистальні частини дендрита певного інтегруючого нейрона надходять збуджувальні впливи γ-частоти *(47 Гц)*, на проксимальну частину дендрита і сому — дещо повільніші гальмівні впливи *(γ-частота, 40 Гц)*. Їх інтерференція і функціональна взаємодія обумовлюють формування γ-коливань сумарного мембранного потенціалу нейрона[5] з амплітудою, величина якої фазно змінюється з θ-частотою *(7 Гц)*, що відповідає картині *"γ-θ-інкорпорації"*. У межах мережі таких нейронів це формує зворотний θ-гальмівний вхід на нейрон *(див. S. Gasparini, J. C. Magee, 2006)* з нижчою частотою — 6 Гц[6], який, інтерферуючи з наявною *"γ-θ"*-частотою, призводить до формування вторинних інтерференційних коливань амплітуди активності нейрона, однак уже в δ-діапазоні[7]. Ці коливання, знову ж таки, обумовлюють зворотні перехресні збуджувальні впливи з частотою 1 Гц і повільніші гальмівні впливи з частотою 0.8 Гц. Симуляція мультиінтерференційної картини за такої мережевої архітектури демонструє наближені до реальності характеристики польового потенціалу — його змінну амплітуду[8] і нормальний розподіл спектра співпредставлених частот γ-коливань[9].

На думку B. M. Gu та співавторів *(2015)*, модель може використовуватись не лише для хронометрії поведінкової активності у парадигмі повторюваної синфазності[10], а й для пояснення механізмів оперативної пам'яті[11] у парадигмі різночастотної інкорпорації[12]. Найцікавіше, що у контексті цієї моделі в якості пірамідних нейронів, на яких відбувається інтегрування ритмічних впливів і які володіють різною результуючою осциляційною активністю, розглядають *(S. Teki та співавт., 2017)* клітини часу поля CA1 з нормальним розподілом значень β-частоти активності у популяції[13]. Зазначимо також, що інтерференційний підхід тради-

---

[1] Реєстрованої позаклітинно як θ-активність — J. C. Magee, 2001 і S. Gasparini, J. C. Magee, 2006; гальмівні впливи з частотою 5–10 Гц, збуджувальні впливи — асинхронізовані.

[2] Англ. — *sharp-waves and ripples*; див. див. том II, с. 57, виноска 2; S. Gasparini, J. C. Magee, 2006; гальмівні впливи з частотою ~200 Гц, збуджувальні впливи — синхронізовані.

[3] Англ. — *coupled excitatory–inhibitory oscillation mechanism*, *excitatory and inhibitory oscillation, EIO*; B. M. Gu та співавт., 2015.

[4] Пірамідні нейрони гіпокампа чи кори головного мозку, шипуваті нейрони стріатума. "*Previous findings have shown that typical neural firing oscillates faster than the theta frequency of the LFP (Burgess et al., 2007; Geisler et al., 2007; Harvey et al., 2009; O'Keefe and Recce, 1993). Geisler (2010) attempted to explain this discrepancy between the mean oscillation frequency of individual neurons and the frequency of a neural population using a mathematical model. According to this model, the experimentally obtained parameters for the oscillation frequencies of individual neurons (mean frequency = 8.61 Hz) can produce the slower oscillatory frequency of the neural population output (7.97 Hz), which is similar to the experimentally measured LFP frequency (8.09 Hz) due to temporal shifts in cell assemblies. If we can bring this findings from hippocampus to the cortical network, then, via the recurrent connections between excitatory and inhibitory neurons and the extensive connections between inhibitory interneurons, the slower oscillation frequency of the population would drive the synchronized inhibitory oscillation at a frequency slower than the mean of the individual excitatory neurons. In other words, excitatory neurons would oscillate with difference frequencies from each other while inhibitory interneurons would show synchronized oscillation at the frequency of the population oscillation (similar to the LFP oscillation), which is slower than the mean of the excitatory oscillation frequencies. Numerous controversies exist for the origins of LFP signals and the control of their oscillation frequencies; however, inhibitory interneurons are known to play a crucial role in the generation of LFP oscillationsand also have a significant relation to the power of the LFP signal (e.g., Bartos et al., 2007; Buzsáki et al., 2012; Trevelyan, 2009). Therefore, these features would support the possibility that the synchronized inhibitory oscillation could be represented by the LFP oscillation." (B. M. Gu та співавт., 2015)*.

[5] Англ. — *membrane potential oscillation*.

[6] Зменшення частоти, ймовірно, пов'язане із затримкою передачі збудження у мережі: якщо розглядувані нейрони збуджувальні, зворотні збуджуючі впливи поміж ними будуть моносинаптичними, тоді як гальмівні потребують перемикання на гальмівних нейронах, тобто є дисинаптичними. "*According to this model, the experimentally obtained parameters for the oscillation frequencies of individual neurons (mean frequency = 8.61 Hz) can produce the slower oscillatory frequency of the neural population output (7.97 Hz), which is similar to the experimentally measured LFP frequency (8.09 Hz)* ***due to temporal shifts in cell assemblies.***" *(B. M. Gu та співавт., 2015; виділено нами — В. М.)*.

[7] У термінології, характерній для цих моделей, таку інтерферентну картину слід було б назвати *"ϑ-δ-інкорпорацією"*.

[8] B. M. Gu та співавт., 2015, *fig. 5 G*.

[9] B. M. Gu та співавт., 2015, *fig. 5 E*.

[10] Див. модель частоти биття і модель частоти стріарного биття; *fig. 6*.

[11] *Fig.* 7.

[12] На кшталт *"γ-ϑ інкорпорації"*.

[13] *Fig. 2c;* симуляційна картина. Йдеться про клітини, що формували часові ланцюги у тестах із запам'ятовуванням тривалостей в експери-

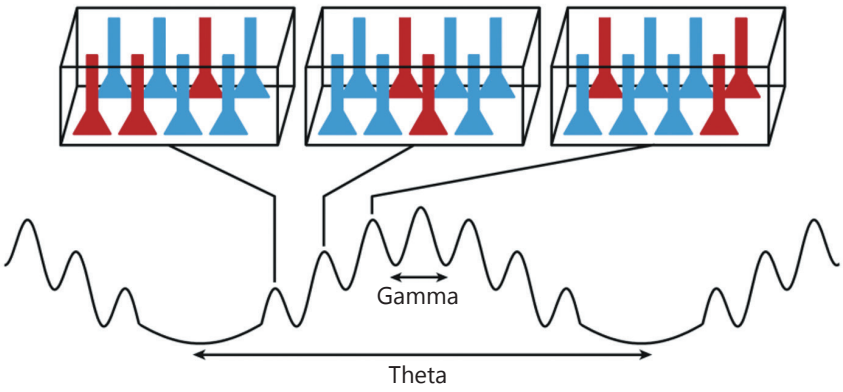


Рис. 104. Схема *"γ-θ інкорпорації"*. J. Lisman *(2010)*.

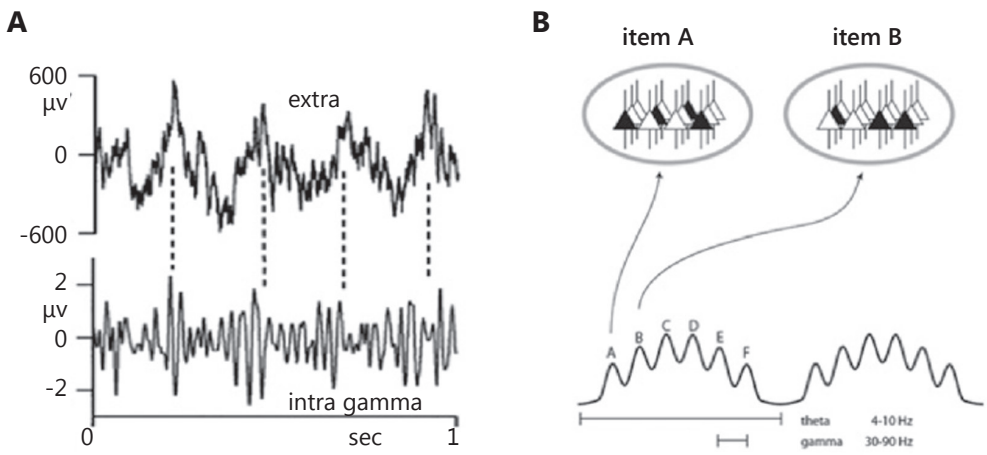


Рис. 105. Те саме. J. E. Lisman, O. Jensen *(2013)*

ційно використовується для пояснення генези θ-ритму і ритмічної активності клітин решітки *(H. T. Blair та співавт., 2008)*.

синаптичні спектри[1]

Просту, розроблену на основі Геббових уявлень про пластичність синапсів, модель енграмування тривалості міжстимульного інтервалу запропоновано S. Grossberg та N. A. Schmajuk *(1989)*. Її смисл полягає у пов'язуванні енграмування інтервалу між двома послідовними стимулами з особливістю динаміки збудження синапсів між умовними нейронами, що ретранслюють вплив стимулів, і ефекторним нейроном, відповідальним за тригерування відповіді *(M. S. Matell, W. H. Meck, 2004)*. Приймають, що з тих чи інших причин ретранслюючі[2] нейрони, збуджені першим у часі стимулом, по-різному, з різною динамікою продукують медіатор у щілини синапсів з ефекторним нейроном. Наступний стимул, для котрого під час навчання повинен сформуватися зв'язок із попереднім, спричиняє додатковий збуджуючий вплив на тригерний інтегруючий нейрон, який ініціюватиме зміцнення тих попередніх впливів, максимальна продукція медіатору котрими найближча до нього у часі. Отже, з усіх збуджених первинним стимулом ретрансляторних нейронів,

ментах з одорантною стимуляцією *(C. J. MacDonald та співавт., 2013)*.

[1] Англ. — *spectral timing model*; первинно запропонована для випадку асоціації умовного та безумовного стимулів, розведених у часі *(часовий інтервал — мілісекундний)*, у контексті механізму асоціативного навчання *(S. Grossberg, N. A. Schmajuk, 1989)*.

[2] Для полегшення сприйняття ми використовуватимемо таке позначення цих нейронів.

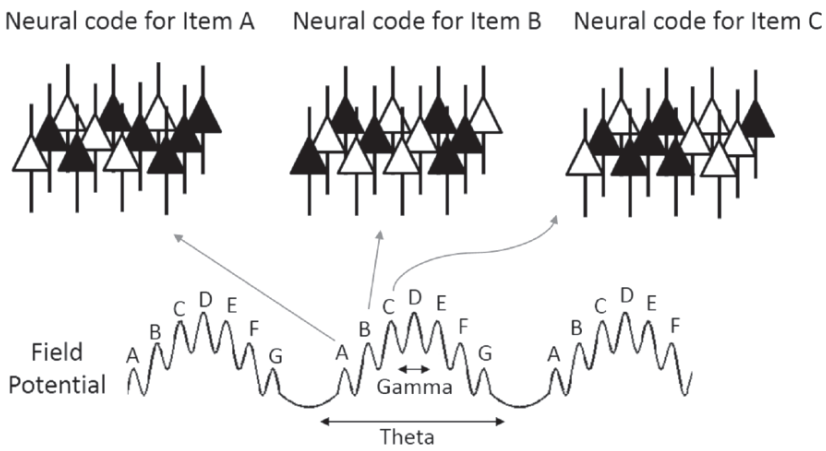


Рис. 106. І ще раз те саме. B. M. Gu та співавтори *(2015)*

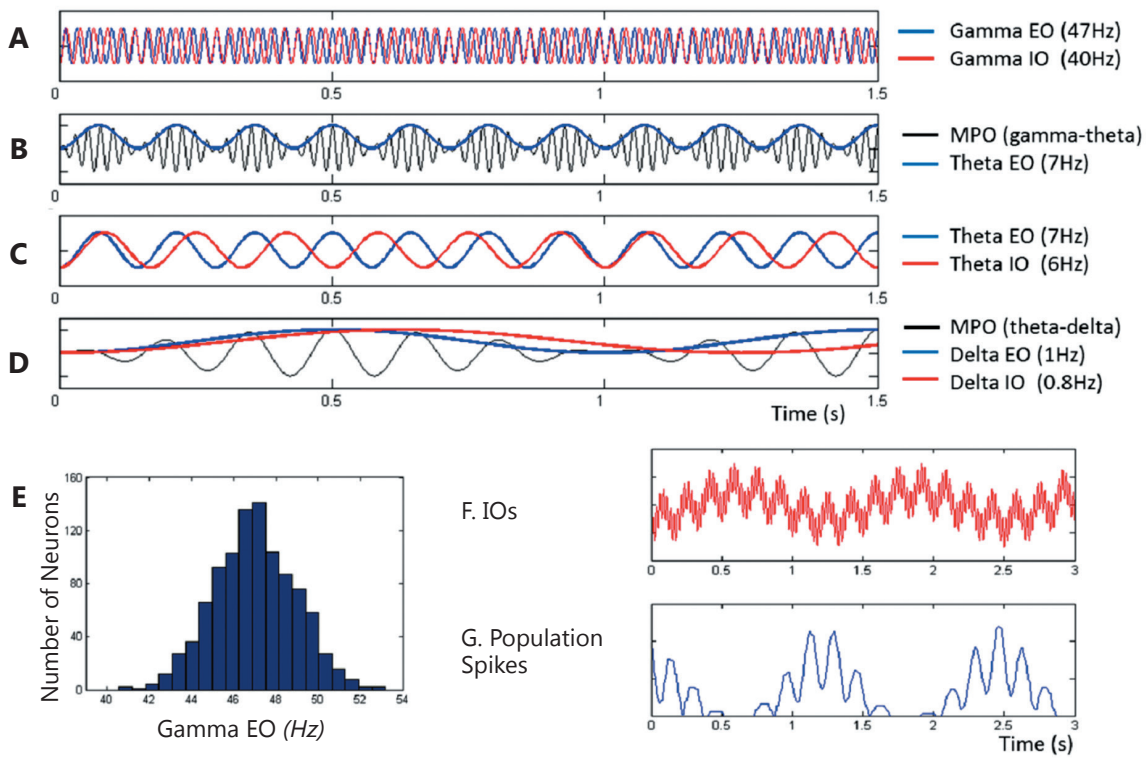


Рис. 107. Складніші інкорпорації частот. Схема B. M. Gu та співавторів (2015). EO — excitatory oscillation; IO — inhibitory oscillation. Пояснення у тексті

найміцніший, найпродуктивніший синаптичний зв'язок з тригерним нейроном матиме лише той, для котрого настання максимуму продукції медіатору в синаптичну щілину відповідає моменту надходження другого стимулу. Оскільки вважають, що часові параметри викликаної первинним стимулом активності ретрансляторних нейронів і їхнього впливу на тригерний нейрон розподілені поміж ними ймовірнісним чином, модель набуває основу для *"скалярності"* енграмування мілісекундних міжстимульних інтервалів. Спричинена первинним стимулом палітра активності ретрансляторних нейронів і параметрів функції їхніх синапсів з тригерним нейроном описується авторами терміном *"спектр"*, що і забезпечило назву моделі. Недоліками моделі, на думку M. S. Matell та W. H. Meck *(2004)*, є вузький масштабний діапазон і прилаштованість до гіпокампальної специфіки фізіології синапсу.

згасання часу

Певною альтернативою осциляційним моделям і моделі скалярного очікування є гіпотеза множинної часової шкали[1], запропонована на основі опису динаміки відновлення чутливості системи до стимулу після звикання[2] до нього *(J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1996, 1999)*. Таке відновлення розглядають як згасання *"енграми"* стимулу[3] і описують спеціальною апроксимаційною функцією[4]. Архітектура, що забезпечує характерну динаміку відновлення чутливості системи, передбачає послідовне включення кількох елементів — квазіінтеграторів[5], кожен з яких відтворює експоненційне згасання *"енграми"* стимулу; отже, загальні часові властивості усієї системи описуються сумою експоненційних функцій[6]; така *"мультиплікативність"* архітектури, ймовірно, й відображена у назві моделі. Особливості інтегральної фукції обумовлюють *"скалярний"* характер метризації часу[7]. Очевидним слабким місцем моделі є відсутність її інтерпретацій у межах мережевої нейрофізіології, хоча, за спостереженням M. S. Matell та W. H. Meck *(2004)*, динаміка згасання, відтворювана у моделі, чимось схожа на зміну активності нейронів префронтальної кори, виявну під час дослідження пам'яті.

---

[1] Англ. — *multiple-time-scale model*; J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1999.

[2] Англ. — *habituation*.

[3] В оригіналі — згасання пам'яті, *memory-decay* — J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1999. J. E. R. Staddon та співавтори *(2002, с. 108) "The basis of the MTS theory is simple: (a) An event, such as a time marker in an interval-timing experiment, has an aftereffect. This is usually termed short-term memory, but we have no commitment to that term and it is sometimes inappropriate, in that event aftereffects may sometimes be very persistent. (b) This aftereffect, which we will term a memory trace, declines with postevent time according to a negatively accelerated function, rapidly at first, more slowly later. (c) An adequate model for the dynamics of the trace is provided by a chain of thresholded integrators. (d) Wait time is determined by the value of the trace at the time of reinforcement*."

[4] J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1996, 1999; J. E. R. Staddon та співавт., 2002; A. Luzardo та співавт., 2013, п. 2.1.4.

[5] Англ. — *leaky integrator (https://en.wikipedia.org/wiki/Leaky_integrator; 17.06.2020)*.

[6] J. E. R. Staddon та J. J. Higa *(1999): "There are several other functions that have very similar properties to the logarithmic: power (e.g., Staddon, 1984), the* ***sum of exponentials (multiple time scale: MTS[1]; Staddon, 1997; Staddon & Higa, 1996****), and others." (виділено нами — В. М.).*

[7] На думку авторів, модель здатна охопити широку множину час-залежних ефектів: *"The MTS approach to timing offers the possibility of integrating a wide range of phenomena — habituation, rate sensitivity, partial reinforcement effects, Jost's law, Weber law timing, the psychophysics of temporal choice, and many properties of time-based reinforcement schedules) — by means of a single event-memory process." (J. E. R. Staddon, J. J. Higa, 1999)*.

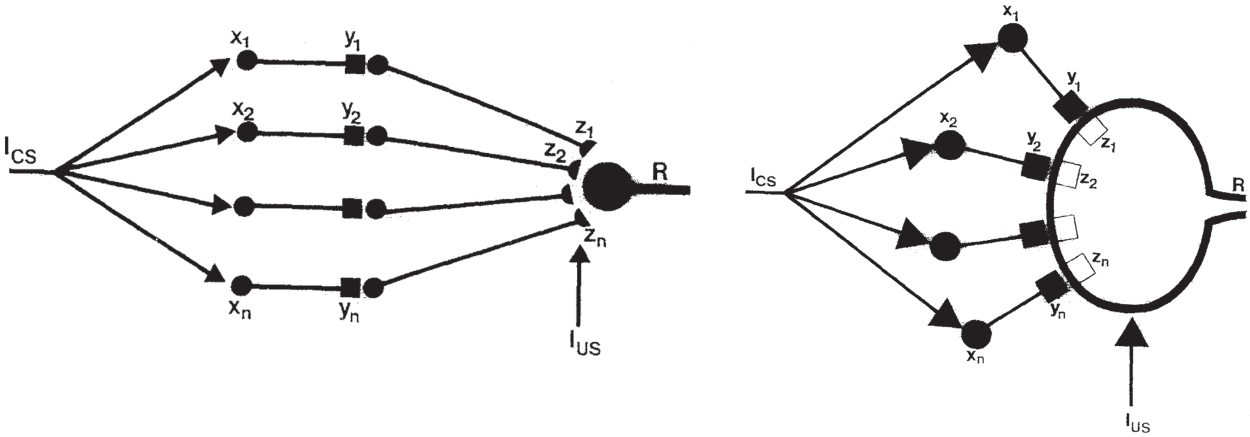


Рис. 108. Схема моделі спектральної метризації часу S. Grossberg та N. A. Schmajuk *(1989)*.

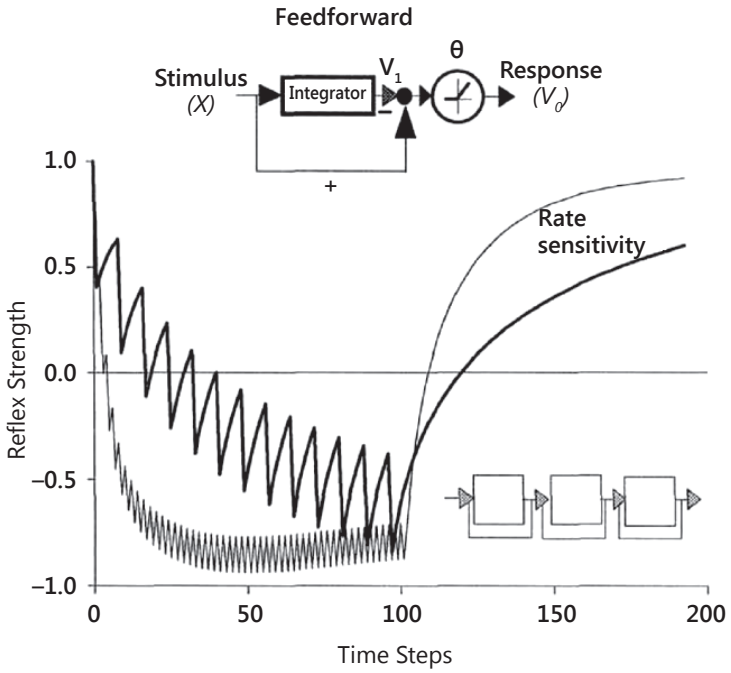


Рис. 109. Модель множинної часової шкали J. E. R. Staddon і J. J. Higa *(1996)*. Звикання до стимулу — габітуїтація — відображена на графіку ліворуч. Період відновлення, тобто згасання енграми стимулу для обох симуляцій, відповідає двом гладким кривим праворуч

блукання часу

Дрейф-дифузійні моделі[1], у загальних рисах, пов'язують хронометрію з перебігом специфічного процесу градуального відтворення у пам'яті певної енграми[2], котрий чисто умоглядно порівнюють з дрейф-ди-

[1] Англ. — *drift-diffusion model*, DDM. Модель запропоновано R. Ratcliff *(1978)* для математичного опису процесу швидкого *(мілісекундний діапазон, не більше 1–1,5 сек — R. Ratcliff, G. McKoon, 2008)* згадування *(формування спогаду),* у подальшому модель екстрапольовано на процес швидкого розпізнання образів і здійснення швидкого вибору *(R. Ratcliff, 1978; R. Ratcliff, J. N. Rouder, 2000; R. Ratcliff, G. McKoon, 2007; R. Ratcliff та співавтори, 2016).* Включає ряд логічних складових: формування запиту з критеріальною базою для встановлення відповідності його вимогам, тригерування пошуку й визначення масиву його здійснення *("evocation of the search set', ґрунтується на існуючих зв'язностях [семантичних, мережевих тощо] між переглядуваними під час пошуку об'єктами),* власне процес пошуку з оцінкою відповідності кожного з переглядуваних елементів масиву окресленим на початку критеріям, прийняття рішення на основі отриманих результатів пошуку й тригерування відповіді *(Ibid.).* Пошук достатньої щодо встановленого критеріального порогу відповідності відбувається шляхом випадкового блукання, або дрейфу *("random walk with drift'),* звідки й назва класу моделей; якщо процес позбавити крокової сегментованості, натомість замінити континуальним рухом — слід, за умовою автора, називати його *"дифузією" (у напрямку кінцевого результату): ".. diffusion process, the continuous version of the random walk in both temporal and spatial coordinates."; R. Ratcliff, 1978)* з накопиченням результату, тобто запам'ятовуванням результату кожного попереднього кроку *("The diffusion process has the advantage that the mean rate of accumulation of information and the variance in that rate are independent parameters."; R. Ratcliff, 1978).* Такий дизайн можливий лише за умови складної структури порівнюваних об'єктів, великої кількості їх визначальних рис, особливостей, залучених для порівняння й за необхідності великої кількості їх *"співставлень"* для формування висновку щодо ступеня їхньої подібності. Опис суті моделі, поданий автором у резюме: *"A theory of memory retrieval is developed and is shown to apply over a range of experimental paradigms. Access to memory traces is viewed in terms of a resonance metaphor. The probe item evokes the search set on the basis of probe-memory item relatedness, just as a ringing tuning fork evokes sympathetic vibrations in other tuning forks. Evidence is accumulated in parallel from each probe-memory item comparison, and each comparison is modeled by a continuous random walk process. In item recognition, the decision process is self-terminating on matching comparisons and exhaustive on nonmatching comparisons. The mathematical model produces predictions about accuracy, mean reaction time, error latency, and reaction time distributions that are in good accord with experimental data. The theory is applied to four item recognition paradigms (Sternberg, prememorized list, study-test, and continuous) and to speed-accuracy paradigms; results are found to provide a basis for comparison of these paradigms. It is noted that neural network models can be interfaced to the retrieval theory with little difficulty and that semantic memory models may benefit from such a retrieval scheme." (R. Ratcliff, 1978).* Загалом, на даний час існує два класи моделей процесу вибору *(R. Ratcliff та співавтори, 2016),* більшість з них лише частково підтверджені емпірично, обмежуються інтерпретацією простих експериментальних ситуацій *(переважно — у межах досліджень з невербалізованими даними),* неспроможні описати вибір в умовах багатовекторності, мають слабкі реляції з поточними уявленнями мережевої і клітинної нейрофізіології *(у тому числі в контексті простих класичних тестів із залученням окорухової чи рухової систем: "We are a long way away from truly integrated models of motor processes in decision making in the motor cortex and oculomotor system." — R. Ratcliff та співавтори, 2016).* Незважаючи на спроби підсилити моделі елементами гіпотези мережевих атракторів чи даними клінічних інструментальних досліджень *(ЕЕГ, фМРТ, транскраніальна магнітна чи електрична стимуляція; Ibid., с. 264),* задовільне пояснення механізму критеріальної оцінки того чи іншого елемента пам'яті, переглядуваного під час дрейф-дифузійного пошуку, відсутнє *(R. Ratcliff та співавтори, 2016, с. 277)*.

[2] Приміром, *"спогаду"* про підкріплення, енграми підкріплення.

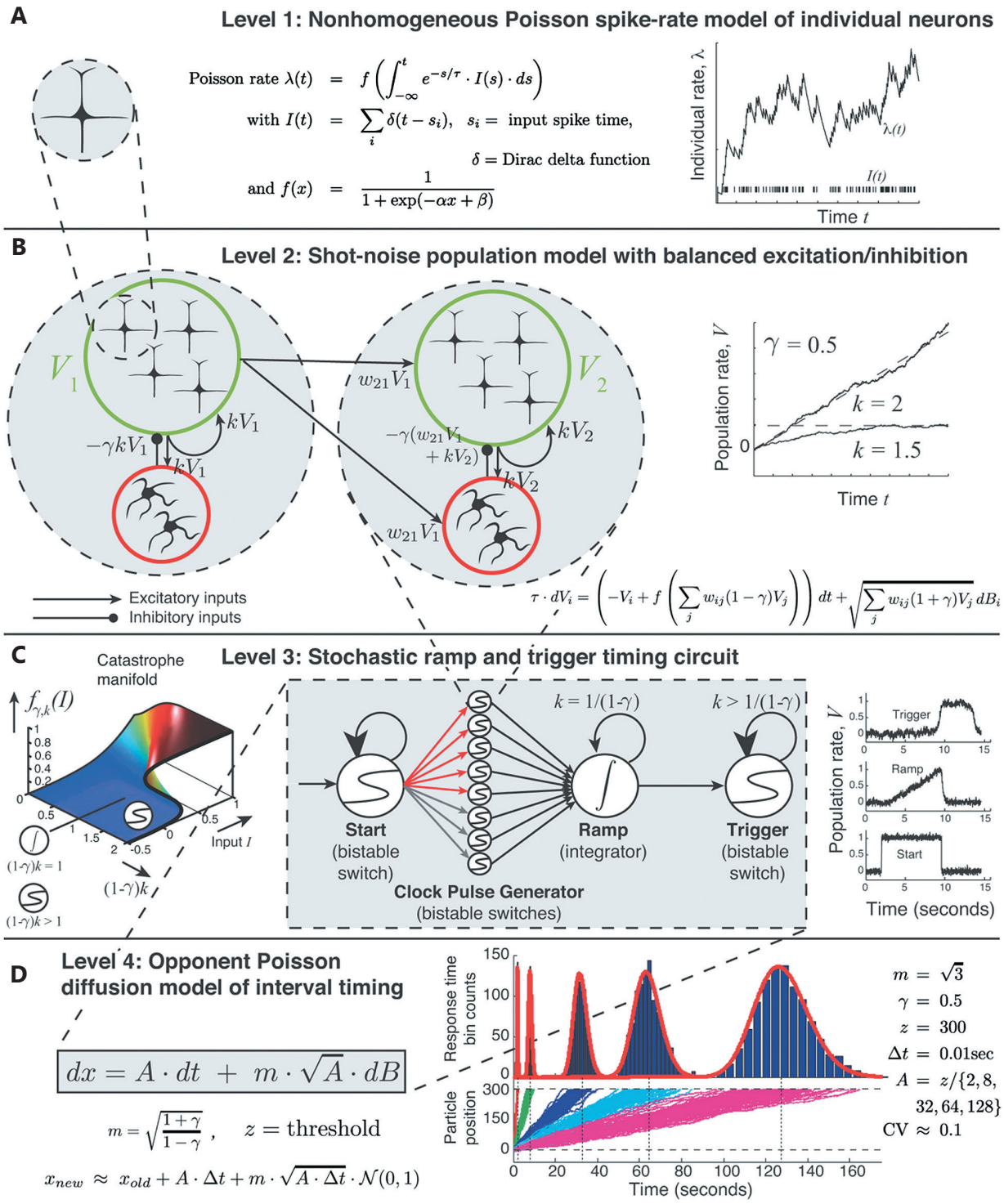


Рис. 110. Архітектурна модель стохастичного нахилу й тригера. P. Simen та співавтори *(2011)*. Рамкове пояснення моделі подано нами у тексті

фузією у двовимірній системі координат з часовою віссю абсцис; дрейф-дифузія здійснюється у напрямку досягнення порогової відповідності актуалізованого елемента пам'яті очікуваному, квантифікований вираз ступеня відповідності відзначають по осі ординат *(оглянуто A. Luzardo та співавт., 2013)*. Зміна кута нахилу траєкторії дрейф-дифузії у такій системі координат означатиме зміну швидкості досягнення результату, тобто зміну величини енграмованої тривалості. Моделі цього класу мають певні реляції з класичними моделями поточної метризації часу — існування накопичувального модуля, ймовірнісний характер реалізації відповіді тощо. На думку P. Simen та співавторів *(2011)*, у математичному плані[1] дрейф-дифузійна модель дуже близька до поведінкової моделі хронометрії *(BeT; див. вище)*, оскільки зводить метризацію часу до розглядуваного нами у хронометричному плані, але навряд чи спеціально облаштованого у мережевому плані атрибуту функціонування системи[2].

Модель адаптивних дрейф-дифузійних процесів[3] використовує такого роду процес[4], його динаміку як основу внутрішнього кореляту часоплину, а інтеграцію кроків спонтанного блукання — як відповідник акумулятора, таймера. Ймовірнісний характер дрейф-дифузійного процесу обумовлює гауссів характер розподілу величин часу досягнення внутрішнім таймером необхідного значення *"енграмованого"* часового інтервалу — очікуваного моменту появи підкріплення. Звідси — *"скалярні"* властивості такої системи метризації часу.

Схожою, більш деталізованою й прив'язаною до активності окремих нейронів та їхньої мережі, є модель стохастичного нахилу і тригера[5]: на першому рівні моделі автори формують пуассонівську дрейф-дифузійну модель ПД-генерувальної активності окремого нейрона *(P. Simen та співавт., 2011; рис. 110)*. На другому рівні — дрейф-дифузійну модель активності мережі зазначених нейронів, з урахуванням простих зв'язків між ними і наявності гальмівних інтернейронів *(Ibid.)*. На третьому рівні — модель спряжених у часі перемикача мережі[6] і кожного з основних її нейронів, який тригерує дрейф-дифузійну активність[7] *(Ibid.)*. При досягненні порогової межі еквіваленту *(кінець підйому)* система потрапляє на вершину нестабільного стану двовимірного многовиду *(складка потенціальної функції)*, *"скочування"* системи з якого відповідає вмиканню механізму відповіді[8] *(Ibid.)*. Нарешті, на четвертому рівні — на основі надмоделі формується засіб енграмування тривалості інтервалу між початком дрейф-дифузії і вмиканням відповіді *(Ibid.)*. Оскільки дрейф-дифузія, а отже, і накопичення її результату — ймовірнісний процес, виникає основа для *"скалярності"* метризації часу у певному діапазоні[9] *(Ibid.)*. Враховуючи те, що останній етап моделі стохастичного нахилу і тригера аналогічний моделі адаптивних дрейф-дифузійних процесів, A. Luzardo та співавтори *(2013)* об'єнують їх під назвою *"час-адаптовані дрейф-дифузійні моделі"*[10], підкреслюючи можливість пояснення ними адаптивного енграмування різних тривалостей *(рис. 111)*.

яка ж тоді функція клітин часу?

Згідно з аргументованою думкою S. Teki та співавторів *(2017)*, широко відомі на даний час гіпокампальні клітини часу не відіграють суттєвої ролі у проспективній метризації часу[11], тобто у такій поточній репрезен-

---

[1] І в ідейному плані — В. М.

[2] Тобто хронометричні реляції *"виокремлюються"* нами доволі штучно; насправді ж система функціонує у звичному режимі, у динаміці якого ми схильні *"бачити"* засіб метризації часу.

[3] Англ. — *adaptive drift-diffusion process*, ADDP; див.: Rivest, F.; Bengio, Y. Adaptive Drift-Diffusion Process to Learn Time Intervals. Cornell University Library; 2011. arXiv:1103.2382v1 *(цитату наводимо за: A. Luzardo та співавт., 2013)*.

[4] Як абстрактний опис певного динамічного мережевого процесу, на даний час не встановленого.

[5] Англ. — *stochastic ramp and trigger*, SRT; P. Simen та співавт., 2011. Насправді у моделі відображено лінійний підйом величини, названий авторами "*ramp*".

[6] Описують складкою потенціальної функції двох змінних — двовимірного многовиду.

[7] Виливається у поступовому накопиченні інтегратором певного мережевого еквіваленту активності, тобто нахилу, що зростає у часі, — "*ramp*" *(насправді — лінійного підйому)*.

[8] Наприклад, чутливості до сигналу підкріплення.

[9] Попри спеціальне підкреслення авторами моделі стохастичного нахилу й тригера і моделі адаптивних дрейф-дифузійних процесів їхньої спроможності відтворення *"скалярності"* метризації часу, A. Luzardo та співавтори *(2013)*, далекі до акцепції цих тверджень.

[10] Англ. — *time-adapting drift-diffusion model*, TDDM.

[11] S. Teki та співавтори *(2017): "By contrast to the studies of hippocampal involvement in prospective timing [69], none of the behavioral tasks used to evaluate hippocampal "time cells" require that specific durations be timed in order to earn reward. It is therefore likely that hippocampal "time cells" are used to construct a temporal framework for memories using retrospective timing rather than being used to time specific durations [56]. This greatly reduces attentional demands as retrospective timing creates a sense of time for events that were not explicitly timed. This retrospective framework is consistent with the vast literature showing the hippocampus is crucial for sequence learning and retrieval. BOLD fMRI studies have been used to show that hippocampal activation patterns during retrieval carry information about when objects occur in learned sequences, even without being instructed to pay attention to the temporal structure of sequences [70]."* Ця позиція йде урозріз з цитованими вище уявленнями S. A. Oprisan та співавторів

тації часу, котра б дозволяла досліджуваному правильно формувати поточну поведінку задля отримання підкріплення чи уникнення покарання у найближчому майбутньому. Це, за словами авторів, пов'язано зі специфікою методологічного інструментарію дослідження клітин часу: їх вивчають не у тестах з формуванням темпорально обумовленої цілеспрямованої поведінки[1]. Натомість, гіпокамп і, як вважають, його клітини часу використовуються для ретроспективного формування репрезентації часоплину у сенсі темпорального впорядкування пережитих подій і їх тривалостей *(C. J. MacDonald, 2014)*. На думку S. Teki та співавторів *(2017)*, це дозволяє репрезентувати часові параметри минулих подій[2], не розпилюючи увагу для вирішення цього завдання у ході їх розвою[3] *(S. Teki та співавт., 2017)*. Думаємо, такі твердження розкривають проблему лише частково, оскільки не враховують усієї повноти значимості гіпокампального енграмування темпоральної інформації. Звичайно, що ні гіпокампальні енграми, ані сам гіпокамп не можуть забезпечити цільну поведінкову активність; натомість, вповні очевидно, що формування темпорально влучної поведінки відбувається із залученням гіпокампальних енграм, адже проспективна хронометрія ґрунтується на попередньому досвіді реалізації відтворюваного у даний момент поведінкового акту, тоді як елементи цього досвіду енграмовано у тому числі гіпокампом. Отже, на наш погляд, вірнішим було б твердження, що гіпокампальні клітини часу і гіпокамп загалом залучені до проспективної, актуальної хронометрії, однак у якості джерела накопиченої, можливо, референтної інформації, але не як засіб поточної оцінки часоплину[4].

у ритмі ТЕТА

На завершення розділу зосередимось на важливому мережевому нейрофізіологічному феномені, завдяки якому уможливлюється реалізація усіх розглянутих вище функцій гіпокампально-енторінального комплексу, і не тільки. Роль мережевого θ-ритму у нейрофізіології останніх 50–60-ти років важко переоцінити. Після епохи захоплення осциляційними ідеями як інтегральним корелятом функції нейронної межері

(2018 б), які схильні використовувати клітини часу гіпокампа у поєднанні з базовою моделлю SET саме у контексті процесуальної метризації часу. Стосовно *"проспективної"* і *"ретроспективної"* хронометрії: *"It is important to recognize that psychologists have long distinguished between prospective and retrospective timing to highlight the difference between the duration of an experience in passing and duration of an experience in hindsight [22 –25]. This distinction is captured in the laboratory by using two paradigms that are designed to draw upon each process differently [25]. In prospective paradigms, subjects are always instructed beforehand that they will have to estimate an arbitrary target duration from memory, and tasks differ in how the estimate is reported. In a duration production task, subjects are explicitly informed of a target duration, and to indicate with a verbal or motor response when it has elapsed. Duration reproduction tasks are similar except that subjects instead experience the target duration first, and then reproduce the interval afterwards. A third variant is a duration comparison task. Here, subjects are asked to compare an estimate of a target duration with a standard duration, and report a categorical decision about the comparison (e.g. same or different). Finally, another variant involves allowing the subject to experience a target duration and then asking for a verbal estimate in conventional chronometric units (e.g. seconds). All tasks in which animals are trained to "estimate' duration (see §5) are prospective paradigms. In a retrospective paradigm, subjects are asked to estimate the duration of an experience, but are not aware that they would be asked to do so during the experience. Thus, subjects typically engage in an activity throughout the target duration without knowing they will be asked to estimate the duration of the experience. Later, they are asked to judge duration based upon their memory of the experience. In this way, information about duration is incidentally encoded during the target duration and deployed at some later time to make an estimate." (C. J. MacDonald, 2014)*.

[1] Нам *(і, виходить, не лише нам)* важко уявити дослід на тваринах з використанням класичної ретроспективної парадигми оцінки темпоральної інформації: як ви ублагаєте тварину оцінити тривалість того чи іншого отриманого досвіду? Дивно, але *"ретроспективна оцінка шляхом вдалого відтворення раніше енграмованої інформації"* у певних спонукальних умовах не розглядається як оцінка *(ретроспективна хронометрія)*, а, навпаки, як вияв вдалої проспективної оцінки власної активності, причому *"вдалість"* досягається ретроградним звертанням до енграмованої раніше інформації як до еталонної. У такому підході до розрізнення *"ретроспективної"* і *"проспективної"* парадигми є своя усталена логіка, ми не будемо її аналізувати. Тим не менш, вона, як нам видається, звужує процедуру ретроспективної хронометрії до *Homo sapiens*. Чи не так?

[2] Від себе додамо — за необхідності.

[3] S. Teki та співавтори *(2017)*: "*This greatly reduces attentional demands as retrospective timing creates a sense of time for events that were not explicitly timed.*"

[4] Про додаткову роль гіпокампа у проспективній хронометрії свідчать наслідки ураження цієї ділянки мозку *(оглянуто C. J. MacDonald, 2014 у пункті "Hippocampal damage alters the content of prospective duration memory, but does not eliminate it")*. У цій же роботі, відносячи клітини часу гіпокампа до засобу ретроспективної хронометрії *(насамперед у сенсі часового впорядкування енграмованих подій)*, автори так узагальнюють роль цієї частини мозку хронометрії: "*Altogether, the data strongly suggest that the HPC supports the temporal organization of episodic memory by providing a scaffold onto which relevant events are placed. This organizational function supports a memory for "when' events A and B occurred insofar that we can remember, for example, that B came after A. However, this representation also contains information about duration. In other words, the hippocampal representation of a sequence can preserve an ordinal relationship between events as well as how much time passed between events.*" Ймовірно, *"ретроспективність"* упорядкування темпорально значимої інформації у гіпокампі обумовлена тим, що така процедура потребує співвіднесення ряду раніше енграмованих епізодів. Однак формування скалярної часової метрики певного поведінкового акту, котра забезпечуватиме тварині вдале його виконання у майбутньому, немислиме без процедури ретроспекції, у якій би формі вона не здійснювалась. І навіть сама процедура проспективної метризації потребує оперативної пам'яті як джерела референтної інформації. Виникає лише одне запитання: незважаючи на *"ретроспективний"* характер формування, невже енграмована, темпорально забарвлена й упорядкована гіпокампом інформація не може бути використана для поточної метризації *ad hoc*, тобто для упорядкування у часі здійснюваної в цей момент поведінкової активності задля досягнення передбачуваного результату?

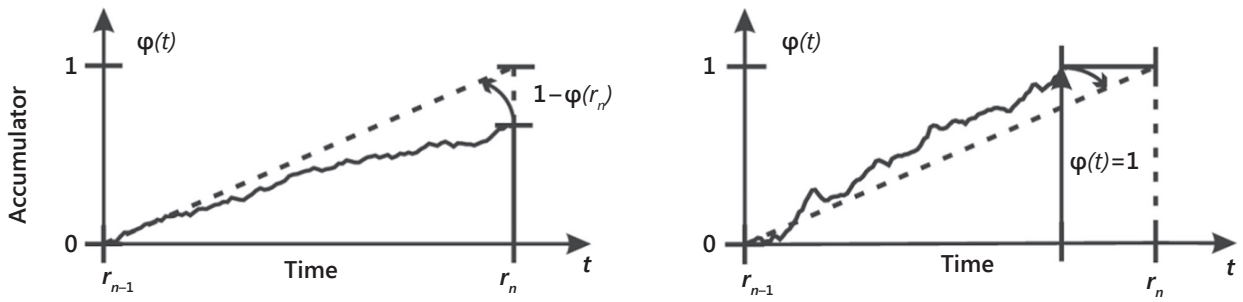


Рис. 111. Дрейф-дифузія у часі. A. Luzardo та співавтори *(2013)*. Пояснення у тексті

і тому — своєрідним універсальним *"ключем"* до пояснення механізмів функції мозку, запала тиша: увагу поцупила клітинна, субклітинна і молекулярно-генетична, а згодом — тканинна нейрофізіологія. Зараз неозброєним оком помітний ренесанс інтегрального, системного підходу у нейрофізіології, як наслідок етапного накопичення достатньої для формулювання нових узагальнюючих гіпотез кількості даних. Щоправда, у зеніті — топологічні ідеї, однак не пасуть задніх і осциляційні підходи. Коротше кажучи, ритми зараз знову у моді, і серед них θ-ритм чи не найінтенсивніше досліджуваний, ймовірно, через його інтимний зв'язок з гіпокампально-енторінальним комплексом — пристрастю і жадобою сучасної нейрофізіології.

θ-ритм — один з інтегральних мережевих електрофізіологічних феноменів, що реєструється за допомогою ЕЕГ чи техніки локальної реєстрації сумарного позаклітинного електричного поля[1], лежить в основі механізму поєднання і координації активності різноманітних ділянок мозку під час виконання певного класу завдань на тлі неспання, а також під час REM-сну. Вперше описаний для кролів[2], на даний час — для гризунів, кішки й собаки; у цих тварин складає 4–10 Гц, у людини — 4–7 Гц[3]. У деяких видів — співмірний частоті серцевих скорочень[4]. Дані щодо наявності θ-ритму у мавп, на думку E. Niedermeyer *(2008)*, контроверсійні. M. Pignatelli та співавтори *(2012)* констатують, що у хребетних активний стан мозку[5] асоційований з інтенсивною функцією холінергічної системи, ЕЕГ-десинхронізацією і маніфестаціями θ-ритму.

Структури, у яких виявляють θ-ритм, включають зубчасту звивину, поле CA1, підставку, енторінальну кору, кору поясної звивини, сосочкові тіла *(corpora mamillaria)*, задню частину гіпоталамуса, мигдалеподібний комплекс, префронтальну кору *(оглянуто M. Hitier та співавт., 2014)*, зокрема MPFC, а також мозочок[6] *(M. Tsanov, 2018)*. θ-ритм реєструють на тлі локомоції[7], а також перед моментами зміни рухової активності *(Ibid.)*; він є базовою умовою функції гіпокампально-енторінальної навігаційної системи — просторово-преферентна активність основних її нейронних елементів[8] реалізується у θ-частоті; θ-ритм важливий для

[1] Так званою технікою польової, міжклітинної реєстрації.

[2] L. L. Colgin 2013, з посиланням на: Jung R, Kornmuller AE. 1938. Eine Methodik der ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten.Arch. Psychiat. Nervenkr.109:1–30.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Theta_wave#Humans_and_other_primates (21.06.2020 p.)*. Однак, див. наступну виноску.

[4] ЧСС у щура складає 300–500 уд/хв *(http://www.zooproblem.net/vet_konsultaziy/fiz_pokazately/),* тобто ~5–10 Гц. За деякими даними, частота інтегрального мережевого ритму у гіпокампі людини складає 1–4 Гц: *"When a rat runs through an environment, large-amplitude theta oscillations (4–10 Hz) reliably appear in the hippocampus's electrical activity. ... in fact, hippocampal oscillations at 4– 10 Hz are rare in humans and in some other species. This presents a challenge for theories proposing thet a asanessential component of the mammalian brain, including models of place and grid cells. Here, I examine this issue by reviewing recent research on human hippocampal oscillations using direct brain recordings from neurosurgical patients. This workindicates that the human hippocampus does indeed exhibit rhythms that are functionally similar to theta oscillations found in rodents, but that these signals have a slower frequency of approximately 1–4 Hz." (оглянуто J. Jacobs, 2014).* A. Goyal та співавтори *(2020)* під час виконання добровольцями завдань з уявного просторового переміщення реєстрували у гіпокампі інтегральну електричну активність частотою 2–14 Гц. Характеристика об'єкта спостереження: пацієнти з епілепсією з імплантованими задля мапування вогнища у гіпокамп системами реєстрації польової активності: *"Fourteen subjects (eight males and six females, age range 23–49) at four hospitals (Thomas Jefferson University Hospital, Columbia University Medical Center, University of Texas Southwestern Medical Center, and Emory University Hospital) undergoing treatment for medication-resistant epilepsy participated in our study. Neurosurgeons implanted these subjects with clinical depth electrodes for functional mapping and the localization of seizure foci." (A. Goyal та співавт., 2020)*. Загальновідомо, що ЧСС у людини складає ~1 Гц.

[5] Англ. — *active brain state*.

[6] Часточка півкулі мозочка HVI і *nc. interpositus*; роль в асоціативному навчанні — оглянуто M. Hitier та співавт., 2014.

[7] Приміром, на тлі бігу, причому частота ритму позитивно корелює зі швидкістю бігу.

[8] Клітин місця, клітин решітки, клітини швидкості, клітини часу тощо.

актуалізації навігаційної інформації[1], асоціативного кодування, енграмування і відтворення нової інформації, для метризації часу, для функції психічної активації, поведінкового гальмування і тривоги, ймовірно, для консолідації пам'яті під час REM-сну[2]. Ще однією важливою функцією є функціональна асоціація віддалених ділянок мозку *(оглянуто у: M. P. Brandon та співавт., 2011; L. L. Colgin, 2013)*.

Вважають, що θ-ритм є результатом співдружньої активності ряду підкіркових центрів і гіпокампально- енторінального комплексу *(оглянуто у: L. L. Colgin, 2013; T. Korotkova та співавт., 2017)*. Однак, як це часто буває, незважаючи на значний об'єм даних щодо модулювання і функцій, повного розуміння механізму його генерування не існує. Перелік мозкових центрів, важливих для реалізації феномену θ-ритму, включає[3] гіпокампально-енторінальний комплекс, медіальні нейронні групи перегородкового комплексу[4], *nc. supramamillaris*[5], *nc. posterior hypothalami*[6] або задню частину гіпоталамуса загалом, *nc. incertus*[7], *nc. raphes medianus*, *nc. interpeduncularis*[8], можливо, мигдалеподібний комплекс, *nc. reuniens* таламуса, вертикальну і горизонтальну ніжки діагональної смуги Брока, бічні нейронні групи перегородкового комплексу, стовбурові ядра — ЛДЯ, ППЯ, *nc. reticularis pontis oralis* і, ймовірно, сублатеродорзальну зону[9]. Найважливішими для генерування θ-ритму вважають гіпокампально-енторінальний комплекс і медіальні групи перегородкового комплексу, важливими модуляторами — усі інші перераховані ділянки і MPFC *(M. Pignatelli та співавт., 2012)*.

Відомо, що нейрони *nc. supramamillaris* володіють θ-ритмічною активністю, фазно зчеплені з гіпокампальним θ-ритмом, проектуються у медіальні нейронні групи перегородкового комплексу *(оглянуто T. Korotkova та співавт., 2017)*. Крім того нейрони *nc. supramamillaris* преферентно проектуються у зубчасту звивину і поле CA2; нейрони *nc. reuniens* таламуса проектуються у поле CA1 і у підставку; *nc. supramammillaris* може підсилювати впливи енторінальної кори на зубчасту звивину, *nc. reuniens* — вплив поля CA3 і енторінальної кори на поле CA1, а також опосередковувати впливи MPFC на гіпокамп *(R. P. Vertes, 2015)*. *Nc. raphes medianus* вимикає гіпокампальну θ-активність, проектуючись у гіпокамп і у медіальні нейронні групи перегородкового комплексу; більшість нейронів ядра володіють θ-асоційованою активністю, а несеротонінергічні його проекції[10] у гіпокамп полегшують виникнення θ-ритму за відсутності холінергічного впливу від медіальних груп перегородки *(оглянуто T. Korotkova та співавт., 2017)*. Невідомо, чи є гіпокамп і перегородковий комплекс незалежними центрами генерування θ-ритму, чи, навпаки, його виникнення потребує синергії обох ділянок мозку; ймовірно, джерелом прямих чи опосередкованих через *nc. supramamillaris* й інші гіпоталамічні ядра θ-обумовлювальних впливів на перегородковий комплекс є ретикулярні ядра мосту і середнього мозку *(оглянуто M. Tsanov, 2018; див. том I, с. 247)*.

Ось що відомо стосовно самого механізму генерування θ-ритму. У присутності карбахолу[11] 56% досліджених нейронів гіпокампального зрізу щура[12] демонструють спонтанні осциляції мембранного потенціалу, синхронні з позаклітинно реєстрованим θ-ритмом *(B. H. Bland та співавт., 1988)*. Попередні дослідження демонструють, що мережі зубчастої звивини і поля CA1 *(J. Konopacki, B. H. Bland, M. B. MacIver, S. H. Roth, 1987)*, а також, можливо, поля CA3C *(J. Konopacki та співавт., 1988)* містять незалежні генератори θ-подібного ритму, тоді як функція нейронів перегородки полягає у формуванні фазової зв'язності між вказаними ділянками *(J. Konopacki, B. H. Bland, S. H. Roth, 1987)*. За даними R. Goutagny та співавторів *(2009)* поле CA1 цільного ізольованого гіпокампа щура[13] містить автономні θ-осцилятори; ритмгенеруюча активність не зберігається після приготування поперечних чи горизонтальних зрізів; міжклітинна реєстрація електричної активності у різних шарах поля CA1 свідчить про зміщення у часі одне відносно одного майже на пів періоду[14] коливань

---

[1] І для реалізації навігаційно значимої уваги *(M. Tsanov, 2017)*.

[2] Оглянуто у: L. L. Colgin, 2013; T. Korotkova та співавт., 2017; M. Tsanov, 2017, 2018.

[3] Оглянуто у: B. H. Bland, S. D. Oddie, 1998; M. Pignatelli та співавт., 2012; T. Korotkova та співавт., 2017.

[4] Див. том I, с. 316.

[5] Містить глутамат-, холін- і ГАМК-ергічні нейрони.

[6] Оглянуто B. Caban та співавт., 2018.

[7] Зокрема, забезпечує зв'язок θ-ритму з психічною активацією, стресом і тривогою; містить ГАМК-ергічні нейрони. Див. том I, с. 285.

[8] Реципрокно пов'язане з *nc. supramamillaris*, *nc. incertus* і *nc. raphes medianus*.

[9] Про цю ділянку мозку — див. том I, с. 279.

[10] Найпевніше — глутаматергічні.

[11] 50 мкМ у розчині для утримання прижиттєвих зрізів гіпокампа; агоніст ацетилхолінових рецепторів.

[12] Автори заявляють, що досліджували нейрони поля CA1, поля CA3 і зубчастої звивини.

[13] Вік тварин — 15–28 діб після народження.

[14] На 164 ± 11°.

у *str. oriens* і у *str. radiatum*; осциляції реєструють у присутності церебрального ліквору[1], зменшуються або зникають при збільшенні збуджувального чи гальмівного впливу[2] *(Ibid.)*. У присутності атропіну[3] не спостерігали зміни ні частоти, ані сили осциляцій; припинення осциляцій у полі CA1 відзначали на тлі додавання у культуральний розчин антагоніста AMPA/каїнатних рецепторів[4] або антагоніста рецепторів $ГАМК_А$[5] *(Ibid.)*. Видалення поля CA3[6] не призводило до порушення осциляторної активності у полі CA1 *(Ibid.)*. Уздовж скронево-перегородкової осі поля CA1 автори виявляли незалежні осцилятори з різними частотними характеристиками, причому загальний ритм, найімовірніше, є наслідком узгодження їх коливної активності *(Ibid.)*.

На даний час існує аргументована точка зору щодо існування окремих θ-осциляторів у полі CA1, полі CA3 і у підставки *(оглянуто B. Amilhon та співавт., 2015)*; причому осцилятори поля CA3 і підставки вважаються незалежними[7], а між усіма трьома ділянками реалізуються пов'язані з θ-ритмом збуджувальні[8] та гальмівні[9] взаємодії *(J. Jackson та співавт., 2014)*. За даними B. Amilhon та співавторів *(2014)*, у генеруванні та синхронізації гіпокампальних θ-подібних осциляцій у контексті формування θ-ритму щонайменше у миші ключову роль відіграють парвальбумінпозитивні, але не соматостатинпозитивні гальмівні ГАМК-ергічні інтернейрони поля CA1 і підставки[10]; соматостатинпозитивні ГАМК-ергічні інтернейрони відіграють значну роль у модулюванні енторінальних впливів на гіпокамп[11]. За даними C. Y. L. Huh та співавторів *(2016)*, парвальбумінпозитивні ГАМК-ергічні інтернейрони поля CA1 миші[12] в умовах цільного препарату гіпокампа володіють активністю, міцно фазно прив'язаною до реєстрованого інтегрального квазі-θ-ритму[13]; лише 36 % соматостатинпозитивних нейронів володіло схожою когерентністю. Автори пояснюють таку різницю відмінністю збуджувальних впливів на гальмівні нейрони: парвальбумінпозитивні нейрони демонструють суттєво більші ЗПСП; ступінь когерентності фазної активності соматостатинпозитивних нейронів і квазі-θ-активності корелював з величиною реєстрованих у них ЗПСП. У той же час обидва типи гальмівних нейронів не відрізняються щодо амплітуди реєстрованих у них ГПСП. За даними авторів, гальмівні нейрони, активність яких міцно пов'язана з квазі-θ-ритмом у полі CA1, розряджаються на тлі збуджувальних впливів у часовому інтервалі навколо піку кожного θ-циклу[14].

Проекції вестибулярних ядер впливають на θ-ритм, ймовірно, потенціюючи його на тлі більшості видів їхньої стимуляції *(оглянуто у: M. Hitier та співавт., 2014)*, що підтверджується експериментами з деструкцією вестибулярного апарату[15] чи вестибулярних рецепторів[16] *(Ibid.)*. Вважають, що проекції *nc. reticularis pontis oralis* активують нейрони *nc. supramamillaris,* які, у свою чергу, на основі цих впливів продукують ритмічні патерни розрядження і ретранслюють їх на ГАМК/холінергічні ритмічно активні нейрони медіальної частини перегородкового комплексу, а також на нейрони гіпокампа і заднього гіпоталамуса. Перегородкові ритмічно активні нейрони разом із нейронами вертикальної ніжки діагональної смуги Брока модулюють активність ритмогенеруючих чи ритмозалежних гіпокампальних інтернейронів *(M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на R. P. Vertes, B. Kocsis, 1997)*. Холінергічні проекції ППЯ модулюють зазначену активність нейронів *nc. reticularis pontis oralis;* проекції вестибулярних ядер на ППЯ, і *nc. reticularis pontis oralis* беруть участь

---

[1] В оригіналі — "*normal artificial cerebrospinal fluid*".

[2] "*... was reduced or abolished by increasing either excitatory or inhibitory tone ...*".

[3] Блокатор М-холінорецепторів.

[4] 6,7-dinitroquinoxaline-2,3-dione, DNQX, 10 мкМ, протягом 10 хв.

[5] *Bicuculline*, 5 мкМ, протягом 2 хв.

[6] Саме так: "*To definitively test this hypothesis, we surgically removed CA3 during the dissection (Supplementary fig. 10).*"

[7] Фізичне роз'єднання цих двох ділянок не призводить до змін осциляторної активності у них; виявлення осциляторів на ізольованому гіпокампі 15–21-денного щура; J. Jackson та співавт., 2014.

[8] Від поля CA3 до поля CA1 і підставки.

[9] Від поля поля CA1 і підставки до поля CA3, значиміший для генерування θ-ритму на тлі REM-сну.

[10] Вивчали ділянку посередині скронево-перегородкової осі.

[11] Йдеться про впливи, що забезпечуються волокнами скронево-аммонового шляху, англ. — *temporoammonic pathway (див. том II, с. 79, виноска 4)*.

[12] 20–29-денні миші.

[13] Польова реєстрація у речовині поля CA1 поблизу пірамідних нейронів, розкритих по ходу доступу до нейронів, які досліджували методом "*whole-cell recording*".

[14] В основному, 5–20 мс перед настанням піку реєстрованого польового потенціалу *(Fig. 9 C);* причому пік розрядження пірамідних нейронів поля CA1 реєструють у фазі збільшення потенціалу, раніше, ніж пік розрядження гальмівних інтернейронів *(Fig. 10)*.

[15] Аспіраційна деструкція вмісту напівкружних каналів дорослого щура *("... horizontal and anterior semicircular canal ampullae were drilled open using a high speed dental drill with a fine burr. The contents of the canal ampullae, utricle, and saccule were aspirated")*; призводить до когнітивного та емоційного дефіциту; P. Neo та співавт., 2012.

[16] S. K. Tai та співавт., 2012; ототоксин натрію арсанілат, Na^+-arsanilate.

у функції окресленої системи *(Ibid.)*. Ймовірно, вестибулярні ядра впливають на формування θ-ритму і через *nc. tegmentalis ventralis (anterior, von Gudden)*, нейрони якого генерують спалахоподібну ритмічну активність, що у часі передує прояву гіпокампальної θ-активності[1], взаємопов'язані з нейронами *nc. mamillaris medialis* і є важливим елементом системи просторової пам'яті[2].

На завершення продемонструємо хоча б одну мережеву модель конструювання θ-ритму і на його основі — активності клітин решітки й клітин місця. Ось наприклад, за версією H. T. Blair та співавторів *(2008)*, у межах відомої моделі *"кільцевого атрактора"* приймається, що позиційна інформація на певному етапі обробки репрезентується так званими θ-нейронами — джерелом реєстрованої однойменної активності; припускають наявність кільця (кілець) *"нульової"*, або референтної θ-активності, а також ряду інших кільцевих груп. Нейрони у межах кожної такої групи володіють однаковою θ-подібною зміною інтенсивності генерування ПД, зміщеною, однак, по фазі; загальна картина активності кожної групи є наслідком інтерференції, її частота для різних кільцевих груп — різна. Референтна кільцева група надає синаптичні впливи однакової частоти й фази кожному з нейронів іншого виду — клітинам решітки; кожна клітина будь-якої іншої θ-групи віддає синапс лише одній клітині решітки. Таким чином, одна клітина решітки отримує референтний θ-вплив і вплив від однієї з інших θ-груп; осциляції активності, спричинені обома впливами, інтерферують[3]. За такої архітектури активність клітин решітки відрізняється[4]. Усі розглядувані клітини решітки[5] формують синапси з дендритами однієї клітини місця — місцем третього етапу інтерференції. Основною інтуїцією моделі є те, що на тлі локомоції внаслідок трьохетапної інтерференції[6] виникає така результуюча динаміка активності клітини місця, що її максимум припадає саме на момент проходження твариною відповідної, преферентної для цієї клітини локації *(H. T. Blair та співавт., 2008)*. Точніше, при проходженні тварини проз відповідне місце у просторі встигає реалізуватися лише частина одного циклу її активності, профіль якої у часі, а тому і стосовно локації у просторі[7], дуже близький до кривої гауссового розподілу, що натякає на можливу *"скалярність"* такої метризації. Яким чином швидкість руху модулює частоту активності θ-нейронів — фундаментальне питання усієї моделі — залишається за дужками. Про те, що собою являють кільця θ-активності у реальних умовах — годі й питати.

Читач, напевне, уже здогадався, що інтероцептивний вплив, котрий може ретранслюватися через численні стовбурові ядра і їхні проекції у структури, відповідальні за продукцію та оформлення θ-ритму, може мати суттєве значення у формуванні цього мережевого феномену. Як можна бачити з усього матеріалу книги, більшість важливих для генерування θ-ритму ділянок мозку — гіпокампально-енторінальний і перегородковий комплекс, *nc. supramamillaris*, *nc. incertus*, *nc. raphes medianus*, *nc. reuniens* таламуса, діагональна смуга Брока, ЛДЯ, ППЯ, *nc. reticularis pontis oralis*, сублатеродорзальна зона — отримують суттєву стовбурову аферентацію, тісно пов'язану з вісцероцептивними, інтероцептивними входами, передусім ретрансльованими NTS і нейронами C1.

Ми уже відмічали міжвидовий паралелізм поміж величиною ЧСС і частотою θ-ритму. Наведемо ще кілька цікавих експериментальних спостережень. Реалізація функції зовнішнього дихання у миші[8] обумовлює формування чіткого мережевого електрофізіологічного ритму у полі CA1 і зубчастій звивині, а також у нюховій цибулині з частотними характеристиками, котрі у гіпокампальній формації схожі до θ-ритму, з частотою дещо меншою або дещо більшою, ніж частота θ-ритму *(V. N. Chi та співавт., 2016)*. Найімовірнішим джерелом такого виду ритмічної активності автори вважають нюхову цибулину[9]; у зубчастій звивині обумовлені диханням електричні осциляції більш виражені, особливо коли частота дихальних рухів менша, ніж частота θ-ритму *(Ibid.)*. Активність нейронів поля CA1 і зубчастої звивини модулюються обома ритмами

---

[1] "*Bursting rhythmic activity precedes theta activity in the hippocampus*."

[2] M. Hitier та співавт., 2014, з посиланням на: M. H. Bassant, F. Poindessous-Jazat, 2001; S. D. Vann, 2009.

[3] У широкому сенсі цього терміна.

[4] Їх множина у моделі за цією ознакою може бути впорядкована лінійно, ймовірно, зв'язки між ними не враховуються.

[5] З певної частини мережі, розглянутої у моделі.

[6] На нейронах кожного з θ-кілець, на кожній клітині решітки і на клітині місця.

[7] Відомо, що амплітуда θ-активності корелює зі швидкістю руху тварин *(M. G. Campbell, L. M. Giocomo, 2018, з посиланням на ряд першоджерел, зокрема, на L. M. Giocomo та співавт., 2011)*.

[8] Під час якого відбувається специфічна хімічна стимуляція нюхового апарату, механічна, термальна й інша стимуляція слизової носа, пропріоцептивна стимуляція структур грудної клітки та черевної порожнини, вісцероцептивна стимуляція дихальних шляхів, стимуляція шкіри грудної клітки та області черевця тощо *(див. том III, с. 17-20, 22-24)*. Верифікацію частоти зовнішнього дихання здійснювали термоцептивно: *"Nasal respiration was recorded with three parallel thermocouples placed in front of the animal's nose and bandpass filtered at 1–50 Hz." Термосенсорами також вимірювали температуру повітряного потоку у порожнині носа: "For monitoring the temperature of nasal air flow, a precision fine bare wire thermocouple (80 μm diameter, Omega Engineering, part #5TC-TT-KI-40–1M) was implanted into the right nasal cavity [11 mm anteroposterior (AP), 0.5 mm mediolateral (ML)]."*

[9] Адже енторінальна кора, особливо ЛЕК/аЛЕК, отримує входи від первинних нюхових ділянок кори *(від грушоподібної кори; K. M. Igarashi та співавт., 2012)* і бере участь у обробці нюхової інформації *(B. J. Young та співавт., 1997; S. S. Deshmukh, J. J. Knierim, 2011; A. Tsao та співавт., 2013; K. M. Igarashi та співавт., 2014)*.

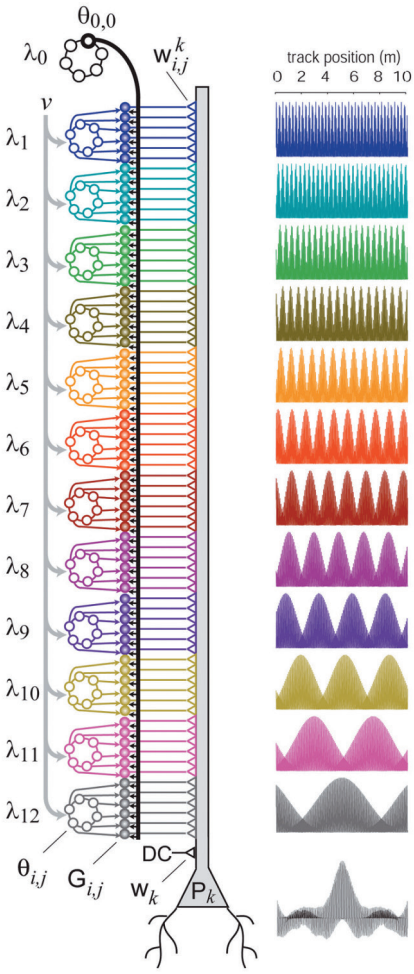


Рис. 112. Сеанс цифрової θ-чудодії у виконанні H. T. Blair та співавторів *(2008)*. Пояснення у тексті

(Ibid.). Останнє означає, щонайменше, що пов'язаний із зовнішнім диханням сенсорний вхід має прямий вплив на функції гіпокампально-енторінального комплексу. Цікаво, наскільки цей феномен значимий для людини, у якої частота дихальних рухів суттєво нижча, ніж частота θ-ритму[1]. Так чи інакше, отримані дані демонструють можливість вісцерогенного походження інтегральної ритмічної ЕЕГ-активності у гіпокампі. Про ритмічний інтероцептивний вплив на ЕЕГ-активність людини у глобальному масштабі, приміром, кардіогенний, накопичено набагато більше даних, про що йтиметься в останньому розділі книги. Як тут не пригадати доволі аргументоване припущення, що аналогом θ-осциляцій у гіпокампі людини є ритм із частотою 1–4 Гц *(J. Jacobs, 2014)*[2]. Те, що ЧСС у людини складає ~1 Гц, думаємо, загальновідомо...

* * *

Здійснення типових функцій гіпокампально-енторінального комплексу, зокрема у частині репрезентації і метризації простору й часу, залежить від неперервних ідіотетичних впливів[3]. Підозрюємо, що важливим її компонентом є інтероцептив-

[1] У спокої частота дихальних рухів у людини складає ~0.3 Гц; частота θ-ритму у людини — 4–7 Гц.

[2] J. Jacobs *(2014)* пише: *"Here, I examine this issue by reviewing recent research on human hippocampal oscillations using direct brain recordings from neurosurgical patients. This workindicates that the human hippocampus does indeed exhibit rhythms that are functionally similar to theta oscillations found in rodents, but that these signals have a slower frequency of approximately 1–4 Hz."* A. Goyal та співавтори *(2020)* під час виконання добровольцями завдань з уявного просторового переміщення реєстрували у гіпокампі інтегральну електричну активність частотою 2–14 Гц *(характеристика об'єкту спостереження — див. виноску 205)*.

[3] Приміром, активність клітини напрямку голови формуються за участю ретрансляторів типової ідіотетичної інформації — *nc. prepositus hypoglossi (джерело входів у блакитне місце і nc. raphes dorsalis і у ділянки кори хробака мозочка, котрі регулюють функцію серцево-судинної системи)*,

на, точніше, вісцероцептивна інформація — підмурок функції тілесного самоусвідомлення[1]. Численні структури мозку, найперше — NTS, притрійчасте ядро, група C1 і A2, LPGi, блакитне місце, ядра шва, ЦСР, парабрахіальний комплекс, VTA, BNST, гіпоталамічні ядра, базальний передній мозок, таламус, перегородковий комплекс, мозочок, острівець, поясна кора — усі вони ретранслюють інтероцептивні впливи і водночас, у той чи інший спосіб, впливають на реалізацію основних функцій гіпокампально-енторінального комплексу. Приміром, ACC і острівець беруть участь у функції психічної репрезентації часу[2] і в той же час є вищими центрами системи інтероцепції, отримуючи ряд континуальних, часто — ритмічних впливів, щонайменше від серця, легень і дихальних шляхів, а також від органів травної системи[3]. Виходить, що у репрезентацію і метризацію часу й зовнішнього простору залучено апарат інтероцепції, або психічного відображення внутрішньотілесного. Інший вимір паралелізму: мережеві засоби відображення темпоральних і просторових властивостей використовуються для улаштування особистісного світу, а інтероцептивна система відіграє важливу роль у самоусвідомленні, без якого внутрішній світ людини немислимий.

Усе це свідчить, що людське тіло — все ще утаєним від нас чином — долучається до здійснення складних психічних функцій, навіть на рівні формування їх топологічно-геометричних атрибутів. З такої точки зору привідкривається багато цікавих ракурсів. Ось, наприклад: однією із складових тіла є кровоносна система з нетривіальною й доволі пластичною топологією. Чи може вона бути партнером мозку у реалізації атрибутів особистісного світу і у внутрішній репрезентації властивостей зовнішнього світу?[4] Або інше: чи існує окремий апарат *"інтероцептивної навігації"* на основі відомих засобів сомато- і вісцеросенсорної метризації?

І тут у нас виникає непереборне бажання відгалузитись від *"нейронної канви"* книги і зануритись — тимчасового, усього на один розділ — у семантично інший світ: судин і рідин мозку.

Ви навіть не уявляєте, які цікаві для наших розмислів факти приховує пласт інформації, накопиченої у цій темі протягом останніх ста років.

---

nc. tegmentalis posterior і DPGi — стовбурових ділянок з різноманітними функціями; див. том II, с. 99.

[1] Див. том III, с. 17-20, 22-24.

[2] D. P. Kennedy, R. Adolphs, 2012; A. Schirmer та співавт., 2016.

[3] Див. том III, с. 17-20, 22-24.

[4] Наприклад, у такий спосіб. Тіло має складне і на мікрорівні доволі *(до певних меж)* змінне топологічне улаштування; припустімо, що клітини володіють певними молекулярними корелятами чи навіть визначниками топологічних особливостей їхньої локації. Припустімо також, що такий молекулярний інструментарій у деяких мігруючих і недиференційованих клітин гнучкий. Тоді такі клітини *(як тут не згадати про мезенхімальні стовбурові клітини)* можуть *"енграмувати певним молекулярним чином"* топологію власного переміщення по рідинних компартментах — кровоносних і лімфатичних судинах, міжклітинному просторі. Окреслені шляхи міграції, безперечно, матимуть зони атопологічності — ділянки зі змінним у просторі топологічним улаштуванням, приміром, зі змінною розмірністю, узагальненою нами у рамках обраної структурної моделі. Найлегше співвіднести таку особливість з міжклітинними просторами — зоною єднання кількох компартментів. За таких умов неважко припустити можливість енграмування певних, нових для поточного стану нейронної мережі мозку, топологічних властивостей, котрі можуть сприяти реалізації його основної функції як топологічної машини *(див. останню главу)* — витворенню нових фукціональних топологій нейронної мережі у відповідності з поставленою у той чи інший спосіб вимогою. При переміщенні такої умовної клітини між означеними компартментами можуть також потенціюватися мутації її геному, серед котрих з певною ймовірністю можуть виникати і *"необхідні"* для вірної у поточній ситуації трансформації функції нейронної мережі *(таку модель ми описуємо на с. 422 тому II).* Словом, тіло, найперше — його паралельні рідинні внутрішні компартменти, може бути суттєвим колаборатором мозку як топологічної машини. Шляхи потрапляння *"молекулярних енграм"* топологічної інформації у мозок за найпростішого припущення — гематогенні: везикулярним транспортом, трансцитозом, переходом цільних клітин з їх наступним злиттям з нейронами *(клітин Пуркіньє; K. Кетр та співавт., 2011, 2012, 2014, 2016)* чи диференціюванням у нейрони *(описано для зубчастої звивини гризунів; D. Dennie та співавт., 2016; див. том II, с. 422)* тощо.

KOSMO *en* CEPHALIA

світоголів'я, або світ у черепній лушпині

Будова людської голови — добра ілюстрація сивої концепції людини як малого світу, мікрокосму, своєрідної алюзії на оточуючий всесвіт — макрокосм. У ній, у голові, як у Біблійній схемі світобуття, є води, твердь оболон, мозкова суша з полями, горбами-звивинами і ярами-борознами, навколосудинні й інші потоки. А також пульсуючий кров'яний дух життя.

ЛІКВОРОНАВТИКА

і визначні лікворонавти

Сучасна нейрофізіологія чимдуж розкриває несподівані ракурси у будь-яких питаннях будови й функції мозку. Тим не менш, існують об'ємні ділянки нейронауки, які в силу тих чи інших обставин залишаються слабко освітленими і кволо осмисленими. Уявлення у цих *"резервацiях"* трансформуються дуже повільно, зміни зазвичай — опереткові; у всякому випадку, після кожного нового ажіотажу виявляється, що проблема залишається у неприступному вигляді. Прикладів достатньо. Такими є проблеми з дорослим філософсько-світоглядним присмаком — *"особистість і мозок", "моральність і мозок", "свідомість і мозок"* тощо. Є й дрібніші — наприклад, *"глія і нейронний мозок", "імунна система і мозок", "стовбурові клітини і мозок", "електричні ритми і мозок"* тощо. Або *"мозок і психіка", "пам'ять і мозок", "час і мозок", "старіння і мозок"* тощо.

На тлі цих "*big troubles*" сучасної нейронауки є одна екстраординарна: рідко де можна знайти макроскопічну, давно відому систему організму, елементарні уявлення про функцію якої залишаються парадоксально гіпотетичними; в усякому випадку сьогодення яскраво демонструє ілюзорність усіх їхніх недавніх версій. Такою енігматичною ділянкою є система ліквороциркуляції[1]. Вона на перший погляд скандально проста — вода та й годі; тут немає місця ні крутій клітинній чи мережевій нейрофізіології, ані надсучасним функціональним генно-інженерним методам, ні потужним обчислювальним засобам системного аналізу. І ясно чому: аналізувати, на перший погляд, нічого. І все ж, хай там як демагогічно чи навіть гротескно це звучить — настав час перевідкриття і переосмислення цієї системи. Вона виявляється надзвичайно складною, її функціонування годі збагнути навіть зараз, і головне: вона життєво необхідна.

Ми спробували подати найсучасніші уявлення про систему ліквороциркуляції, або, як її дотепно означив Г. Кушинг, — *"третю систему циркуляції"*[2]. І зробили це не абияк, а у зв'язку з особистостями, котрі долучилися до цього сторічного наукового клінчу. У цій історії про рідини усередині голови переплелось багато імен, серед них — космоцефали, тобто світоголови, а за сумісництвом — і визначні ліквороманавти, оскільки, думаємо, думками охоплювали цілі світи знань.

[1] У заголовках складових частин розділу — своєрідних *"поетичних"* частинах тексту — ми вживатимемо розмовно-художні відповідники основних анатомічних термінів, у тексті — їхні повні сучасні наукові назви. Наприклад: цереброспінальну рідину *(~LCS~)* позначатимемо словом *"ліквор"*, тверду мозкову оболону *(TMO)* — словом "*dura*."

[2] Точніше так: третю систему обігу внутрішніх рідин організму; H. Cushing, "*The third circulation and its channels*", The Lancet, vol. 2, pp. 851–857, 1925 *(навед.* за G. Mantovani та співавт.*, 2018).* Третьою вона вважалася після кровоносної і лімфатичної: *"In 1925, Cushing[3] described the cerebrospinal fluid as the brain's "third circulation," — the first being blood plasma and the second the protein-containing filtrate of plasma known as interstitial fluid." (W. J. Gardner, 1977);* із цього пасажу неважко зрозуміти, що *"другою системою циркуляції"* є лімфатична. Однак деякі місця подальшого тексту коментатора, особливо ув'язування терміна *"інтерстиційна рідина"* з поняттям *"інтерстицій"*, тобто сполучнотканинний каркас органа *(на думку автора, інтерстиційна рідина за замовчуванням відсутня у мозку, де нема сполучнотканинного каркасу),* а також твердження, що підпавутинний простір є *"філогенетичним артефактом" (нагадаємо, що "артефакт" дослівно — "штучно зроблений", отже, "філогенетичний артефакт" слід розуміти не інакше як свідчення у канві креаційної концепції світобудови)* — ці твердження на даний час мають ексцентричне звучання: *"This passive filtrate escapes only from leaky capillaries located within a mesodermal stroma of connective tissue. This interstitial fluid, constituting "Starling flow", is four times the volume of plasma and it contains one half of the body's plasma protein. After it has served its purpose as the in vivo tissue culture medium for all organs except the brain, the remainder is returned to the blood stream via lymphatics.* ***The present tendency to refer to the extracellular fluid of the brain as interstitial is incorrect and should be avoided.*** *The central nervous system* ***contains no connective tissue and therefore no interstitial fluid*** *except in its choroid plexus and in a few other small and essentially nonneural areas.* ***Its subarachnoid space is a phylogenetic artifact.*** *Phylogenetic in that it is not present in early vertebrates and artifactual in that it constitutes an escape passage that is not preformed but is dissected open in the surrounding mesenchyme by the hydrodynamic pressure of ventricular fluid escaping through the embryonic rhombic roof." (зазначені вище місця виділено нами — В. М.).*

про ліквор

дещиця історії

З давніх часів і до епохи Везалія включно *(N. J. Abbott та співавт., 2018)* погляди на функцію цереброспінальної рідини *(liquor cerebrospinalis, ~LCS~)*[1] були амбівалентними, коливалися від утилітарно-позитивістських[2] до ідеалістичних, метафізичних[3], у контексті яких мозку відводилась вторинна щодо ~LCS~ роль.

На думку *M. Matsumae* та співавторів *(2016*[4]*)*, а також S. Missios *(2007)*, перше і тривалий час єдине фіксоване текстуально свідчення стосовно існування усередині черепа значної кількості рідини подано у відомому хірургічному папірусі Е. Сміта[5], де серед 48-ми клінічних описів травми 6 відповідає картині ЧМТ, і в одному з них подано картину відкритої проникної ЧМТ з вдавленим переломом черепа у потиличній ділянці, синтопічним рановим дефектом шкіри[6] й витіканням рідини з отвору у мембрані, що вкриває мозок[7]. Дивно, але M. Matsumae та співавтори *(2016)* стверджують, що інші відомі твори лікарів і природодослідників минулого не згадують про існування ~LCS~[8] у загалом добре відомих їм шлуночкових порожнинах мозку. З цим важко погодитись. Приміром, згідно з V. R. Kshettry та співавторами *(2007)*[9], Гіппократ у якості лікувального засобу при втраті зору, не пов'язаній з виявною патологією очей, пропонує виконувати трефінацію у тім'яній ділянці задля виведення зайвої внутрішньочерепної рідини; з упевненістю можна вважати цією рідиною саме ~LCS~[10], а описаним показанням для процедури — вторинну атрофію зорового нерва, пов'язану з внутрішньочерепною гіпертензією. Гален пропонував концепцію *"фізичної пневми"* — субстанції, яка продукується у шлуночках мозку, тече вниз через нерви й забезпечує чутливість і довільну рухомість[11] *(M. I. Tomey, 2007)*[12], що неможливо уявити поза переконаністю автора у існуванні рідинного вмісту шлуночків, тобто,

---

[1] Варіант назви — ліквор, спинномозкова рідина, номенклатурна назва — *liquor cerebrospinalis*.

[2] Йдеться про констатацію ролі ~LCS~ у маніфестації й розвитку травм голови й іншої патології.

[3] Шлуночки рядом авторів розглядалися як місце перебування душі чи духу, розуму, розумової сили; приміром, припускалося, що *"ефірний дух" (ethereal spirit)* формується у мозку *(як варіант — у шлуночках чи у порожнині черепа загалом, тобто "у голові"; цілком очевидно, що топічна конкретизація таких уявлень вкрай важка),* асоціюється з *"живильною рідиною" (liquor vitalis),* котра через спинний мозок і нерви розноситься по усьому тілу *(й таким чином надає життєвості, рухомості тілу; Galenus of Pergamon, 130–201 AD; N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: Bauer H. J. (1993) The Quincke centennial lecture. In: Felgenhauer K, Holzgraefe M, Prange H (eds) CNS barriers mod diagnostics. VCH, Weinheim, pp 27–32)*.

[4] З посиланням на: *F. Deisenhammer: The history of cerebrospinal fluid, in Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen CE, Tumani H (eds): Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology. Cham, Springer International Publishing, 2015, pp 3–16*.

[5] Англ. — *Edwin Smith surgical papyrus*, *Edwin Smith papyrus;* ~1700 р. до н.е. *(https://en.wikipedia.org/wiki/Edwin_Smith_Papyrus)*.

[6] Й, очевидно, апоневрозу — В. М.

[7] Йдеться про ТМО. Випадок 6 — відкрита проникна поєднана ЧМТ з вдавленим переломом черепа й розривом ТМО: "*Topic of Case 6: Head Injury with Compound, Comminuted, Depressed, Skull Fracture, and Dura Laceration.". "As for "the smashing in of his cranium, and exposure of the brain in his cranium": the smash (comminuted)* ***fracture is large, opening to the inside of his cranium and the membrane enveloping his brain is ruptured and its fluid falls from the interior of his head.*** *B. As for "those ripples that occur on copper through smelting:"It is the copper that a coppersmith pours off before it is forced into a stone mould because of something on it that is foreign (impurities) like wrinkles on it. That is to say, "like ripples of elimination/exclusion." [Hannig R, Vomberg P: Wortschatz der Pharaonen in Sachgruppen. Mainz: Verlag Phillip von Zabern, 1999, pp 689]. Commentary on Case 6. Case 6 represents an injury of the highest severity in which there is laceration of the dura, exposing the brain (Fig. 4.) Findings on visual inspection and palpation of the pulsating brain surface are extraordinary, as are the physician's explanations of a pulsating fontanelle, and of the dura mater and spinal fluid (Fig. 5). The text also explains that the pulsations of the dura disappear when the fontanelle is closed unless an injury of this nature occurs. The patient described also shows signs of meningismus and basilar skull fractures. The physician's opinion in this case is, understandably, Verdict 3. Still, treatment measures are recommended, two of which are of particular interest for their strong negative commands: "Do not bandage, do not apply dressings, until you know he has passed the crisis." (G. M. Sanchez та співавтори, 2007; виділено нами — В. М.)*.

[8] M. Matsumae та співавтори *(2016)* стверджують, що серед праць представників шкіл Гіппократа, Герофіла, пізніше — у Галена, да Вінчі, Везалія, Варолія, В'єсена, Рюйша, Пахіоні, Монро, Сільвія, фон Люшка — зустрічаються описи шлуночкових порожнин мозку, підпавутинного простору, однак пряма констатація наявності у них ~LCS~ відсутня, що пояснюється аутоптичним характером переважної більшості спостережень, тобто суттєвим спорожненням зазначених анатомічних просторів post mortem згідно з часовими умовами чи під час виконання процедури аутопсії *(M. Matsumae та співавт., 2016, з посиланням на A. Di leva, M. G. Yaşargil, 2008)*.

[9] З посиланням на C. A. Ballance *(1922)*: Ballance CA: AGlimpse Into the History of the Surgery of the Brain. Delivered Before the Royal College of Surgeons of England on December 8th, 1921. The Thomas Vicary Lecture. London: MacMillan, 1922.

[10] V. R. Kshettry та співавтори *(2007)*: "*Hippocrates also recognized that trephination could be used effectively to treat vision loss from an intracranial source. He states that "When sight fails without apparent disease of the eyes an incision should be made in the parietal region, the soft parts reflected, the bone trephined and the fluid beneath let out — that is the treatment, and it is thus these patients get well." [C. A. Ballance, 1922]."*

[11] "*Rather Galen subscribed to a theory of psychic pneuma, a substance believed to form in the cerebral ventricles and flow down through the nerves to confer sensation and voluntary movement. [P. Brain, 1986]."*

[12] З посиланням на: Brain P: Galen on Bloodletting: *A Study of the Origins, Development, and Validity of His Opinions, with a Translation of the Three Works. Cambridge: Cambridge University Press, 1986, pp 1–14*.

з точки зору сучасності, — ~LCS~. За компілятивною версією A. Compston *(2015)*[1], Гален стверджував, що шлуночки є резервуаром живильних сил душі[2], які продукуються мозком, змішуються з повітрям, яке надходить через решітчасту пластинку, й забезпечують чутливість і рухову активність тіла; детрит виходить через решітчасту пластинку *(газ)* або гіпофізарну ямку *(флегма)*[3]. У цьому контексті центром усієї ментальної активності мислились шлуночки мозку й саме Галену тривалий час надавали пріоритет у текстуальній фіксації рідинного їх вмісту *(Ibid.)*. Такий погляд домінував аж до часу T. Willis *(1621–1675; J. Wright, 2018*[4]*)*. Нарешті,

[1] З посиланням на: *Certain anatomical and physiological aspects of the meninges and cerebrospinal fluid. By Lewis H. Weed (Department of Anatomy, Johns Hopkins University). Brain 1935; 58: 383–97. The vascular factor in intracranial pressure and the maintenance of the cerebrospinal fluid circulation. By John E.A. Connell. St. Bartholomew's Hospital. Brain 1943; 66: 204–28. Lumbar puncture headache. By G.W. Pickering (From the Medical Clinic, St. Mary's Hospital Medical School, London). Brain 1948; 71: 274–80*.

[2] Чи душ — "*animal spirits.*"

[3] *A. Compston (2015): "Cerebrospinal fluid had come a long way since Galen of Pergamon (130–200) declared the ventricles to be reservoirs for the animal spirits made in the brain that, mixed with air taken in via the cribriform plate, subserves all bodily motion and sensation, the detritus passing back through the cribriform plate if gaseous or via the pituitary fossa if phlegmatic. It followed that the seat of all mental activities was in the ventricles." Подальші зміни у розумінні шлуночків як специфічного місця ментального процесу виглядали так: "From this emerged the medieval cell doctrine articulated by the Early Church Fathers in the 5th and 6th centuries AD: the first cell (our lateral ventricles) manages "common sense"; the second (our third) "judgment" and "reasoning" with "imagination" straddling these two; and the third cell (our fourth ventricle) has to do with "memory.". With some variations of theme, nothing much changed for a millennium until Leonardo da Vinci (1452–1519) and, later, Andreas Vesalius (1514–64) took off the top of the head and had a look inside. Ideas on the ventricular structure were further developed by (Guilio Cesare) Aranzi (1530–89). Vesalius took mental functions out of the ventricles. He rejected many Galenic doctrines but left it that air drawn in during respiration and vital spirits delivered from the heart are converted within the ventricles into the animal spirits that work the organs of the senses and motion. Gradually thereafter, the brain became more prominent as the source of motion and mentation and the role of cerebrospinal fluid diminished in importance. It was left to (Domenico Felice Antonio) Cotugno (1736–1822), writing in De ischiade nervosa commentarius (1764), to describe with accuracy the distribution and circulation of cerebrospinal fluid; and, especially, to show that the ventricular and spinal fluids are continuous and derived from the blood stream. But embedded in a book on sciatica, not much attention was given to Cotugno's work until Franc¸ois Magendie (1783–1955) perfected anatomical description of the structures that contain the cerebrospinal fluid [allowing the midline foramen that connects the fourth ventricle to the cisterna magna to be named after him, followed by those of (Hubert von) Luschka (1820–75)]; showing where the fluid lies within the meninges; where it comes from; and what it does and does not do. Finally, it was Magendie who coined the term 'cerebrospinal fluid'." (Ibid.).* Класичний приклад — твір Немезія *(Νεμέσιος)*, єпископа Емеського *(4–5 ст. н. е.) "Про природу людини" [Περί φύσεως ανθρώπου. De natura hominis]: "Итак*[516]*, способность представления передает мыслительной способности восприятия внешних чувств*[517]*; способность же мышления, или рассудок, приняв и обсудив это, отсылает способности памяти.* ***Органом последней служит задний желудочек головного мозга, который называют еще мозжечком***[518]***, и находящаяся в нем (т.е. в мозгу) "психическая пневма." А так как***[519] ***мы признали началом и корнями ощущений передние желудочки головного мозга, способности мышления — средний (желудочек), а памяти — задний****, то необходимо доказать, что это действительно так, чтобы не казалось, что мы без всякого разумного основания верим сказанному*[520]*. Наиболее достаточное доказательство этого заимствуется из самой деятельности частей*[521] *(мозга). Действительно, если каким-либо образом повреждаются передние желудочки головного мозга, то затрудняется деятельность внешних чувств, но способность мышления еще остается неповрежденной; когда же страдает один только средний желудочек — нарушается правильность мышления, а органы чувств сохраняют свои природные ощущения. Если же страдают и передние, и средний желудочки, то расстраивается рассудок вместе с внешними чувствами. А когда страдает мозжечок*[522]*, то исчезает только*[523] *память, тогда как деятельность внешних чувств и мышления нисколько не повреждается. Если же вместе с передними желудочками страдают от чего-либо*[524] *и средний, и задний, то одновременно расстраиваются и ощущения, и рассудок, и память, причем, и все живое существо подвергается опасности погибнуть. Это бывает очевидно при многоразличных болезнях и припадках, особенно же при сумасшествии. Действительно, некоторые из страдающих этой болезнью, при расстройстве одной только мыслительной способности, вполне сохраняют внешние чувства. Таким именно Гален*[525] *изображает одного сумасшедшего, который — во время работы у него некоего шерстоделателя (ткача) — встал*[526] *и, схватив стеклянные сосуды, стремительно приблизился к окнам и спросил присутствующих, называя каждый сосуд по имени, не желают ли они, чтобы сосуды были брошены вниз; когда же присутствующие изъявили свое согласие, он, прежде всего, бросил поодиночке все сосуды, а затем спросил присутствующих — не желают ли они, чтобы был брошен и ткач; когда же те, приняв это за детскую шутку, сказали на этом основании, что желают, он, схватив ткача, бросил его сверху вниз. Этот сумасшедший был здоров внешними чувствами: ведь он знал (различал), что вот это — сосуды, а то — ткач, но рассудок у него был расстроен*[527]*. Иные же увлекаются пустым представлением (призраком), думая, что видят то, чего на самом деле не видят*[528]*, тогда как об остальном рассуждают здраво: у них бывают повреждены только передние желудочки (мозга), в то время как средний остается здоровым." (Немезий Эмесский, IV–V ст. н. е.; виділено нами — В.М.).* Стосовно історії формування описаної вище теорії *"трьох живильних сил, локалізованих у трьох комірках-шлуночках" ("three-cell theory"; приміром, три основні внутрішні почуття — уява [передній шлуночок], пізнання [середній шлуночок] і пам'ять [задній шлуночок])*, а також її модифіковані варіанти — наївні теорії просторово-функціональної специфікації *"шлуночково-пневматичної"* системи — описано у T. Manzoni *(1998) [Manzoni T. The cerebral ventricles, the animal spirits and the dawn of brain localization of function. Arch Ital Biol. 1998;136(2):103–52; доступне лише розширене резюме]* та *E. Engelhardt (2018)*.

[4] "*It is a truism that theories of brain function from Galen of Pergamum (c. 130–210) to Thomas Willis (1621–1675) localized the functions of the mind in the cerebral ventricles — hollow spaces or "cells" within the brain—rather than in the substance of the brain itself*[a]*. The agent of cognitive and sensorimotor activities was the psychic pneumaor animal spirit that was produced, and resided, within the ventricles, a subtle and gaseous substance that mediated between the material body and the immaterial soul (Bono, 1984). This theory, known in modern scholarship as ventricularlocalization or cell theory, allowed theologians and philosophers working in the Byzantine, Arab-Islamic, and Latin medieval traditions to reconcile the anatomical and physiological teachings of ancient medical science with the concept of the immortal and ultimately separable soul (Finger, 2000; Green, 2003; Grunert, 2002; Knuuttila, 2005; Manzoni, 1998).*"

Альбукасіс *(936–1013)* сутність і лікування гідроцефалії описує у традиційному нам розумінні, тобто з урахуванням провідної ролі внутрішньочерепної рідини[1] *(S. Y. Rahimi та співавт., 2007)*.

Історичний пріоритет у системному описі ~LCS~ *M. Matsumae* та співавтори *(2016)* віддають A. von Haller *(1747)*[2], а також E. Swedenborg[3]. Хоча за пізнішою версією *(M. Matsumae та співавт., 2019)* автори, услід за L. Herbowski *(2013),* пріоритет у описанні ~LCS~ віддають венеційцю N. Massa *(1536)*[4].

Далі, D. Cotugno *(1770)* описав наявність аналогічної рідини на поверхні спинного мозку[5] *(M. Matsumae та співавт., 2016)*. Авторство терміна *"цереброспінальна рідина"* належить Ф. Мажанді *(1842)*[6] *(Ibid.)*. На думку N. J. Abbott та співавторів *(2018)*[7], опис анатомічного підґрунтя зв'язку між бічними шлуночками і підпавутинним простором належить *D. Cotugno (1764),* F. Magendie *(1842)* і H. von Luschka *(1870);* H. I. Quincke *(1891)* започаткував еру вивчення ліквородинаміки *(Ibid.*[8]*)*.

F. Cathelin *(1912)*[9] уперше вжив термін *"циркуляція спинномозкової рідини",* а H. Cushing *(1925)*[10] узагалі запропонував оригінальну концепцію ліквородинаміки як третьої системи циркуляції, відрізняючи її від циркуляції крові, лімфи чи інтерстиційної рідини *(M. Matsumae та співавт., 2016; див. вище)*.

Ймовірно, *"класична схема"* ліквородинаміки[11] забронзовіла у середині минулого століття на основі низки обмежених, дискретних у часі прижиттєвих спостережень за поширенням різноманітних радіологічних маркерів поміж ~LCS~-вмісними анатомічними компартментами, підкріплених результатами експериментів з екстирпацією судинних сплетень та оклюзією міжшлуночкових отворів[12]. Мабуть, паралельно увиразнювалися і міцнішали емпіричні аргументи, котрі торпедують цю парадигмальну концепцію[13]; приміром, уже G. B. Hassin *(1933)*[14] припускав, що ~LCS~ не циркулює, не продукується судинними сплетеннями, не всмоктується пахіоновими грануляціями, а виступає у ролі тканинної рідини; W. H. Sweet та співавтори *(1950)*[15] повідомляли, що судинні сплетення у людини не є необхідними для обміну водою між кров'ю і ~LCS~; у T. H. Milhorat *(1975)*[16] знаходимо переконання, що ~LCS~ виконує важливу, *"лімфатичну"* роль, прибираючи з паренхіми мозку певні речовини *(навед. за M. Matsumae та співавт., 2019)*. Зараз кожен із нас

---

[1] S. Y. Rahimi та співавтори *(2007)*: "*Albucasis included hydrocephalus and its treatment in his writings. He wrote that fluid may collect between the bone and meninges and that a deep incision below the bone could relieve this pressure*."

[2] Von Haller A: Primae lineae physiologiae in usum praelectionum academicarum. Göttinten, Vandenhoeck, 1747.

[3] Написання праці E. Swedenborg відносять до періоду між 1741 й 1744 рр.; видання — 1882 р.; бібліографічний реквізит праці, наведений M. Matsumae та співавторами *(2016)*: Swedenborg E: The Cerebrum and its Parts, Vol 1. London, Swedenborg Library Academy of the New Church, 1882.

[4] Massa N: Liber Introductorius Anatomiae. 1st edition. Venetio Italy, Francesco Bindoni et Masseo Pasini, 1536.

[5] Cotugno D: De ischiade nervosa commentarius. Viennae, Apud Rudolphum Gräffer, 1770. M. Matsumae та співавтори *(2016)* пишуть*: "Cotugno, an Italian anatomist from Naples, observed the presence of water ("liquor cotunnii") around the ventricles (? — B. M.) and the spinal cord by conducting 20 autopsies. Another notable observation he made was that the brain decreases in size and the relative volume of water increases with increasing age. These anatomical findings were summarized in "De Ischiade Nervosa Commentarius," which was published in Latin in 1764 in Naples[3] and in English in 1775 in London[1,6,7]. Many researchers consider the discovery of CSF to be the work of Cotugno. However, it should be noted that Cotugno himself gave credit to von Haller, who we introduce next, for the discovery of CSF[2]. von Haller was a Swiss physiologist, who presented a revolutionary article in 1747 that described that CSF is secreted within the ventricles and that CSF is absorbed by the veins. Swedenborg, who had a unique career, graduated from the University of Uppsala and received a degree in mining engineering. After working in the coal mines, he pursued the field of anatomy in Germany, France, and Italy from 1736 to 1740, although the precise years are unknown. Swedenborg drafted his work from this time period between 1741 and 1744; however, because he was a mining engineer, he was not able to meet a medical publisher, and his manuscript was abandoned for 150 years until its discovery in Stockholm. In 1882, it was finally published as "The Brain: Considered Anatomically, Physiologically and Philosophically" (translated and edited by RL Tafel) in London[4,8]."*

[6] Magendie F: Recherches physiologiques et cliniques sur le liquide céphalo-rachidien ou cérébro-spinal. Paris, Méquignon-Marvis Fils, 1842.

[7] Із посиланням на: Deisenhammer F. *(2015)* The history of cerebrospinal fuid. In: Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen C, Tumani H *(eds)* Cerebrospinal fuid in clinical neurology. Springer International Publishing, Cham, pp 3–16.

[8] З посиланням на: McConnell H. *(1994)* Historical perspective. In: McConnell H, Bianchine JR *(eds)* Cerebrospinal fuid in neurology and psychiatry. Springer, Boston, pp 1–4.

[9] Cathelin F: La Circulation du Liquide Cephalo Rachidien. Paris, Librairie J. B. Bailliere et Fils, 1912.

[10] Cushing H: The third circulation and its channels. Lancet 209: 851–857, 1925.

[11] Йдеться про наступну схему: ~LCS~ утворюється в основному у бічних шлуночках, через отвори Монро потрапляє у третій шлуночок, далі — через сільвіїв водогін — у четвертий, через отвори Люшка й Мажанді — у велику потиличну цистерну і у канал хребта, через сільвієву щілину ~LCS~ потрапляє у підпавутинний простір конвекситальної поверхні мозку; всмоктування ~LCS~ відбувається у венозну кров пазух ТМО через ворсини пахіонових грануляцій *(див. далі)*.

[12] Приміром, експериментів Денді; див. далі.

[13] Оглянуто у: D. Oreškovic та співавт., 2011, 2015, 2016 a, 2016 b, 2017; G. Mantovani та співавт., 2018; M. Matsumae та співавт., 2019.

[14] Hassin GB: So called circulation of the cerebrospinal fluid; chairman's address. J Am Med Assoc101: 821–823, 1933.

[15] Sweet WH, Selverstone B, Soloway S, Stetten D: Studies of formation, flow and absorption of cerebrospinal fluid. II. Studies with heavy water in the normal man. Surg Forum 376–381, 1950.

[16] Milhorat TH: The third circulation revisited. J Neurosurg42: 628–645, 1975.

може, не без задоволення уболівальника, спостерігати доволі впевнені спроби підточення панівної, сказати б, *"шкільної"* концепції ліквородинаміки. І щось нам підказує, що результат такої колупальної діяльності стосовно *"ліквороло́гічних"* основ буде видовищним, голівудським.

не просто вода, або що таке ліквор

Згідно з узагальненими даними *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*, середня швидкість продукції ~LCS~ у людини складає 0.3–0.4 мл/хв, або 500–600 мл/добу[1], оновлення актуального об'єму ~LCS~ відбувається кожні 5–7 год *(G. Di Chiro, 1964; T. H. Milhorat та співавт., 1975)*. Загальна актуальна кількість ~LCS~ у пересічної дорослої людини — 125–150 мл, причому ~20 % перебуває у шлуночках[2]. У загальних рисах — рух ~LCS~ залежить від пульсації внутрішньочерепних судин, маятникоподібний, з невеликим скидом рідини зі шлуночків у підпавутинний простір *(див. далі)*.

~LCS~ — багатокомпонентне рідинне середовище із широким спектром життєво важливих функцій *(L. Djenoune, C. Wyart, 2017; S. Illes, 2017)*, містить значну кількість осмотично активних елементів — йонів, пептидів і білків[3], а також ліпопротеїнові частки, протеоглікани, позаклітинні мікровезикули, поодинокі клітини тощо[4] *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

Склад ~LCS~ залежить від активності оточуючих частин мозку *(H. Reiber, 2003; J. Skipor, J. C. Thiery, 2008)*, а також так званих циркумвентрикулярних органів, ліквороконтактуючих нейронів тощо. Добові, статеві та вікові особливості складу ~LCS~ залишаються практично не з'ясованими. За будь-якої концепції ліквородинаміки *(див. далі)* ~LCS~ є похідною крові, найкраще досліджене місце продукції ~LCS~ — судинні сплетення шлуночків мозку[5]. При цьому в порівнянні з гематоенцефалічним, гематолікворний бар'єр залишається слабко вивченим *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*. Порівняно з плазмою крові у ~LCS~ збільшена частка йонів Na^+, Cl^-, Mg^{2+}; концентрація йонів K^+, Ca^{2+}, а також фосфату, бікарбонату і глюкози — зменшена; загальна концентрація білків менша 0,5 % їх концентрації у плазмі крові[6] *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на N. J. Abbott, 2004)*. Рівень глюкози у ~LCS~ у нормі становить 60–75 % від рівня у сироватці крові, що відповідає 2.2–4.4 ммоль/л *(B. L. C. Wright та співавт., 2012)*. Йони Na^+ і Cl^- транспортуються у ~LCS~ активно, вода — пасивно, великі молекули — здебільшого шляхом піноцитозу й екзоцитозу[7], причому деякі молекули можуть захоплюватися із ~LCS~ спеціальними переносниками шлуночкового епітелію сплетень *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, із посиланням на E. C. de Lange, 2004)*. Загалом шляхи потрапляння численних складників у ~LCS~ різноманітні, магістральний — з крові, завдяки спеціалізованим транспортним системам гематоенцефалічного бар'єра *(M. D. Sweeney та співавт., 2019)* або механізмом трансцитозу *(S. Ayloo, C. Gu, 2019; R. Villaseñor та співавт., 2019)*.

---

[1] Продукція ~LCS~ має циркадну чи діурнальну фазність *(N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на C. Di Rocco та співавт., 1975);* у здорових дорослих осіб *(25–32 роки, n = 6)* максимум розрахункової продукції ~LCS~ *(42 ± 2 мл/год)* припадає на 02:00 доби, посередині циклу сну, мінімум *(12 ± 7 мл/год)* — на 18:00 *(N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на C. Nilsson та співавт., 1992).* За таких показників добова продукція ~LCS~ повинна становити 300–1000 мл. Діурнальну фазність спостерігають й для проникності гематоенцефалічного бар'єра *(N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням, ймовірно, на L. Kervezee та співавт., 2014)*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid#Circulation*, з посиланням на: Ben L. C. Wright та співавт., 2012.

[3] У низьких концентраціях— 200–700 мг/мл.

[4] Ймовірно, саме ця обставина спонукає деяких авторів до позначення процедури забору ~LCS~ терміном *"рідинна біопсія" ("Here we confirm the presence of exosome-like extracellular vesicles in CSFunderscoring a potential role in the physiology of the brain. These extracellular vesicles provide a rich source of candidate biomarkers, representing a brain"fluid biopsy""; D. Chiasserini та співавт., 2014).* Цим терміном *(вар.: "liquid biopsy", "fluid phase biopsy")* також позначають забір біологічних рідин з клітинним компонентом *(наприклад, крові)* у контексті цитоонкологічного дослідження *(https://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_biopsy)*.

[5] Судинні сплетення шлуночків виконують ряд важливих функцій: продукція ~LCS~, транспорт й підтримання балансу нутрієнтів, функціональних білків, гормонів і вітамінів у ЦНС, участь у метаболічному гомеостазуванні й детоксикації речовини ЦНС, медіація імунних та запальних відповідей, продукція нейротрофінів і, можливо, інших факторів росту, а також TNFα і IL-1β, продукція регуляторів нейрогенезу у зрілому чи незрілому мозку *(TGF-α, амфірегулін (amphiregulin), IGF2 і FGF2, члени сімейства TGF-β, Slit1/2),* а також, ймовірно, CNTF, LIF, сфінгозин-1-фосфату і простагландину D_2 *(оглянуто у: K. C. S. Roballo та співавт., 2016; L. F. Bátiz та співавт., 2016).* Через судинні сплетення з крові у ~LCS~ потрапляє ряд гормонів чи гормоноподібних речовин — лептин, пролактин, тироксин *(оглянуто M. M. Guerra та співавт., 2015).* Аналіз протеому судинного сплетення бічного шлуночка дорослої миші *(V. Silva-Vargas та співавт., 2016; розшифрування абревіатур не наводимо)* виявив ряд нових факторів, що експресуються і потенційно можуть секретуватися речовиною сплетення: лімфокіни *(CSF-1, CCL2/JE, CXCL16, CX3CL1, CXCL12),* інтерлейкіни *(IL1β),* фактори росту *(TGFβ2, PLGF, VEGF-A),* переносники *(fetuin-A, RBP4), ферменти (PD-ECGF),* гормони *(adiponectin),* елементи позаклітинного матриксу і його змінювачі *(endocan, SPP1, SERPINE1, MMP-3, MMP-8, TIMP-1), інші білки (lipocalin-2, IGFBP-2, IGFBP-3)*.

[6] В іншій інтерпретації A. Bjorefeldt та співавторів *(2018)* концентрація білка у ~LCS~ складає ~1 % від аналогічного показника крові, концентрація солей — понад 150 ммоль/л.

[7] Фактично — щляхом трансцитозу.

Аналіз протеому ~LCS~ виявив у її складі 1315 білків *(D. Chiasserini та співавт., 2014), за свіжішими метааналітичними даними — 1985 (P. E. Khoonsari та співавт., 2019 a, b). Більшість (80%)* ідентифікованих протеїнів — сироваткового[1] походження, загальна їх концентрація — 200–500 мг/л, найчисленніші фракції — альбуміни *(150–350 мг/л)* й імуноглобуліни[2]. Решта білків ~LCS~ *(20%)* — мозкового походження; серед них найчисленніші — трансуретин *(17 мг/л),* простагландин-D-синтаза *(β trace; 15 мг/л),* цистатин C *(γ-trace; 3 мг/л),* аполіпопротеїн E *(6 мг/л),* нейронспецифічна енолаза *(5 мг/л)*, GFAP[3] *(0.12 мг/л),* феритин *(6 мг/л),* S-100 *(2.9 мг/л)*, MBP[4] *(0.5 мг/л),* τ-білок *(0.2 мг/л),* нейрофіламенти *(0.1 мг/л)* і неоптерин *(neopterin; 4.2 нмоль/л; H. Tumani та співавт., 2017)*. Окрім означених груп, до білкової фракції ~LCS~ відносять переносники йонів, гормонів[5] і різноманітних факторів, що продукуються, приміром, судинними сплетеннями, циркумвентрикулярними органами[6] чи ліквороконтактувальними нейронами *(див. том II, с. 349)*[7], гормонзв'язуючі білки, регулятори метаболізму ліпідів, комоненти позаклітинного матриксу, ферменти і їхні регулятори, онтогенетичні фактори росту, цитокіни тощо *(Ibid.)*.

Вичерпний перелік функцій ~LCS~ сформувати важко, найбільш значимі і на даний час досліджені включають: гідромеханічний захист мозку[8] і нівелювання його тиску на основу черепа *(див. далі)*, транспорт поживних речовин і регуляторів[9], модулювання активності нейронних мереж мозку[10], регуляція нейроонтогенезу, нейрогенезу у зрілому мозку тощо. ~LCS~ є переносником ряду речовин з крові у паренхіму мозку, наприклад, вітаміну C[11] й фолієвої кислоти[12], а також речовини, що синтезуються судинними сплетеннями чи клітинами м'якої мозкової оболони[13]. Інші функції ~LCS~: регуляція сну[14] і видалення метаболічних решток із

[1] Йдеться про сироватку крові.

[2] IgG — менше 40 мг/л, IgA — менше 6 мг/л, IgM — менше 1 мг/л.

[3] *Glial fibrillary acidic protein*.

[4] *Myelin basic protein*.

[5] Мелатонін, вазопресин, гонадоліберин *(gonadotropin releasing hormone; L. Djenoune, C. Wyart, 2017; N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: W. J. Schwartz, S. M. Reppert, 1985; J. Seckl, S. Lightman, 1988),* а також, ймовірно, тироксин, пролактин, лептин *(оглянуто M. M. Guerra та співавт., 2015).* Мелатонін — секретується пінеалоцитами у порожнину III-го шлуночка, концентрація зменшується у шлуночковій системі, у вівці дифундує з ~LCS~ у речовину мозку на глибину 8–10 мм *(N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: R. J. Reiter та співавт., 2014; D. C. Skinner, B. Malpaux, 1999; H. Tricoire та співавт., 2002)*.

[6] Спондин підспайкового органа *(SCO-spondin; може впливати на нейрогенез, у тому числі через похідні поліпептиди і взаємодію з β1-інтегрином),* bFGF, мелатонін, транстиретин *(transthyretin, TTR)* і комплекси TTR-T4 та TTR-T3, NGF, TGFβ, VEGF, трансферин *(transferrin),* вазопресин; більшість перерахованих факторів можуть впливати на нейрогенез *(M. M. Guerra та співавт., 2015)*.

[7] ЛКН секретують у ~LCS~ щонайменше серотонін, вазопресин, окситоцин і соматостатин *(M. M. Guerra та співавт., 2015 з посиланням на ряд першоджерел)*.

[8] H. Davson та співавт., 1962; R. Di Terlizzi, S. Platt, 2006; J. J. Iliff та співавт., 2012; *https://simple.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid:* "*CSF protects the brain by acting like a cushion. Without CSF, every time a person moved their head, their brain would hit the inside of their skull. This could injure the brain. When a person hits their head, CSF acts like the airbag in a car and can sometimes keep the brain from slamming into the inside of the skull*."

[9] I. A. Ferguson та співавт., 1991; L. F. Agnati та співавт., 1995; E. J. Mufson та співавт., 1999; C. Nicholson, 1999.

[10] Вплив ~LCS~ звичного складу на активність нейронних мереж доведена багатьма експериментами *in vitro*, у яких, зокрема, продемонстровано, що ~LCS~ людини містить фізіологічно активні нейромодулятори, котрі можуть збільшувати збудливість, насамперед, пірамідних нейронів, а також, меншою мірою, ГАМК-ергічних інтернейронів *(оглянуто A. Bjorefeldt та співавт., 2018); вплив деяких із них клітиноспецифічний і опосередковується G-білок-зв'язаними рецепторами (GPCRs),* причому, і це найцікавіше, на думку авторів, наявність таких нейромодуляторів у ~LCS~ *(і тому — у міжклітинній рідині мозку)* може пояснити різницю між рівнем спонтанної електричної активності нейронів, реєстрованої in vivo та у прижиттєвих зрізах мозку *(Ibid.).* Більш того, у дослідах на прижиттєвих зрізах гіпокампа ссавців встановлено, що ~LCS~ людини збільшує активність нейронів та є фактором її мережевої синхронізації *(Ibid.).* На даний час у складі ~LCS~ знайдено у значимих концентраціях наступні нейромедіатори і нейромодулятори: глутамат, ГАМК, ацетилхолін, дофамін, гістамін, норадреналін і серотонін; нейропептиди — холецистокінін, нейропептид Y, орексин, окситоцин, соматостатин, речовину P, вазоактивний інтестинальний пептид *(vasoactive intestinal peptide),* вазопресин; нейростероїди, що модулюють активність $ГАМК_A$ і NMDA-рецепторів, — алопрегнанолон *(allopregnanolone; https://en.wikipedia.org/wiki/Allopregnanolone),* дегідроепіандростеронсульфат *(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS; https://en.wikipedia.org/wiki/Dehydroepiandrosterone_sulfate)* і прегненолону сульфат *(https://en.wikipedia.org/wiki/Pregnenolone_sulfate);* пурини — аденозин і АТФ; ендоканабіноїди — 2-арахідоноїлгліцерол *(2-arachidonoylglycerol)* і анандамід *(anandamide);* монооксид азоту *(NO; Ibid.).* Розмірковуючи над питанням трансляції отриманих у експериментальних умовах даних щодо нейромодулюючої ролі елементів ~LCS~, A. Bjorefeldt та співавтори *(2018)* припускають її доцільність, згадуючи роботи на кшталт N. Schwarz та співавторів *(2017)*.

[11] Специфічний переносник — *sodium vitamin C transporter 2 (SVCT2), solute carrier family Slc23a1* — експресується лише клітинами судинних сплетень шлуночків, але не ГЕБ.

[12] N. J. Abbott та співавт., 2018, із посиланням на: R. Spector, 2014; R. Spector, C. E. Johanson, 2014.

[13] Transthyretin, IGF-II, NGF *(N. J. Abbott та співавт., 2018 з посиланням на: C. V. Borlongan та співавт., 2004; R. L. Chen та співавт., 2005, 2008)*.

[14] Транспорт мелатоніну, орексину і олеамідy *(cis-9,10-octadecenoamide);* останній через взаємодію з канабіноїдними рецепторами CB1, рецепторами ГАМК і серотоніну модулює цикл *"сон – неспання";* існує також ряд нез'ясованих факторів супрахіазмального ядра гіпоталамуса, що регулюють циркадний цикл і розповсюджуються через ~LCS~; TGF-α і cardiotrophin-like cytokine модулюють цикл *"сон – неспання" (оглянуто M. W. Zappaterra, M. K. Lehtinen, 2012).* ~LCS~ є середовищем розповсюдження й інших регуляторів циклу *"сон – неспання"* —

речовини мозку під час сну і, можливо, у стані неспання *(див. далі)*; регуляція харчової поведінки[1]; гідродинамічна[2] й гідроосмотична регуляція нейроонтогенезу[3]. Доцільно виокремити функцію транспорту факторів росту і регуляторів нейрогенезу у зародковому і зрілому мозку, в тому числі у складі ліпопротеїнових часток[4] і мембранних комплексних структур — мікровезикул чи ексосом[5]. До переліку таких регуляторів, виявлених у ~LCS~, відносять[6]: ретиноєву кислоту, NGF, EGF, FGF-2 і гліпікан-2[7], IGF1, IGF2, GDF3, GDF8, PEDF[8], OTX2[9], регулятори мітотичної активності GAS-1[10], LIF, Shh, фактори сімейства Wnt, члени суперсімейства TGF-β[11], ба-

---

катехоламінів *(X. Zhang та співавт., 2018)* і орексину *(S. Nishino та співавт., 2001)*.

[1] Повний спектр регуляторів харчової поведінки у ~LCS~ не з'ясовано; відомими кандидатами є інсулін і лептин *(оглянуто M. W. Zappaterra, M. K. Lehtinen, 2012)*.

[2] Окрім транспорту найрізноманітніших регуляторів нейрогенезу і створення градієнтів хеморепелентних *(і хемоатрактивних?)* речовин *(див. далі)*, рух ~LCS~ прямо впливає на активність НСК, про що свідчать результати D. Petrik та співавторів *(2018):* на тканинних екстерпатах, екстирпат субепендимарної зони латеральної стінки бічного шлуночка дорослої миші *(F. Ortega та співавт., 2011)* вони встановили, що рух рідини навколоапікального середовища *(але не його швидкість — N. Kaneko, K. Sawamoto, 2018)* детектується первинною віякою *(primary cilium)* апікального виростка резидентних НСК за участю епітеліального натрієвого каналу *(epithelial sodium channel, ENaC)*, внаслідок чого збільшується натрієва проникність клітинної мембрани, виникає її деполяризація, котра, ймовірно, стимулює активність кальцієвих обмінників і каналів та разом з інозитол-3-фосфатзалежним механізмом збільшує цитоплазматичну концентрацію кальцію. Це обумовлює, як вважають автори, повторюване спорожнення цитоплазматичних депо кальцію на тлі активації кальцієвих каналів CRAC *(calcium-release-activated channel) ("The changes in calcium signaling ultimately trigger repetitive emptying of intracellular calcium stores as well as activate CRAC channels ...")*, тобто збільшення частоти реєстрованих і поза потоковою стимуляцією коливань цитоплазматичної концентрації кальцію. Останнє обумовлює *(не з'ясованим на даний час механізмом)* збільшення рівня фосфорильованої (активної) форми протеїнкінази ERK *(extracellular signal-regulated kinase; автори не уточнюють, який саме вид цієї протеїнкінази мають на увазі)* і сприяє проліферативній активності НСК *(D. Petrik та співавт., 2018)*.

[3] Один із механізмів — апікальна секреція осмотично активних речовин нейроепітеліоцитами у ~LCS~, активність йонних каналів і аквапоринів, що у комплексі зумовлює підтримання тиску ~LCS~ і нез'ясованим чином стимулює збільшення об'єму мозкових міхурів *(A. Gato, M. E. Desmond, 2009)*. Разом із обумовленими серцебиттям чи локомоцією рухами ~LCS~, залежний від віяок епендимоцитів локальний потік ~LCS~ є необхідним фактором нейроонтогенезу, формування шлуночкової системи *(E. W. Olstad та співавтори, 2019)*.

[4] Наприклад, у зв'язаній з ліпопротеїновими частками формі у ~LCS~ зародків миші знаходять значимий для онтогенезу заднього мозку фактор Wnt5A *(K. Kaiser та співавт., 2019)*.

[5] Екзосоми можуть бути факторами регуляції нейрогенезу у зрілому мозку ссавців, причому й за опосередкованого ~LCS~ механізму розповсюдження *(L. F. Bátiz та співавт., 2016)*. Аналіз протеому ~LCS~ виявив у її складі 1315 білків, причому 760 з них — як у рідинній фракції ~LCS~, так і у позаклітинних везикулах ~LCS~; концентрації понад 30 % ідентифікованих білків суттєво вищі у позаклітинних везикулах ~LCS~ *(D. Chiasserini та співавт., 2014)*. Інше дослідження *(A. G. Thompson та співавт., 2018)* виявило у позаклітинних везикулах ~LCS~ більший вміст типових внутрішньоклітинних білків, аніж у рідинній фракції ~LCS~ *(даруйте цю тавтологію)*. За даними D. M. Feliciano та співавторів *(2014)*, ~LCS~ зародків миші містить наночастки *(77 нм у діаметрі)* у концентрації 10^{12} у 1 мл, деякі з цих часток — екзосоми — містять білки і мікро-РНК, що регулюють каскад сигнальної трансдукції IGF і у mTORC1-залежний спосіб сприяють проліферації нейрогенних стовбурових клітин. Серед кандидатів у регулятори нейрогенезу, що переносяться екзосомами ~LCS~, розглядають ряд мікро-РНК — miR-let7b, miR-9, miR-34a, miR-124, miR-128, miR-137, miR-125b, miR-9, miR-let7b *(оглянуто L. F. Bátiz та співавт., 2016)*. На думку Y. Zhang та співавторів *(2017)*, нейрогенні стовбурові/прогеніторні клітини гіпоталамуса миші *(Sox2- й Bmi1-позитивні; постанатальний період життя, у тому числі — у дорослих тварин)* продукують вміщені в екзосоми мікро-РНК, котрі мають ключове значення у сповільненні старіння; введення у шлуночкову систему *(канульований 3-й шлуночок)* екзосом, зібраних з культури гіпоталамічних нейрогенних стовбурових/прогеніторних клітин новонароджених мишенят *(3 рази на тиждень, протягом 3–4 міс)*, уповільнює старіння *(запобігає віковому регресу різноманітних показників, виявлюваних у поведінкових тестах: стану м'язової системи, локомоторної активності, рухової координації, просторової навігації, розпізнавання образів і соціальної поведінки)*. Білкові регулятори нейрогенезу, котрі можуть міститися в екзосомах ~LCS~ — *TGF-β, Ephrin-B2, VEGF, PEDF, IGFBP6, EGF, FGF-2, Hedgehog, Notch,* білки Wnt-шляху сигнальної трансдукції *(L. F. Bátiz та співавт., 2016 з посиланням на ряд першоджерел)*.

[6] Перелік факторів наведено за: A. Gato та співавт., 2005; K. Martin, A. K. Groves, 2006; J. A. Miyan та співавт., 2006; I. Bachy та співавт., 2008; M. K. Lehtinen та співавт., 2011; M. W. Zappaterra, M. K. Lehtinen, 2012; A. E. Ayala-Sarmiento та співавт., 2016; L. F. Bátiz та співавт., 2016; M. I. Alonso та співавт., 2017; M. I. Alonso, A. Gato, 2018; A. Planques та співавт., 2019.

[7] *Glypican-2* — маркерний мембраноасоційований *(глікофосфатидилінозитол-зв'язаний мембранний гепарансульфат – протеоглікан)* або секретований маркер незрілих нейронів, приєднується до FGF2 й пригнічує його проліферативний вплив на нейрогенні прогеніторні *(S. Lugert та співавт., 2018)*.

[8] *Pigment epithelial derived factor*.

[9] *Orthodenticle homeobox 2*; гомеопротеїновий фактор транскрипції, у зрілої миші секретується судинними сплетеннями, діє на підтримувальні клітини нейрогенних ніш *(найімовірніше, астроцити)* вентральної частини субвентрикулярної зони і рострального міграторного потоку, розповсюджується ~LCS~, діючи на продукцію астроцитами елементів міжклітинного матриксу і сигнальних факторів підтримує нейроногенез *(A. Planques та співавт., 2019)*.

[10] Growth arrest specific 1; глікофосфатидилінозитол-заякорений білок *(англ. — glycosylphosphatidylinositol-anchored protein)* зовнішньої поверхні клітинної мембрани, масою 37 кДа, може функціонувати й у вільній формі; первинно пов'язували зі здатністю зупиняти клітинний цикл, однак виявили й промітотичні властивості; пригнічує впливи факторів з сімейства GDNF, проявляючи схожість з їхніми рецепторами GFRαs і гальмуючи їх сигнальну трансдукцію; у той же час в онтогенезі виступає промотером клітинної проліферації, діючи на систему SHH-залежної сигналізації *(A. E. Ayala-Sarmiento та співавт., 2016 з посиланням на ряд першоджерел)*.

[11] Приміром, BMP.

гатофункціональний білок APP[1], а також, ймовірно, TNFα, IL-1β, TGF-α, амфірегулін[2], CNTF, сфінгозин-1-фосфат[3] і простагландин D_2. Іншими нейрогенними регуляторами ~LCS~ є спрямовувачі й підтримувачі міграції нейробластів із субвентрикулярної зони бічних шлуночків у нюхову цибулину[4]; дія цих факторів на мітотично активні нейрогенні прогенітори незрілого мозку, ймовірно, залежить від швидкості й довершеності просторової сегрегації дочірніх клітин[5] *(A. Geng та співавт., 2018)*. Із ~LCS~ контактують нейрогенні стовбурові клітини *(НСК)* субвентрикулярної зони й тому перебувають під безпосереднім впливом усього наведеного спектра факторів[6]. Ці ж фактори ~LCS~ *in vitro* тригерують проліферативну, колонієутворювальну активність НСК, нейрогенних прогеніторів чи прекурсорів *(V. Silva-Vargas та співавт., 2016)*, а також нейрогенне диференціювання ембріональних[7] та мезенхімальних стовбурових клітин[8] *(Y. Ye та співавт., 2016, 2018; C. Ren та співавт., 2018)*.

Склад ~LCS~ і вміст різноманітних факторів корелює з нейроінфекційною, демієлінізуючою, нейроонкологічною і нейродегенеративною патологією, а також з маніфестацією нейропатій чи хронічних больових синдромів[9] *(P. E. Khoonsari та співавт., 2019 a, b; P. Bastos та співавт., 2017)*.

Мікровезикули ~LCS~ містять понад 1300 видів білків, зміни концентрації багатьох з них корелюють з розвитком відомих нейродегенеративних захворювань *(D. Chiasserini та співавт., 2014)*. Регуляторна функція позаклітинних везикул[10], у тому числі екзосом — плюральна[11], вони відіграють значну роль у провадженні нейрогенезу *(L. F. Bátiz та співавт., 2016)* і у міжклітинних взаємодіях у зрілому мозку ссавців *(H. Kawahara, R. Hanayama, 2018)*; склад цих утворень не обмежений протеомом, вони містять регуляторні пептиди, значну кількість регуляторних і кодуючих РНК, можливо й ДНК[12]. Спектр таких складників у екзосомах чи інших позаклітинних везикулах ~LCS~ в умовах норми не вивчений.

Попри загальновідомий факт наявності у ~LCS~ поодиноких клітин лейкоцитарного фенотипу[13], можливість персистенції у цьому середовищі стовбурових чи прогеніторних клітин — одне з інтригуючих питань,

---

[1] *Amyloid β A4 protein precursor*.

[2] *Amphiregulin*.

[3] *Sphingosine-1-phosphate*, S1P.

[4] Йдеться про так звані хеморепеленти. Наприклад, обумовлений биттям війок епендимоцитів рух ліквору у бічному шлуночку зрілої миші створює градієнт хеморепелентного фактора Sit1/2 вздовж шляху міграції нейробластів із субвентрикулярної зони у паренхімі ростального міграторного потоку і попереджає їхній вихід за його межі чи рекурсію *(K. Sawamoto та співавт., 2006)*. Нещодавно для нейробластів ростального міграторного потоку плода людини було повідомлено про роль Robo-1 у реалізації Slit2-залежного репелентного сигналу *(H. Guerrero-Cazares та співавт., 2017)*. Можливо, саме війковий рух ~LCS~ обумовлює латералізацію мозкових функцій, порушення якої характерне для ряду психопатологічних станів *(шизофренія, біполярні розлади, розлади спектра аутизму, дизлексії);* про це свідчить спектр генетичних причин циліопатій — Disc1 *(disrupted in schizophrenia 1),* PCM-1 *(pericentriolar material 1),* PCNT *(pericentrin),* AHI1 *(Abelson helper integration site 1),* TSC1 *(hamartin, tuberous sclerosis 1),* DCDC2 *(doublecortin domain containing 2),* DYX1C1 *(dyslexia susceptibility 1 candidate gene 1 protein; оглянуто A. Trulioff та співавт., 2017),* серед яких, імовірно, найвідомішою є асоційована з шизофренією мутація гена Disc1 *(https://en.wikipedia.org/wiki/DISC1)*.

[5] Йдеться про існування між дочірніми клітинами так званого *"міжклітинного моста" ("intercellular bridge"),* який визначає подальшу долю і потентний статус дочірніх клітин *(наприклад, чи тригеруватиметься у них каскад диференціювання);* існування цієї структури регулюється сигнальним каскадом *"RGS3 (regulator of G protein signaling) — ефрин-B"* у взаємодії з мітотичним кінезином *(KIF20A/MKLP2; A. Geng та співавт., 2018)*.

[6] У субгранулярній зоні зубчастої звивини *(якщо у дорослої людини нейроногенез тут узагалі має місце — див. том II, с. 26)* наявні окремі попередники нейронів і гліоцитів *(L. Clarke, D. van der Kooy, 2011),* а також, можливо, повноцінні НСК *(див. том II, с. 25-27)* і ця клітинна популяція розташована досить близько до бічного шлуночка, хоча й сепарована від нього власне нейронним і поверхневим шарами зубчастої звивини.

[7] Йдеться про плюрипотентні ембріональні стовбурові клітини, наприклад, отримувані з внутрішньої маси бластоцисти *(https://en.wikipedia.org/wiki/Embryonic_stem_cell)*.

[8] Кістковомозкового чи пуповинного походження.

[9] Наприклад, на тлі фіброміалгії чи ревматоїдного артриту. На тлі ревматоїдного артриту у ~LCS~ виявляють зміни концентрації прозапальних факторів, а також контактин-1 *(CNTN1),* γ-ланцюги фібриногену, гемопексин *(hemopexin),* CADM3 *(cell adhesion molecule 3),* α-1B-глікопротеїн *(A1BG),* фактор комплементу B, β_2-мікроглобулін *(J. Estelius та співавт., 2019)*. Роль ~LCS~ у формуванні клінічної картини раннього і віддаленого періодів ХСМТ, у патогенезі хронічного больового синдрому, синдрому спастичності і синдрому вегетативної дисфункції при цьому виді травми ще не з'ясовано.

[10] До цього класу позаклітинних мембранних елементів відносять апоптотичні тільця, мікровезикули й екзосоми *(S. E. L. Andaloussi та співавт., 2013; H. Kawahara, R. Hanayama, 2018)*.

[11] A. M. Zagrean та співавт., 2018; S. Bruno та співавт., 2019; S. Gurunathan та співавт., 2019; P. D. Stahl, G. Raposo, 2019; J. Saint-Pol та співавт., 2020.

[12] Щонайменше мітохондріального походження *(A. Picca та співавт., 2019),* а також мітохондріального і хромосомного походження при утворенні з пухлинних клітин *(J. Cai та співавт., 2016; Y. Kawamura та співавт., 2017; A. Németh та співавт., 2017; M. R. Fernando та співавт., 2017; M. Varela-Eirin та співавт., 2017 [твердження про наявність механізму транспорту ДНК у позаклітинних везикулах]).* Попри це, D. K. Jeppesen та співавтори *(2019)* виявили, що малі позаклітинні везикули, у тому числі екзосоми, не можуть вважатися переносниками ДНК.

[13] *https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid#Contents (25.06.2020 р.)*.

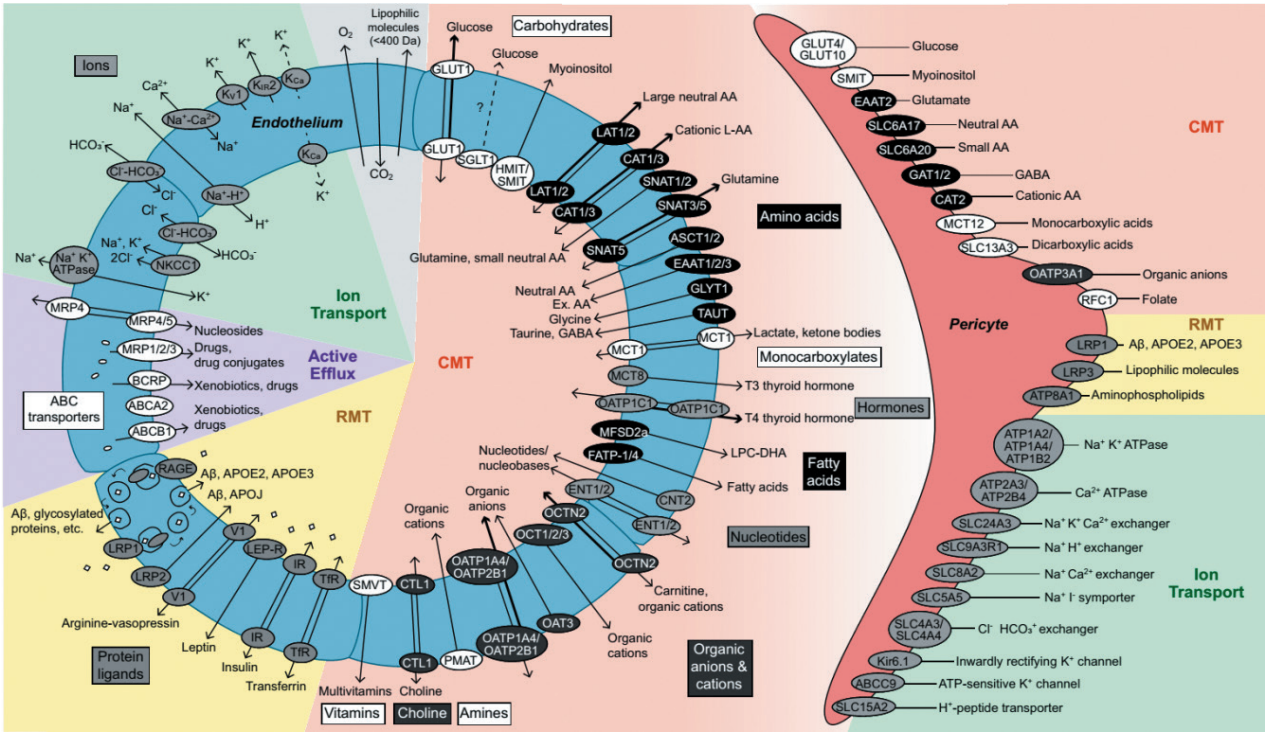


Рис. 113. Транспортні системи гематоенцефалічного бар'єра. Вибране. M. D. Sweeney та співавтори (2019)

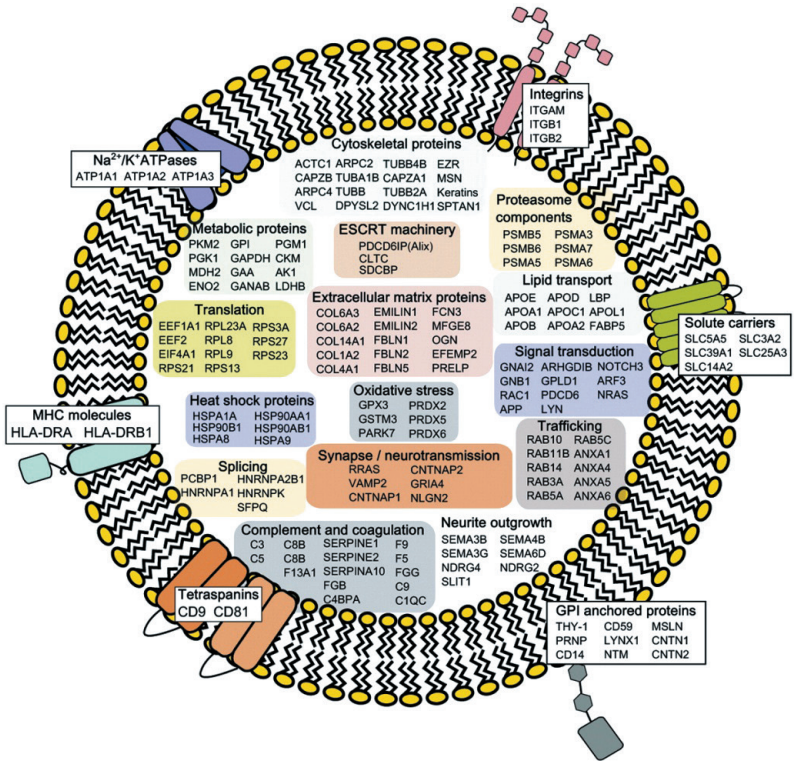


Рис. 114. Протеом позаклітинних везикул[1] ~LCS~. Схема D. Chiasserini та співавторів *(2014)*

[1] *"Extracellular vesicles."*

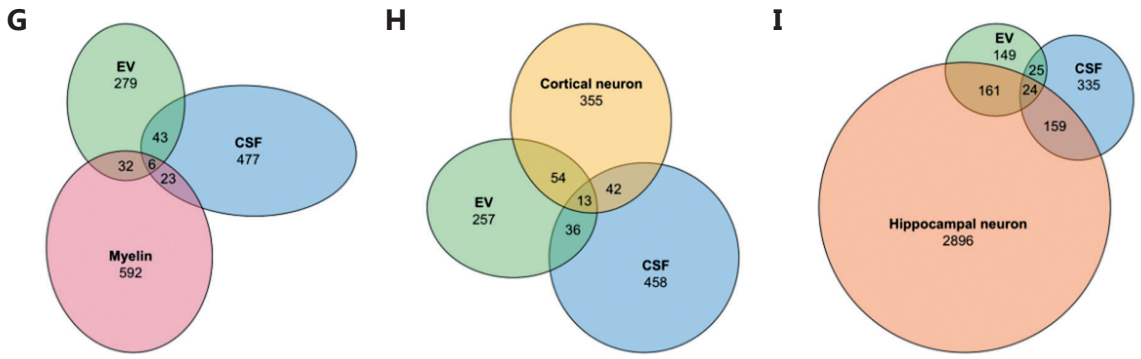


Рис. 115. Перекриття протеомів ~LCS~ *(CSF — cerebrospinal fluid)*, позаклітинних везикул *(EV — extracellular vesicle)*, білкової фракції мієліну, лобових кіркових нейронів чи гіпокампальних нейронів. A. G. Thompson та співавт., 2018. Цифрами позначено кількість ідентифікованих у дослідженні видів білків. Увесь первинний матеріал — людський

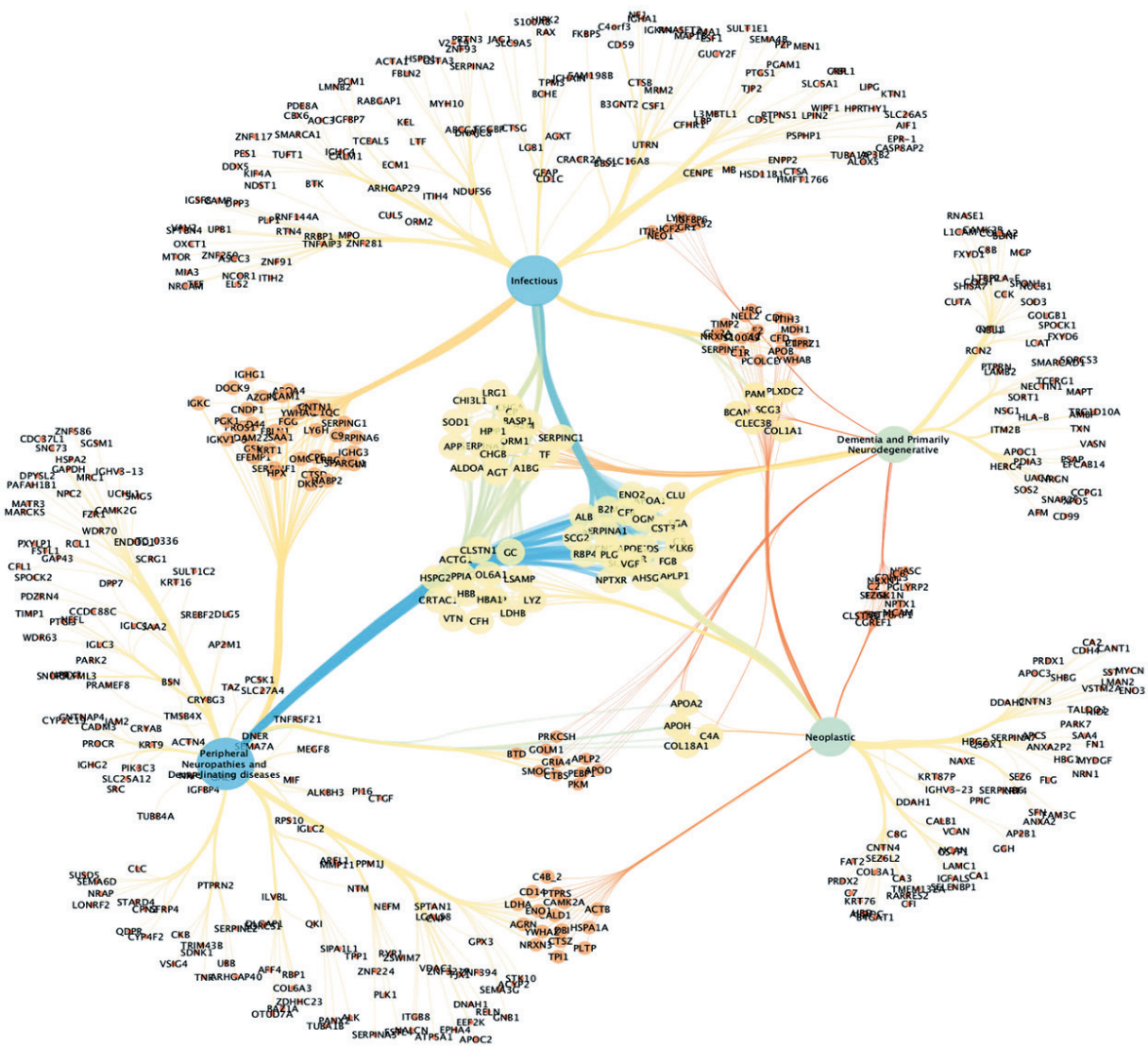


Рис. 116. Протеом ~LCS~ при різноманітній патології. Графологічна схема P. Bastos та співавторів *(2017)*

яке чекає відповіді. Беручи до уваги технічні труднощі[1], на даний час відомо, що цитофлуориметрична медіана загальної кількості лейкоцитів у ~LCS~ складає 0,01–1 × 10^6 од/л; перелік включає *(у порядку зменшення кількості)* лімфоцити[2], моноцити, гранулоцити, дендритні клітини[3] *(оглянуто M. T. de Graaf та співавт., 2011)*. Тим не менш, уже зараз відомо, що у ~LCS~ недоношених дітей з постгеморагічною гідроцефалією[4] виявляли *(R. C. Krueger та співавт., 2006)* клітини, котрі володіли ознаками нейрогенних прогеніторів[5] або експресували мРНК ряду маркерних для клітин мозку протеїнів[6]. *M. Marotta* та співавтори *(2017)* повідомляють про ідентифікацію НСК у ~LCS~ плодів 20–26 тиж. гестації зі спінальним мієломенінгоцеле[7]. Клітинні деривати отриманого рідинного матеріалу формували типові нейрогенні культури, експресували маркери нейрогенних прогеніторів *(TBR2, CD15, SOX2)* і за відповідних умов диференціювалися у типових для НСК напрямках[8]. Загалом, можна констатувати, що чутливість сучасних методів ідентифікації не дозволяє відповісти на питання щодо наявності стовбурових клітин у ~LCS~ здорової людини; можливо, суттєвого прогресу в цьому питанні вдасться досягти із залученням мікрочіпової цитометрії *(M. W. Hümmert та співавт., 2018; Y. Lee та співавт., 2018)*. У ширшому сенсі, попри констатацію ролі ~LCS~ у формуванні різноманітної патології мозку, змін її складу при ураженнях ЦНС, на даний час пошук прогностично спроможних молекулярних корелятів[9] форми і тяжкості того чи іншого захворювання, отримуваних при аналізі складу ~LCS~, усе ще триває *(M. Yousefifard та співавт., 2019 b)*.

чи тонуть мізки у воді і чому це не смішно

Однією з найголовніших і, на наш погляд, дивовижно вдало інструментованих функцій ~LCS~ є убезпечення мозку від самостиснення шляхом зменшення сили його дії на основу черепа. Завдяки цьому уможливилось розміщення кори головного мозку — вкрай чутливої до перфузії кров'ю — також і на основній, базальній його поверхні. Як наслідок — максималізується площа кори за певних об'ємних і масових показників мозку.

Здійснення такого інженерного рішення пов'язане з використанням сили Архімеда: стан мозку у ~LCS~ відносно черепа близький до флотування, плавання, або *"буювання"*[10] з усіма важливими статичними наслідками. Продемонструємо це, спираючись на прості фізико-хімічні характеристики головного мозку дорослої людини[11].

На поверхні Землі сила Архімеда, що діє на мозок, об'ємом V, занурений у ~LCS~, становить:

$\mathbf{F_A = \rho_{\sim LCS\sim} gV}$, де g — прискорення вільного падіння на поверхні Землі, $\rho_{\sim LCS\sim}$ — густина ~LCS~.

---

[1] Йдеться про швидке зменшення кількості клітин із часом після забору ~LCS~, можливість гематогенної контамінації під час забору тощо *(M. T. de Graaf та співавт., 2011)*.

[2] $CD4^+$- і $CD8^+$-Т-лімфоцити, природні кілерні Т-клітини *(natural killer T (NKT) cells),* природні кілери *(natural killer (NK) cells),* В-лімфоцити *(M. T. de Graaf та співавт., 2011)*.

[3] Мієлоїдні і плазмоцитоїдні.

[4] "*20 preterm infants at ~27 weeks estimated gestational age*", з яких 15 — з наявністю постгеморагічної гідроцефалії, 5 — без інтракраніальної патології *(група порівняння; R. C. Krueger та співавт., 2006)*.

[5] Експресія нестину й GFAP; формування колоній *in vitro*; ознаки непостійні, співпадіння експресії обох маркерів не абсолютне; у контрольних зразках проточну цитометрію здійснити не вдалося через низьку концентрацію клітин.

[6] НСК — нестин, PAX6, SOX2, EMX2, Notch; нейрональні маркери — нейрофіламент, doublecortin, нейроспецифічна енолаза; астроцитарні маркери — S100, GFAP; олігодендроцитарні маркери — *myelin proteolipid protein (DM20/PLP)*; маркер епендимоцитів і гліальних попередників — віментин; хондроїтинсульфатні протеоглікани тенасцин, фосфакан, декорин; лектикани — нейрокан, бревікан, версикан, агрекан; фактор росту TGF-β2.

[7] n = 6; 20–26 тиж. гестації; ~LCS~ забирали із порожнини кісти під час внутрішньоутробного видалення спинномозкової грижі.

[8] У нейрональному *(експресія βIII-тубуліну),* астроцитарному *(експресія GFAP)* та олігодендроцитарному *(експресія CNP — 2',3'-Cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase, й oligo-O1)*.

[9] Йдеться про біомаркери нормальних чи патологічних станів — *https://en.wikipedia.org/wiki/Biomarker.*

[10] Англ. *buoyancy* — плавучість, *buoy* — буй.

[11] Наводимо за: Блинков С. М., Глезер М. И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л.: Медицина; 1964, 472 с. *Табл. 102* — середня маса мозку за різними авторами коливається у межах 1269–1445 г *(чоловіки)* або 1170–1320 г *(жінки); Табл. 121:* середнє арифметичне значення маси мозку за И. Бухштаб *(1884)* — 1375,5 г *(чоловіки)* або 1226,2 г *(жінки),* середнє арифметичне значення об'єму всього мозку — 1329 $см^3$ *(чоловіки)* або 1185 $см^3$ *(жінки);* с. 9 узагальнена густина речовини мозку *("специфический вес мозга"; "удельный вес"; ймовірно, ідеться про мозок людини)* складає 1.036–1.037 г/$см^3$, тобто у міжнародній системі одиниць *(CI)* — 1037 кг/$м^3$, середнє арифметичне значення *(серед ряду існуючих даних різних авторів)* об'єму мозку чоловіка в цій же системі — 1.329 × 10^{-3} $м^3$; густина ~LCS~ — 1006–1007 кг/$м^3$ *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Спинномозговая_жидкость)*; прискорення вільного падіння на поверхні землі — 9.8 м/$с^2$.

Сила тяжіння, що діє на мозок, за аналогічних умов складатиме:

$F_G = mg = \rho_{мозк} gV$, де m — маса мозку, $\rho_{мозк}$ — усереднена густина речовини головного мозку людини.

Для результуючої сили дії мозку на основу черепа отримуємо:

$F = F_G — F_A = gV(\rho_{мозк} – \rho_{\sim LCS\sim}) = 9.8 \times 1.329 \times 10^{-3} \times (1037 – 1007)$ кг × м/с² ≈ 391×10^{-3} Н, або 0,39 Н.

Причому за відсутності ~LCS~ сила дії мозку[1] на основу черепа складала б:

$F = F_G = 1.33 \times 9.8$ Н = 13 Н.

Отже, перебування мозку в середині черепа у ~LCS~ зменшує силу його механічної дії на основу черепа до 3 %[2]. Така сила еквівалентна силі дії тіла масою 40 г (!) на нерухому поверхню в умовах звичного для нас гравітаційного поля Землі.

Ось так.

ліквородинаміка

the battle

Протягом 2011–2017 рр. у науковій літературі мала місце інтенсивна дискусія між нігілістами[3] і прихильниками[4] *"класичної"* парадигми ліквородинаміки. Основні тези панівної концепції[5] наступні[6].

- 70–80 % ліквору продукується судинними сплетеннями, 20–30 % — епендимою шлуночкової системи[7]. Описано 6 актуальних молекулярних моделей черезклітинного *(трансцелюлярного)* і 3 моделі парацелюлярного *(міжклітинного) переносу води (H. H. Damkier та співавт., 2013)*. Епітеліоцити судинних сплетень експресують різноманітні йонні переносники, що беруть участь у процесі секреції ліквору; значну роль у перенесенні води відіграють аквапорини. Загалом, у товщі судинного сплетення фенестровані капіляри під дією трансмурального тиску випускають[8] плазму, елементи котрої в енергозатратний спосіб продукуються хороїдальним епітелієм у порожнину шлуночків; цей процес, через метаболічну спряженість його другої складової, слабко залежить від тиску ~LCS~.
- Магістральний напрямок руху ~LCS~[9] бачиться таким: від бічних шлуночків через отвори Монро у третій шлуночок, далі, водогоном мозку[10] — у четвертий шлуночок, з якого більша частина ~LCS~ через отвори Люшка і Мажанді потрапляє у велику цистерну[11]. Міноритарна частина ліквору потрапляє у канал

---

[1] Беремо середню у популяції масу мозку чоловіка; див. попередню виноску.

[2] Від сили його дії за звичайного, безрідинного позиціювання на основі черепа.

[3] Хорвати D. Oreškovic та співавт., 2011, 2015, 2016, 2017 a, b, а також італійці G. Mantovani та співавт., 2018.

[4] H. H. Damkier та співавт., 2013, 2016; R. Spector та співавт., 2015.

[5] D. Oreskovic та співавтори *(2017 a)* називають її *"ґіпотезою Weed-Dandy-Cushing."*

[6] Підсумовано у: D. Oreskovic і M. Klarica, 2011; H. H. Damkier та співавт., 2013; R. Spector та співавт., 2015, 2016 a, 2016 b, 2017.

[7] Таке співвідношення лише певною мірою сприяє інтерпретації факту катастрофічно низького значення площі ендотелію судинних сплетень мозку порівняно з загальною площею гематоенцефалічного бар'єра. Стосовно цього очевидного факту H. H. Damkier та співавтори *(2013)* зазначають наступне: *"Most recent estimates indicate that 80 % of the CSF is secreted by the choroid plexuses, with the remaining 20 % coming from the interstitial fluid of the brain which is generated by the blood-brain barrier (BBB) (262). In humans, the reported surface area of the BBB is 20 m² (19), while the surface area estimate of the choroid plexus is only 0.021 m²,or 0.1 % of the BBB (77). In rats, however, the best estimate of luminal surface area is 75 cm² (157), with a brain capillaries surface area of 155 cm²,or only twice the area of the choroid plexus. One reason for the discrepancy between the estimates is the possible underestimation of the surface area in the human CPE. The calculations did not take into account the surface extension of the luminal microvilli in CPE. However, even with a maximal 50-fold surface extension by microvilli, there is still ample space for other explanations of the discrepancy. Another reason for the discrepancy could be that a much larger relative BBB surface area is required in the much more complex human brain. In any case, the secretory capacity of the choroid plexus per surface area is far greater than for the BBB, and this may well be a main reason the large contribution to CSF secretion by the CPE."*

[8] *"Ультрафільтрують."*

[9] Або чистий, *"підсумковий"* потік *("net flow")* у новітній концепції розуміння руху ~LCS~ у шлуночковій системі як пульсового, маятникового й пертурбативного процесу *("to-and-fro movements"; D. Oreskovic і M. Klarica, 2011; див. далі)*.

[10] Сільвіїв водогін.

[11] *Cisterna magna s. cisterna cerebello-medullaris posterior*.

спинного мозку[1]. Причому на рівні каналу хребта виявляють два напрямки руху ліквору: у вентральній частині субарахноїдального простору — каудальний, у бічній — ростральний[2].

- Пульсація ~LCS~ є наслідком, передусім, фазного наповнення капілярів судинних сплетень, тобто асоційованими з серцевим циклом змінами перфузійного тиску крові і трансмурального тиску на рівні капілярів.
- Всмоктування ~LCS~ відбувається в основному у павутинних[3] грануляціях — ворсинчастих кущових випинаннях арахноїдальної оболони у порожнину верхньої сагітальної пазухи. У цих грануляціях ~LCS~ всмоктується завдяки градієнту тиску: вважають, що тиск ~LCS~ більший, аніж тиск крові у пазусі. Існує кілька міноритарних шляхів відведення ~LCS~ із субарахноїдального простору[4], у тому числі пері- чи параваскулярними шляхами, періневральними частинами ТМО та арахноїдальної оболони черепних і спинномозкових нервів, лімфатичними колекторами шиї *(див. далі)*.
- Таким чином, наявний об'єм ліквору є результатом балансу між активною його продукцією *(в основному судинними сплетеннями й епендимою)* і пасивною резорбцією *(в основному — павутинними грануляціями)*.
- Причина виникнення оклюзійної гідроцефалії — перешкоджання відведення ~LCS~ від ділянки її преферентної продукції.

D. Oreškovic та співавтори *(2011, 2015, 2016, 2017 a, b)* наводять широку палітру клінічних та експериментальних даних, отриманих протягом останнього століття, котрі торпедують наведену класичну схему й дозволяють сформулювати альтернативну концепцію ліквородинаміки[5]. У тезовому викладі вона має наступний вигляд.

- Продукція ~LCS~ залежить від тиску у підпавутинному просторі і може здійснюватися тією чи іншою мірою всіма елементами його стінок[6].
- ~LCS~ всмоктується стінками шлуночків, центрального каналу спинного мозку і, ймовірно, власне судинними сплетеннями, а також шляхами, котрі зумовлюють швидке її потрапляння у регіонарні лімфатичні колектори тіла *(див. далі)*.
- Явище ліворотоку — ілюзорне; ~LCS~ продукується і всмоктується у співпорівнюваних об'ємах усіма частинами мозку[7]. Лікворопродукція і ліквороадсорбція розглядається у контексті балансу між фізико-хімічними *(передусім осмотичними)* й гідростатичними властивостями капілярної плазми, міжклітинної[8]

---

[1] D. Oreskovic і M. Klarica, 2011, з посиланням на G. Di Chiro, 1966.

[2] "*A pulsatile to-and-fro flow with a caudal-directed net flow in the ventral and a cranial-directed net flow in the lateral cervical SAS has been reported within the spinal SAS ... it is assumed that CSF circulates through the spinal SAS, but probably with reduced intensity*" *(D. Oreskovic і M. Klarica, 2011)*.

[3] Синоніми — арахноїдальних, пахіонових.

[4] Оглянуто у: D. Oreskovic, Klarica, 2011; T. Brinker та співавт, 2014. Наприклад, D. Oreskovic і M. Klarica *(2011)* пишуть*: "In addition, there is a large amount of literature which suggests that a significant amount of the absorption of CSF occurs from the subarachnoid space to the lymphatic system (Bradbury, 1981; Brierly and Field, 1948; Dandy, 1929; Johnston et al., 2005, 2004; Koh et al., 2005, 2006; Weed, 1914). Also, despite some other proposed places (choroid plexuses, brain tissue, etc.; see later), in physiological conditions the dural sinuses are still the main place of CSF absorption. However, all the proposed sites of this process do not affect the general concept of the classical CSF hypothesis." H. H. Damkier ma співавтори (2013): "A small fraction of CSF may return to the blood system via the perineural sheets of cranial nerves to the cervical lymph nodes (50), and in certain pathological conditions with increased intracranial pressure, CSF can be forced into the extracellular space in the periventricular white matter through the ependymal barrier (298)*."

[5] У зв'язку з численними даними, котрі підважують класичну концепцію, автори пишуть: "*Based on everything that has been presented so far, we can only wonder: how is it possible to understand and explain the development of hydrocephalus in light of the classical hypothesis and elaborated results?*" *(D. Oreškovic ma M. Klarica, 2011)*.

[6] Цей висновок автори обґрунтовують також калькуляційно, демонструючи суттєву невідповідність об'єму й ваги судинних сплетень і показників лікворопродукції за їх участі: "*... the weight of the choroid plexuses in human beings is estimated to be between 2 and 3 g in total. It is truly amazing to think that an anatomical structure with that total mass can produce 500 ml CSF per day. It can be calculated that the volume of the blood which perfuses the choroid plexuses is approximately 4–5 ml/min/g of the plexus tissue. The choroid plexus is highly vascular, but nevertheless, this amount of blood still seems extraordinarily large.*" В іншому місці: "*... surface of the choroid plexus is about 5000 times smaller than the surface of cerebral capillaries (Crone, 1963; Raichle, 1983), this and all of the above suggests that the "'formation" and "absorption" of CSF mainly take place at the cerebral capillaries." (D. Oreškovic ma M. Klarica, 2011)*.

[7] "*By monitoring the behavior of different substances in the CSF of some patients, it was also concluded that CSF is formed everywhere and absorbed everywhere inside the CSF cavities (Di Chiro, 1964, 1966). Hakim et al. (1976) presented the brain as a submicroscopic sponge of viscoselastic material, provided by the venous capillaries, extracellular spaces, and other factors. Serving homeostatic functions in the central nervous system, the exchange of fluid and solute between the CSF and ISF of the brain plays important role in CSF movement." (D. Oreškovic ma M. Klarica, 2011)*. Додамо, що регіонарна специфіка продукції і всмоктування ~LCS~, через різницю структури, васкуляризації, метаболічної активності різних частин мозку, все ж повинна мати місце.

[8] Інтерстиційної.

рідини мозку і його оболон та вмістом шлуночкової системи. Засоби транспорту води у цій схемі — везикулярні й трансмембранні.

- У формуванні оклюзійної гідроцефалії першочергове значення має не факт вимкнення анатомічного сполучення між тією чи іншою частиною шлуночкової системи, а невповні зрозумілі зміни регіонарного балансу продукції та всмоктування ~LCS~ по різні боки від оклюданта[1].

У цій дискусії, мабуть, найбільш живописним аргументом є, фактично, казуальний характер першоспостережень, що тригерували формування *"класичної"* концепції. Так, D. Oreškovic та M. Klarica *(2011),* посилаючись на першоджерело — роботу W. E. Dandy *(1919)*[2], випинають ось таку, прямо-таки анекдотичну обставину: теза щодо визначальної ролі *plexus choroideus* у продукції ~LCS~ ґрунтується на експериментальному спостереженні Волтера Едварда Денді, здійсненому на тлі однобічної екстирпації судинного сплетення бічного шлуночка й обтурації обох отворів Монро у однієї (!) експериментальної тварини[3].

---

[1] Автори цитують ряд робіт, котрі спростовують уявлення щодо визначальної ролі стенозування шляхів ліквороводу у генезі оклюзійної гідроцефалії і підсумовують: *"Now, when it is shown that in many cases the stenosis of the aqueduct is not the cause of hydrocephalus, but rather a consequence, and that hydrocephalus could develop without the obstruction, let us return again to the analysis of the experimental models of hydrocephalus." (D. Oreškovic ma M. Klarica, 2011).* Однак, підважуючи усталене уявлення про механізми ефективності ліквороруйнуючих втручань при оклюзійній гідроцефалії, вони не пропонують жодної альтернативи, схиляючись до припущень щодо впливу оклюзуючого процесу не на відтікання ~LCS~, а на баланс між його локальною продукцією та всмоктуванням, можливо, через зміни регіонарної гемоперфузії ушкоджених ділянок мозку й у зв'язку з цим — локальне збільшення осмотичності ліквору *(див. D. Orešković та співавт., 2017).* В основі такої інтерпретації автори бачать у тому числі й прозапальні механізми, які можуть обумовлювати зміну складу й осмотичності продукованої локально ~LCS~, зміну осмотичності тканини мозку, регіонарну зміну гемоперфузії мозку тощо. D. Oreškovic та M. Klarica *(2011): "It is well known that pulsatile CSF movement in a cranio-caudal direction exists as a consequence of systolic–diastolic oscillations of cranial blood circulation through the vessels. Stenosis or the obstruction of CSF pathways, caused by different pathological processes, in which significant disruption of that physiological CSF to-and-fro movement has occurred, could lead to decreased blood perfusion and/or ischemia of a certain tissue region. These processes should subsequently result in damage to the brain parenchyma and an increase in the CSF space. This concept is very compatible with the new hypothesis of CSF dynamics (Bulat and Klarica, 2010; Orešković and Klarica, 2010) and offers possible explanations for the controversy regarding hydrocephalus development. It should be stressed that pathophysiological processes similar to those included in hydrocephalus etiology should exist in the rest of the body, anywhere that pathological accumulation of water/fluid is present."* При цьому автори визнають роль оклюзії лікворних шляхів як фактора посилення, увиразнення гідроцефалії, а не її виникнення: *"In our opinion, a blockade of the CSF pathways is the* ***important preferential factor which could accelerate the development of hydrocephalus and result in noticeable severity (виділено нами — В. М.)****. We assume that hydrocephalus develops over a prolonged period, and that it is a chronic rather than an acute process. It may change from chronic into its acute form under certain conditions (ventricular dilatation with high CSF pressure) due to the appearance of a transmantle pressure gradient. As was elaborated, a transmantle pressure gradient can develop only if two conditions coexist at the same time: completely blocked ventricular CSF pathways, and a pathological process which increases fluid volume inside isolated ventricles (see Section 6). In the situation in which pathological changes occur along with an interruption of CSF communication in front of the blockade (e.g. bleeding, infection, a tumor, a cysticercous cyst), this should lead to accelerated ventricular dilatation and the occurrence of an acute hydrocephalus phase." У G. Mantovani* та співавторів *(2018)* схожі думки мають такий вигляд: *"The recent experiments, on the one hand, allow refuting the classical hypothesis, while on the other hand, they constitute the basis for a new model of "CSF noncirculation." It would be more appropriate to talk about fuids movements, fuids exchanges among diferent intracranial compartments. Tese exchanges are represented by a dynamic equilibrium among parenchyma, interstitial space, SAS, vascular compartment, and ventricles (Fig. 4). Te hydrostatic and the osmotic forces seem to represent the main determinants of this dynamic equilibrium. In this perspective, the idea of the glymphatic has developed over the last years. However, recent evidences are discussing this hypothesis, in particular the role of glia and the transfer of solutes within the extracellular space [24]. If this model corresponds to what happens physiologically, several pathophysiological phenomena leading to pathological conditions must be reconsidered. We could hypothesize the following phenomena:* ***(i) Hydrocephalus is not an imbalance between CSF production and resorption, but an imbalance between IF (decreased) and ventricular fuid (increased), while benign intracranial hypertension is an opposite imbalance (increased IF and decreased ventricular fuid). (ii) Hydrocephalus caused by tumoral aqueduct obstruction could be due to an increased osmolarity. (III) Post-SAH hydrocephalus could be caused by an obstruction of IF and/or a hyperosmolar intraventricular/subarachnoid fuid."*** *(виділено нами — В. М.)*.

[2] Dandy, W. E., 1919. Experimental hydrocephalus. Ann. Surg. 70, 129–142.

[3] В якості експериментальної тварини використано собаку. Внаслідок втручання бічний шлуночок на боці екстирпації й обтурації колапсував, на протилежному боці *(лише обтурація)* — дилатував. У контексті альтернативної гіпотези можна було б пояснити отримані ефекти змінами регіонарного балансу продукції і всмоктування ліквору через різне хірургічне травмування тканини мозку у кожній з півкуль. D. Oreškovic та M. Klarica *(2011): "Let us return to Dandy (1919) and his historical experiment. At this point we will not discuss the scientific foundation of this experiment (which was performed on a single dog) nor the unsuccessful attempts of scientists to reproduce the experimental results (Hassin, 1924; Milhorat, 1969)."* І в іншому місці: *"After all of this, we must comment that it is strange that the results obtained from an experiment on a single dog were transferred to people, and were then used to create a treatment for hydrocephalus, which remained in clinical practice for so long."* Наводимо достатньо повний перелік робіт Денді, присвячених вивченню ліквородинаміки, котрі цитуються у переглянутих нами сучасних джерелах: *Dandy, W. E., Blackfan, K. D., 1914. Internal hydrocephalus: experimental, clinical and pathological study. Am. J. Dis. Child. 8, 406–482; Dandy, W. E., Blackfan, K.D., 1913. An experimental and clinical study of internal hydrocephalus. J. Am. Med. Assoc. 61, 2216–2217; Dandy, W. E., 1919. Experimental hydrocephalus. Ann. Surg. 70, 129–142; Dandy, W. E., 1918. Extirpation of the choroid plexus of the lateral ventricles in communicating hydrocephalus. Ann. Surg. 68, 659–697. Dandy, W. E., 1969. The Brain (A Classic Reprint). Harper and Row, New York, Evanston, London; Dandy, W. E., 1945. Diagnosis and treatment of structures of the aqueduct of Sylvius (causing hydrocephalus). Arch. Surg. 51, 1–14; Dandy, W.E., 1929. Where is cerebrospinal fluid absorbed? JAMA 92, 2012–2014.* Цитуються також і знакові роботи Г. Кушинга: *Cushing, H., 1914. Studies on the cerebrospinal fluid. J. Med. Res. 31, 1–19; H. Cushing, "The third circulation and its channels", The Lancet, vol. 2, pp. 851–857, 1925. T. Brinker ma співавтори (2014)* теж звертають увагу на означену особливість експерименту Денді: *"Interestingly, the experiments of Dandy were based upon observations from only a single dog [1]. Furthermore, the experiments could not be reproduced by others [15–17].",* посилаючись при цьому на роботу *T. H. Milhorat (1975, The third circulation revisited. J. Neurosurg. 1975, 42:628–645)*, а також на ряд робіт, що

Протягом усього періоду вивчення ліквородинаміки, окрім емпіричних даних, отриманих у клінічних чи експериментальних дослідженнях, суттєву вагу мали біофізичні моделі. Здебільшого вони ґрунтуються на актуальних даних щодо мікроструктури оболон, паренхіми, навколосудинних чи присудинних компартментів мозку *(див. далі);* існують і такі, що використовують усталені концепти нормальної фізіології, наприклад, поняття сили Старлінга *(J. Buishas та співавт., 2014; A. A. Linninger и соавт., 2017)*. І все ж, як буде продемонстровано згодом, вага моделюючого підходу у з'ясуванні істинності тієї чи іншої концепції ліквородинаміки вкрай обмежена.

мозковий Йордан і філософія

> У Книзі Псалмів є такі слова: *"Коли вийшов Ізраїль з Єгипту ... море побачило і розступилося, Йордан повернув назад. ... Чого ти, море, розступилося? І ти, Йордане, чого повернув назад?"* (Пс. 113:1–5[1]).
>
> Йордан — найвідоміша річка з фіксованою історіографічно[2] реверсивністю течії. Але не єдина[3]. Також, він з півночі на південь фактично лінійно поєднує три озерні ділянки — озеро Хула, Тиверіадське озеро[4] і Мертве море[5]. З Мертвого моря вода, скоріш за все, випаровується; можливо, якийсь її об'єм дренується ґрунтовими колекторами.
>
> У межах шлуночкової системи теж поєднано три басейни — бічні шлуночки, третій і четвертий шлуночок. І, що власне спонукає до таких поетичних аналогій, — ліквор має рекурсивний, маятникоподібний рух з повільним чистим переміщенням у напрямку від бічних шлуночків до четвертого, а далі — виходить *"назовні"*, у підпавутинний простір, де циркулює із завихреннями, прямо як водяна пара в атмосфері...

Скидається на те, що на сьогодні накопичено критичну масу даних, зокрема, результатів численних магнітно-резонансних досліджень напрямку й швидкості руху рідини у порожнині черепа[6], котрі спонукають до перегляду *"класичної"* концепції ліквороциркуляції *(оглянуто M. Matsumae та співавт., 2019[7])*. Загалом, визнається, що рухи ~LCS~ обумовлені її залежною від серцевих скорочень продукцією судинними сплетеннями, гемоперфузійною пульсацією речовини мозку, опосередкованими судинним компонентом зміщеннями й деформаціями мозку на тлі дихального ритму, а також у зв'язку з рухами тіла у гравітаційному полі Землі *(Ibid.)*. Частотний аналіз демонструє преферентний вплив дихального циклу порівняно з серцевим на макроскопічні кореляти руху *~LCS~ (Ibid.)*[8]. Загальна динаміка руху ~LCS~ — маятникоподібна, надто складна для тривіального математичного опису; ситуація ускладнюється тим, що об'єм ~LCS~ є результатом перманентного поповнення і дренування різними шляхами *(Ibid.)*.

Картина регіонарних особливостей ліквородинаміки така. У ділянках *"вузьких місць"* шлуночкової системи — отворів Монро і водогону мозку — рух ~LCS~ маятникоподібний, у бічних шлуночках — слабко коре-

---

заперечують результат Денді: *Hassin GB, Oldberg E, Tinsley M:Changes in the brain in plexectomized dogs with commentson the cerebrospinal fluid.Arch Neurol Psychiatry 1937,38:1224–1239; Oreskovic D, Klarica M, Vukic M:The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: a fact or an illusion? Neurosci Lett2002,327:103–106; Milhorat TH:Failure of choroid plexectomy as treatment for hydrocephalus. Surg Gynecol Obstet 1974, 139:505–508*.

[1] Див. також Іс. Нав. 3:11–17.

[2] Але не строго емпірично з точки зору гепарансульфат-протеоглікан.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_rivers_that_have_reversed_direction; http://www.geograf.com.ua/interesting-facts/338-chi-mozhut-richki-tekti-v-zvorotnomu-napryamku; http://vsereki.ru/interesnoe-o-rekax/reki-s-obratnym-techeniem.*

[4] Або *"море."*

[5] Насправді, тектонічне безстічне озеро; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Мертве_море.*

[6] Дифузійний тензорний аналіз *(diffusion tensor imaging analysis; T. Taoka та співавт., 2017),* візуалізація руху поверхні мозку *(T. Taoka та співавт., 2017),* метод подвійного дифузійного кодування коливного градієнта обертання *(double diffusion encoding oscillatory gradient spin technique; J. S. Nielsen та співавт., 2018);* мікроскопічна дифузійна візуалізація з ексцентричним подвійним дифузійним кодуванням EPI *(microscopic diffusional kurtosis imaging with symmetrized double diffusion encoding EPI; Y. Ji та співавт., 2019);* q-просторова візуалізація *(q-space imaging; M. D. King та співавт., 1994; V. Mohanty та співавт., 2018; M. E. Komlosh та співавт., 2019);* надшвидка МР-енцефалографія *(ultrafast magnetic resonance encephalography; V. Kiviniemi та співавт., 2016)*.

[7] "*The classical concepts of "CSF flow"* and *"CSF circulation" should be amended*" *(M. Matsumae та співавт., 2019)*.

[8] Підтверджується свіжими даними Z. Rajna та співавторів (2019). Див. також: N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: S. Dreha-Kulaczewski та співавт., 2015; R. Spector та співавт., 2015.

лює з рухом ~LCS~ у ділянці вентральної поверхні стовбура мозку; коливання об'єму епідуральних венозних колекторів верхньої частини шийного відділу хребта у такт з дихальним циклом обумовлює спрямований вгору рух ~LCS~ по вентральній поверхні стовбура *(Ibid.)*. У проксимальній частині сільвієвої щілини рух ~LCS~ слабне латерально; над конвекситальною поверхнею мозку швидкість руху ~LCS~ близька до нуля, у меншому масштабі — флюктує, сягає максимуму поблизу пульсуючих судин поверхні мозку *(Ibid.)*. Згідно з даними C. Nilsson та співавторів *(1992)*, у інтерпретації N. J. Abbott та співавторів *(2018)*[1], під час серцевої систоли у водогоні спостерігають рух ~LCS~ у задньому напрямку зі швидкістю 8 мм/с, під час діастоли — у зворотному напрямку зі швидкістю 5 мм/с; напрямок чистого переміщення ~LCS~ — каудальний.

Коли так, виникає питання стосовно доцільності існування системи шлуночків. Справді, якщо преферентність лікворопродукції й ліквородренажу, як і односпрямованість ліквоpотоку — ілюзорна, чому цей внутрішній об'єм нервової трубки не зникає як тимчасовий атрибут нейруляції? Думаємо, відповідь на це питання виходить за межі констатації строкатих функцій ліквору[2].

Можна було б припустити, що існування шлуночкової системи пов'язане зі збереженням протягом усього життя організму здатності оркеструвати нейрогенез поміж площинними компартментами нервової трубки[3]. Або вбачати доцільність з'єднання внутрішньої, гермінативної, і зовнішньої поверхні мозку одним середовищем у забезпеченні зворотного зв'язку між результатами нейроногенезу і його просторовим фокусом. Однак міноритарність нейроногенної активності у мозку ссавців і людини *(див. с. 26 цього тому)* позбавляє ваги такі інтерпретації.

Тому ми хотіли б звернути увагу на інше. Рідина у порожнині нервової трубки — є ділянкою первинного, подібного до бластоцельного[4] улаштування факторної взаємодії між клітинами двовимірної стінки, певною інженерною алюзією на засіб узгодження буття елементарних носіїв цілісних геномів у межах примітивних багатоклітинних форм живого. Очевидно, що такого роду взаємодії з системної точки зору є чи не найпростішими, оскільки суттєво обмежені у точності адресування. І тим не менш, найімовірніше, завдяки їм формуються засадничі риси функціональної топології організму[5]. Звідси припускаємо, що у межах ~LCS~ можуть реалізовуватися впливи саме на глибинні властивості функціональної топології мозку. Іншими словами, враховуючи, що такі взаємодії мали максимальне значення на ранніх етапах нейроонтогенезу, коли формувались кардинальні риси мозкової структурності, відтворення цього рівня міжклітинної комунікації у зрілому мозку[6] може виявитись інструментом драматичних змін його функціональної топології. З такої точки зору, приміром, кардинальні зміни актуального варіанта цієї топології на тлі творчого процесу можуть виявитися необхідною умовою суттєвої варіативності, а тому — інноваційності, тобто творчої результативності. Ясно, що новизна є визначальною умовою набагато ширшого класу психічних процесів[7].

* * *

Загалом, критично оцінюючи оглянуті емпіричні дані[8], можна стверджувати про існування підстав для оптимізації, а можливо, й радикальнішої модифікації панівної концепції ліквородинаміки. Іронія ситуації полягає в тому, що автори альтернативних концепцій, імовірно, не маючи змоги критично осмислити існуючий пласт наукової інформації, креслять вектор змін, тримаючи в руках не менш парадигмальні, ідеалізовані популярні концепти. Йдеться про так звану *"ґлімфатичну гіпотезу"*.

Усвідомлюючи життєву потребу будь-якої дисципліни у періодичній *"лапідаризації"* з популяризаційною і дидактичною метою у межах фазності парадигмально-революційного поступу науки *(Т. Кун)*, все ж мусимо констатувати, що один із засадничих навиків науковця — рефлекс критичного мислення — не повинен

[1] *"Early MRI studies by Nilsson et al. [129] observed pulsatile CSF fow through the cerebral aqueduct, and CSF velocity varied with cardiac cycle. During cardiac systole, CSF fowed approximately 8 mm/s toward the posterior brain (caudally), then gently back at 5 mm/s to the anterior brain (cranially) during cardiac diastole. Although the net direction of fow is toward the posterior brain, such pulsatility would act to mix CSF contents between ventricles and encourage the sink action of CSF (illustrative video can be seen at Wikimedia creative commons; [49])."*

[2] *"Кліренс" ("чистка")* речовини мозку, регуляція метаболізму і активності нейронів, рецепція метаболічних показників, імунні реляції тощо.

[3] Стінка нервової трубки — двовимірний простір, площина; упорядкування НСК у ній — площинне.

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Blastocoel.* Бластоцельна рідина містить елементи геному, транскриптому і протеому *(оглянуто A. Lal та співавт., 2020)*.

[5] Маємо на увазі топологію взаємодій усіх відомих на даний час елементів організму — загалом або під час виконання певної функції чи у певний доволі вузький період часу. Стосовно останнього — не вдаватимемось у квантово-механічні інтерпретації чи обмеження поняття *"миттєвість"*.

[6] ~LCS~ прямо чи в опосередкований спосіб охоплює й пронизує усю анатомічну повноту мозку.

[7] Новизна у сенсі змінності, пластичності є необхідною вимогою вдалого перебігу найрізноманітніших видів поведінкової і психічної активності, охоплює не лише когнітивні чи естетичні страти людської психіки.

[8] Див. D. Oreškovic та співавт., 2011, 2015, 2016 a, 2016 b, 2017.

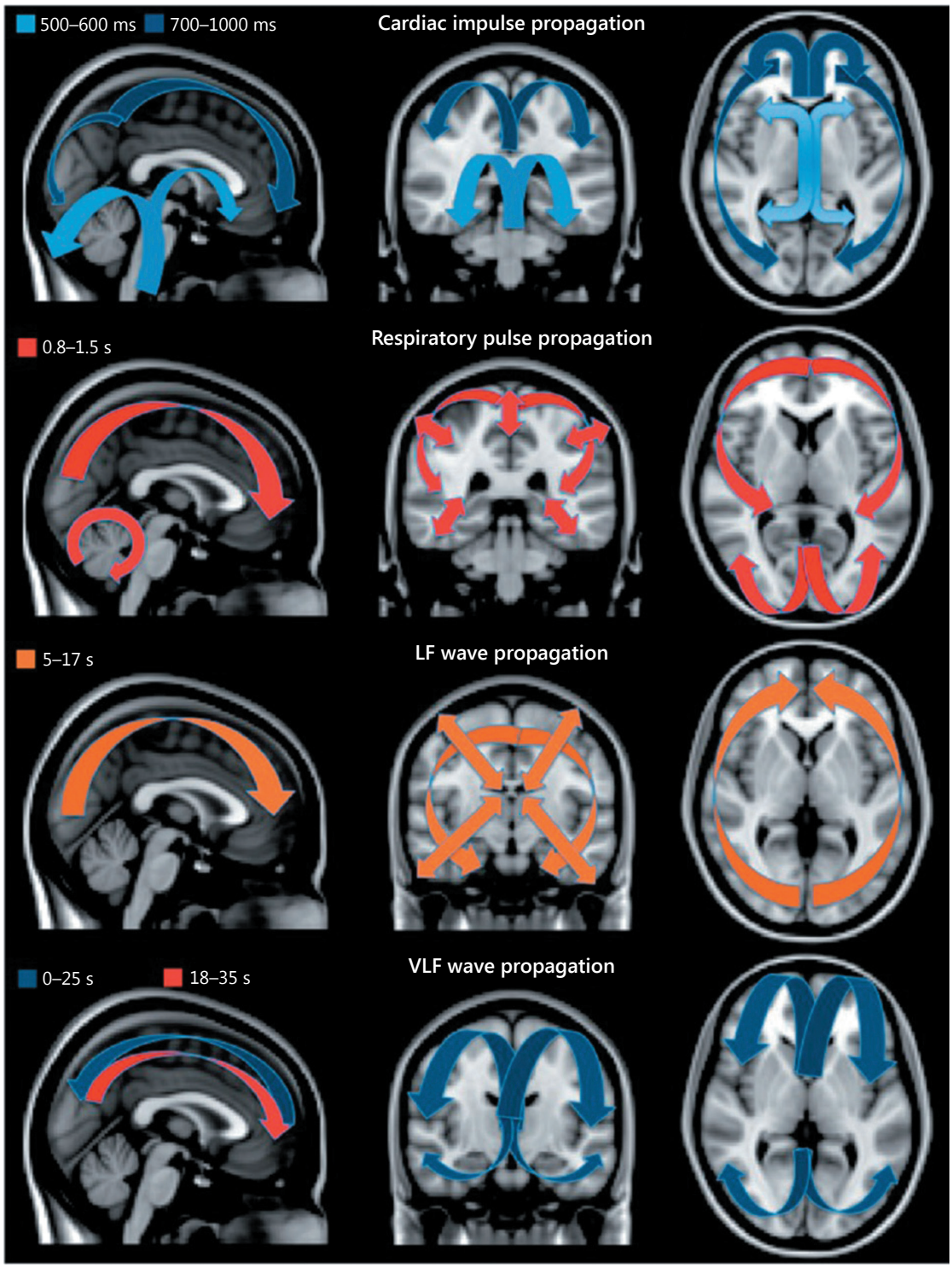


Рис. 117. Динаміка фазного переміщення ~LCS~ у різних часових вікнах. Зверху — у вікнах серцевого циклу, тобто 500–600 мс *(світло-сині стрілки)* і 700–1000 мс *(темно-сині стрілки)* від моменту реєстрації електрокардіографічного R-зубця, частота таких пульсацій ~LCS~ ~1 Гц. Другий ряд зверху — переміщення ~LCS~ у межах демонстративного часового вікна респіраторного циклу *(0.8–1.5 с, частота — ~0.3 Гц)*. Третій ряд — пульсаційні переміщення ~LCS~ у діапазоні низької частоти *(low frequencies, LF; 0.023–0.73 Гц, демонстративне часове вікно — 5–17 с)*. Четвертий ряд — пульсації ~LCS~ дуже низької частоти *(very low frequencies, VLF; 0.001–0.023 Гц)*, реєстровані у часових вікнах — 0–25 с *(темно-сині стрілки)* і 18–35 с *(червоні стрілки)*. V. Kiviniemi та співавтори *(2015)*

вимикатися за жодних обставин[1]. Цього важко вимагати з огляду на те, що наукова доброчесність, як і інші прояви особистісного світу людини, далека від раціональної інтерпретації, гарантованого навикання чи автоматичної відтворюваності; часто її елемент — критичне мислення — реалізується через учених з різною мірою акцепції етичних засад. І нам залишається лише сподіватися на час: накопичення досвіду певною мірою знеособлює і на великих відтинках навіть деідеологізує пізнання.

Саме такі рефлексії спричиняє огляд ситуації, що склалася навколо *"рідинної фізіології"* мозку. Втім, судіть самі.

рідка твердь, або лімфатична[2] *DURO*логія

> ...Протягом тривалого часу людство нічого не знало про лімфатичну систему. Потім дізналось про неї з характерною для ампіру надлишковістю: ентузіасти прозекторського цеху знайшли, точніше, витворили її там, де навряд чи можна було на той час побачити. Згодом ці пікантні подробиці мейнстрімної лімфології епохи ренесансу знаками умовчання випливли на загал, і в існування лімфатичної системи ТМО чи, тим більше, мозку продовжували вірити лише поодинокі *"митці"*. До середини минулого століття їх маргінальна спільнота ледь жевріла, однак вперто несла андеграундне знамено *"таємного знання"* під сорочкою. Такий стан справ тривав ще донедавна: невтаємничена більшість не вірила у внутрішньочерепну лімфу, спеціалісти — не виключали її існування, одинаки — були палко переконаними. А потім сталася рутинна, у сенсі — кунівська парадигмотроща, після котрої — невтаємнича більшість здобула палку віру, спеціалісти не виключають помилковість наново укладеного *symbolum fidei*, а одинаки — палко сумніваються.
>
> Таким є короткий виклад історії *"церебральної лімфології"*. Як бачимо, за останні кілька століть у ній встигло відгриміти кілька карколомів, і ми не можемо знати, який виверт чекає нас далі. І, певно, лише втомлені, з пошарпаним усіми цими революціями серцем фахівці отримали для себе відповіді на всі питання й усамітнились у нірвані порожньої *"повноти знань"*.

лімфатичні судини посеред ТМО

Триваюча на даний час хвиля зацікавлення темою **лімфеми**[3] ТМО, і заодно ЦНС, розпочалася з публікації результатів дослідження A. Louveau та співавторів *(2015)* і A. Aspelund та співавторів *(2015)*, котрі виявили вздовж пазух та магістральних судин ТМО миші і людини[4] нові судиноподібні структури. Ендотеліоцити цих утворень експресують характерні для лімфатичного ендотелію маркери[5], а також хемокін CCL21[6], не експресують CD45[7], на відміну від ендотеліоцитів кровоносних судин — дискретно[8] експресують клаудин-5[9] та васкулярний ендотеліальний кадгерин[10], не містять гладких міоцитів, на відміну від лімфатичних ендотеліоцитів іншої локалізації — не експресують інтегрин α9, порівняно з лімфатичним руслом діафрагми — складають

---

[1] Разом із *"рутинною"* правдивістю людини критичність є засадою наукової доброчесності.

[2] Обидва терміни виражають рідину: ліквор *(лат. liquor; https://en.wiktionary.org/wiki/liquor#Latin)* — рідина, лімфа *(лат. lympha, від давн. грецьк νύμφη — багатозначне слово, окрім іншого, означає весну, воду; https://en.wiktionary.org/wiki/lympha; https://en.wiktionary.org/wiki/νύμφη#Ancient_Greek)* — чиста, весняна вода, вологa.

[3] Так ми називатимемо організовану сукупність лімфатичних елементів певної розглядуваної частини організму.

[4] A. Louveau та співавтори *(2015): "We identified a potentially similar structure in human dura (Lyve-1⁺ podoplanin⁺ CD68⁻; Extended Data Fig. 4), but further studies will be necessary to fully assess and characterize the location and organization of meningeal lymphatic vessels in the human central nervous system."*

[5] LYVE-1 — lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, VEGFR3 — vascular endothelial growth factor receptor 3, PROX-1 — prospero homeobox 1, трансмембранний О-глікопротеїн подопланін *(podoplanin, PDPN, gp38, ідентифікується моноклональним антитілом D2–40), а також PECAM-1 (CD31) — platelet/endothelial cell adhesion molecule.*

[6] Chemokine *(C-C motif)* ligand 21.

[7] Protein tyrosine phosphatase, receptor type, C *(PTPRC)*.

[8] "*Exhibit a punctate expression pattern*" *(A. Louveau та співавт., 2015)*.

[9] Claudin-5.

[10] Vascular endothelial (VE)-cadherin.

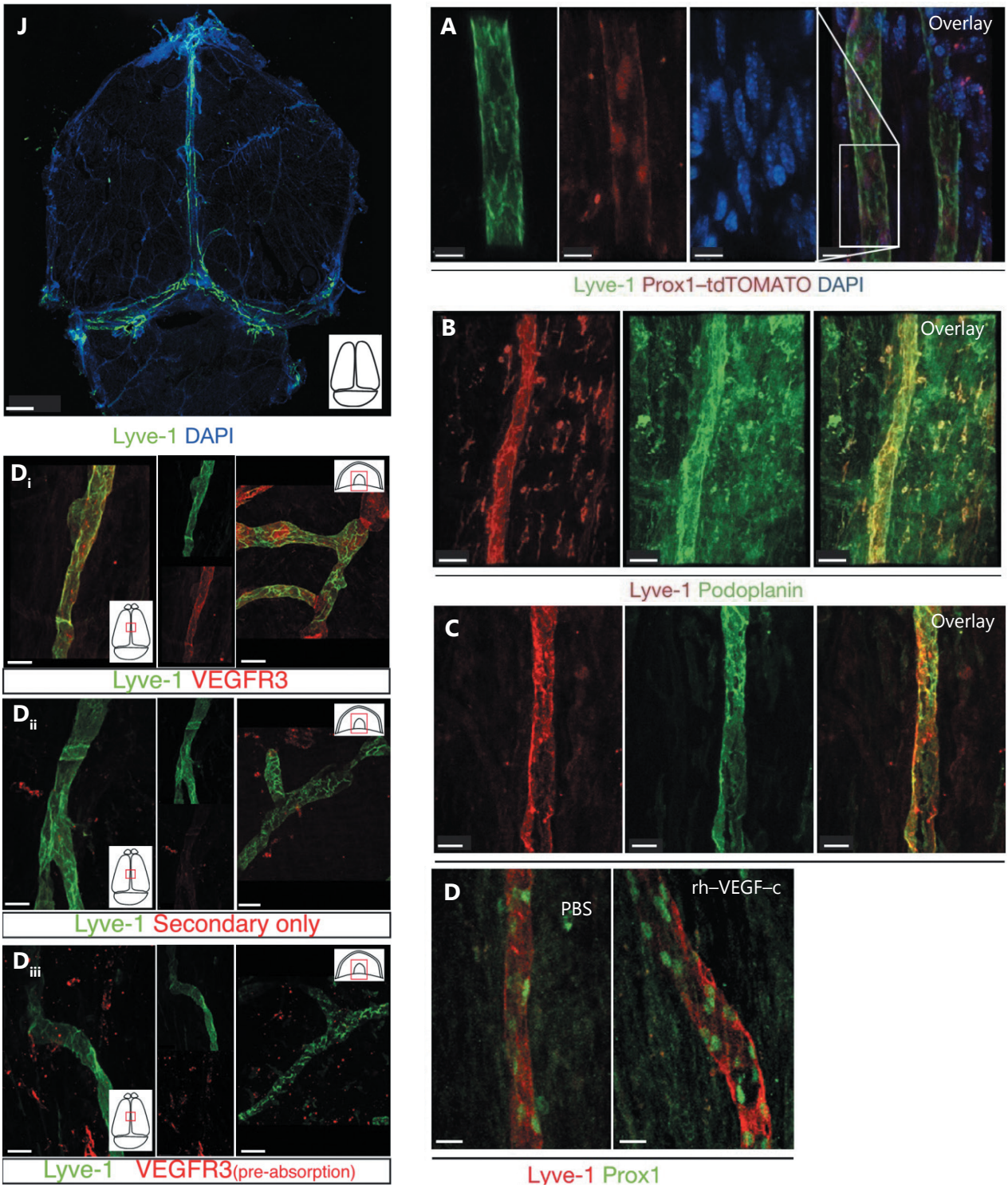


Рис. 118. Судинні утвори дорослої миші, які називають лімфатичними колекторами ТМО. Репродукції з праці A. Louveau та співавторів *(2015)*. Пояснення стосовно ідентифікаційної ролі зазначених імуногістохімічних маркерів — у тексті. Абревіатура, розшифрування котрої, скоріш за все, у тексті цитованої праці відсутнє, — PBS: найімовірніше, йдеться про натрій-фосфатний буфер *(phosphate buffered saline)*, який у деяких тварин з референтною метою вводили у великий потиличний отвір. Інша абревіатура, DAPI — 4′,6-diamidino-2-phenylindole — флюоресцентний барвник, котрий зв'язується з багатими на аденін – тимін ділянками ДНК, отже, використовується для візуалізації клітинних ядер

менш розвинену мережу[1]. На ультраструктурному рівні виявлені капіляри демонструють типові характеристики лімфатичних — несуцільну базальну мембрану, оточену якірними філаментами. За припущеннями авторів, такі квазілімфатичні судини ТМО пов'язані з системою лімфовідтоку орбіти[2] і можуть дренувати рідинну фракцію з порожнини черепа та імуноцити ~LCS~ у глибокі шийні лімфатичні вузли.

У цьому місці ми пропонуємо читачам зупинитися і перемкнути увагу з потоку щільного наукового тексту на простіші, белетристичні речі — з'ясування винятковості озвучених у роботі тверджень з історичної точки зору.

про історичну пам'ять

Передовсім, звернімо увагу на виправлення *(corrigendum)*, додане згодом, у якому A. Louveau та співавтори *(2015 b)*, як їм здається, освітлюють історичний вимір з'ясування і вивчення лімфатичної мережі ТМО[3]. За їхньою версією, першим повідомленням щодо лімфатичних судин ТМО основи черепа була робота M. Földi та співавторів *(1966)*, за K. H. Andres та співавтори *(1987)* описали судини ТМО щура, які за ультраструктурними особливостями нагадували лімфатичні. Вага періодичного видання, котре опублікувало статтю, фундаментальність проблеми, яку торпедували автори власними результатами, за замовчуванням підняли ставки у цій ситуації до неймовірної висоти і вимагали надзусиль у роботі не лише авторського, а й редакційного колективу, рецензентів. У таких умовах убогість історичної розвідки з досліджуваного питання, плутання авторів у елементарних знаннях анатомії[4] було очевидним і легко усувним. Однак цього не сталося. Дуже швидко обидві опубліковані праці потрапили у фокус уваги наукової спільноти. І дискусія щодо їх значимості тригерувала, окрім іншого, з'ясування історичного пріоритету у виявленні лімфатичних структур ТМО. Швидко[5] виявилося, що спостереження такого характеру — численні, про що не без іронічного тону[6] повідомили É. Mezey та M. Palkovits *(2015)*. На їхню думку, історичний пріоритет у виявленні лімфеми ТМО належить G. Schwalbe *(1869);* ренесанс досліджень цього питання слід пов'язувати з роботою J. B. Brierley та E. J. Field *(1948)*, а продовження відбувалося за суттєвого вкладу угорських науковців — E. Csanda і M. Földi *(1968)*[7].

---

[1] "*Compared to the diaphragm, the meningeal lymphatic network covers less of the tissue and forms a less complex network composed of narrower vessels*" *(A. Louveau та співавт., 2015)*.

[2] "*... start from both eyes and track above the olfactory bulb before aligning adjacent to the sinuses ...*" *(A. Louveau та співавт., 2015)*.

[3] Ця *"історична довідка"* на тлі масиву інформації за темою має анекдотичний вигляд. Лише уявіть: у вільному доступі найдостойніших медико-біологічних баз даних існує не менше 50-ти англомовних робіт на тему лімфатичного дренажу ~LCS~ у ссавців *(див. далі)* і навіть численні тематичні огляди літератури безпосередньо з цього ж питання. Скидається на те, що ні автори роботи, ані рецензенти й редактори шанованого періодичного видання *(Nature)* не виконали хоча б побіжного огляду літератури за проблемою, якої торкнулася розглядувана публікація. Як таке можливо з точки зору класичної побудови наукового процесу *(огляд літературної і патентної ситуації навколо тієї чи іншої проблеми, визначення нез'ясованих аспектів, їх розробка тощо)* і отримання грантового фінансування *("This work was funded by "Fondation pour la Recherche Medicale" to A. L. and by The National Institutes of Health (R01AG034113 and R01NS061973) to J. K.")* — незрозуміло. Ситуація видається ще менш привабливою, з огляду на довжину списку можливих попередників у царині досліджень лімфатичної мережі ТМО, наведеного авторами: він містить 2 (!) роботи і поданий навздогін основній публікації у рубриці Corrigendum з таким поясненням: *"We would like to correct this Letter, which demonstrated the molecular characteristics and functional nature of lymphatics serving the central nervous system (CNS), by adding two reference citations,* ***of which we became aware after publication.****" (кричуща, з огляду на все вищезазначене, обставина виділена нами — В. М.). Спонукає ніяковіти й інший ляп видавничої команди провідного наукового журналу світу: з незрозумілих причин було проігноровано фактичне віднесення авторами ТМО до структур центральної нервової системи, причому саме у назві роботи: "Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels."* Пояснимо: автори вивчали лімфатичний апарат саме і тільки ТМО. На цю обставину швидко звернули увагу F. Bucchieri та співавтори *(2015): "In fact, dura mater is not a component of the neuraxis but covers, along with the other meningeal layers, both the brain and the spinal cord." Також на ній педалюють O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавтори (2018): "Following Mascagni's data, Aspelung et al. [21] and Louveau et al. [22] showed the lymphatic vessels lining the dural sinuses in the subarachnoid space but not in the brain tissues. In this aspect, it seems wrong to use the term "cerebral or brain lymphatics", as used in many related publications [7,20,22,28,63] because lymphatic system in the brain parenchyma is not identified yet."* У цьому сенсі цікава думка M. Matsumae та співавторів *(2016)*: "*However, because the dura mater arises to direct and guide the skull, some may consider it no wonder if the lymphatic system exists in the dura mater*."

[4] Йдеться про віднесення авторами ТМО до структур ЦНС, конкретніше — до структур головного мозку.

[5] Уже буквально за місяць в одному з наступних номерів *Nature* опубліковано допис *É. Mezey* та *M. Palkovits (2015):* статтю A. Louveau та співавторів *(2015)* знаходимо у номері журналу за 16 липня 2015 р., допис É. Mezey та M. Palkovits *(2015)* — у номері за 27 серпня 2015 р.

[6] Повідомлення носить назву "*Forgotten findings of brain lymphatics*" і закінчується таким пасажем: "*Perhaps old papers that are not available as online PDFs are easily overlooked in today's literature searches, depriving many of our scientific predecessors of the recognition they deserve*." Знову ж таки, правомірність віднесення описаної у цитованих публікаціях лімфеми до речовини мозку у конкретному, анатомічному сенсі — невиправдане.

[7] "*The first description of a lymphatic circulation in the head was soon forgotten (G. Schwalbe Z. Med. Wiss. 7, 465–467; 1869), as were other early landmark experiments (J. B. Brierley and E. J. Field J. Anat. 82, 153–166; 1948). These included half a dozen seminal contributions in the 1960s from a Hungarian group led by the late neurologist Endre Csanda and lymphologist Mihaly Földi. This group of researchers described the existence and significance of a lymphatic system in the central nervous system, stating that "in striking contrast to the textbook opinion, lymph drainage plays an*

То був лише початок. 11 вересня 2015 р. на останніх сторінках Journal of Anatomy вийшло коротке, проте містке і гостре повідомлення F. Bucchieri та співавторів *(2015)*, котрі на ясні очі і без того здивованої публіки витягнули ще більш карколомний факт: лімфатичні судини ТМО були описані ще... у далекому 18-му сторіччі відомим лімфологом *(хто б сумнівався)* Паоло Масканьї. Причому повідомили нас усіх про це, навівши фотовідбиток відповідного місця праці П. Масканьї *(P. Mascagni, 1787*[1]*)*. За версією F. Bucchieri та співавторів *(2015)*, ближчими до нас успішними дослідниками цієї теми були V. Lecco *(1953)* та J. Li і співавтори *(1996)*. Причому V. Lecco *(1953)*, знайшовши елементи лімфатичної системи лише у 4-х із 30-ти досліджених зразків ТМО людини, дійшов висновку про пристосувальний, а не конституційний характер таких утворів[2]. Численні праці угорської школи, на жаль, залишились поза увагою F. Bucchieri та співавторів *(2015)*.

Після такого стрімкого з'ясування у цілому дріб'язкових для сучасної публіки історичних питань, S. Da Mesquita та співавтори *(2018*[3]*)* у програмній оглядовій статті, уміщеній ювілейним журналом *Neuron* у рубриці найзначніших проблем нейронауки останніх 30-ти років, без тіні сумніву віддають історичний пріоритет у описанні лімфеми ТМО саме P. Mascagni *(1787)*. Пікантна деталь: автори коротко, щедрими мазками рисують *"тернистий"* шлях факту існування лімфатичних судин у ТМО ссавців до визнання критично налаштованим науковим загалом, не скуплячись, щоправда, на емоційні фарби й стигматизуючи *"науковий консерватизм"*[4], однак сором'язливо обходять увагою власну участь у такій *"історичній несправедливості"*: саме вони усього три роки тому, з незрозумілих причин, проігнорували спостереження *П. Масканьї*, чим

---

important part in fluid circulation of the brain." They identified "welldefined connections between the subarachnoid space and the cervical lymph system in the nasal cavity, in the orbita and in the region of the jugular foramen" (M. Földi et al. Angiologica 5, 250–262; 1968). ***Perhaps old papers that are not available as online PDFs are easily overlooked in today's literature searches, depriving many of our scientific predecessors of the recognition they deserve."*** *(É. Mezey, M. Palkovits, 2015; виділено нами. — В. М.).* Цитована праця J. B. Brierley та E. J. Field *(1948)*: Brierley JB, Field EJ: The connexions of the spinal sub-arachnoid space with the lymphatic system. J Anat 82: 153–166, 1948.

[1] Mascagni P *(ed.) (1787)* De lymphaticis profundis capitis et colli. Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia. Pars Prima Section VII, Art. VI. Siena: Pazzini Carli. Бібліографічний реквізит наводимо за F. Bucchieri та співавторами *(2015)*.

[2] *F. Bucchieri* та співавтори *(2015)*: "*... he concluded that these lymphatics probably developed in the dura mater of these subjects for functional reasons, independently of the age of the subjects*."

[3] Останнім автором, тобто, слід думати, керівником групи і в цій статті, і у статті A. Louveau та співавторів *(2015)* вказано J. Kipnis.

[4] "*The existence of lymphatic vessels in the brain meninges was first mentioned toward the end of the 18th century by Paolo Mascagni, an Italian physician known for his unparalleled anatomical knowledge (Bucchieri et al., 2015). Despite the exceptional anatomical precision of Mascagni's wax models of human body parts and organs (on display at the Josephinum Medical Museum in Vienna), his claim that lymphatic vessels are present in the brain meninges was discredited and evidentlyforgotten (Luki c et al., 2003). Almost two centuries later, another Italian scientist reported Mascagni's "discovery" of lymphatic vessels after inspecting samples of human dura (Lecco, 1953), and in the 1960s, Csanda and colleagues (Fo¨ldi et al., 1966) described the existence of a lymphatic connection between the CNS and the periphery that was actually involved in drainage of CNS molecules. Those works were also met with skepticism by their contemporaries. At the end of the last century, Jicheng Li and colleagues, using the more robust scientific technique of scanning electron microscopy, claimed discovery of meningeal lymphatic vessels, which they named cerebral meningeal stomata, and suggested to be part of the cerebral prelymphatic capillary system (Li et al., 1996). However, given the available methodology, they could not be certain whether the round to oval stomata, which were localized between the mesothelial cells of the cerebral meninges (Li et al., 1996), were in fact lymphatic vessels." (S. Da Mesquita та співавт., 2018 а, оглядова стаття).* Завершують цю ретроспекцію автори сучасним лібертаріанським рефреном: *"It thus took more than 200 years, and the eventual application of state-of-the-art techniques, for Mascagni's initial observations to be confirmed by a sufficiently detailed structural and functional characterization of meningeal lymphatic vessels (Louveau et al., 2015b).* ***This odyssey serves as a good example of the rejection of new paradigms by the contemporary community simply because they do not fit the prevailing dogma – which, in the present case, was based on the universally held conception of the CNS as an "immune-privileged" organ having no direct communication or interaction with the immune system, at least under healthy conditions. Parenthetically, this begs an intriguing question: how many other rejected discoveries are awaiting "rebirth"?"*** *(S. Da Mesquita та співавт., 2018 а; найбільш емоційно рельєфне місце виділене нами — В. М.).* Коментатори реактуалізації проблеми лімфатичного апарату ТМО огортають власне відношення до ситуації, що склалася, в опосередковано стигматизуючу лексику *(S. Da Mesquita та співавт., 2018 а): "This odyssey serves as a good example of the rejection of new paradigms by the contemporary community simply because they do not fit the* ***prevailing dogma*** *..." (виділено нами — В. М.).* Однак без значного рівня консерватизму неможливе накопичення якісного знання *(йдеться про "парадигмальний період" циклу наукового пізнання за Т. Куном; https://uk.wikipedia.org/wiki/Томас_Кун),* загострення пізнавального процесу. Зрештою, основа консерватизму, як і революціонізму, та сама — скептицизм, який є фундаментальною рушійною силою неупередженого наукового пізнання. Нарешті, спираючись на методологію історіографії науки *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Історія_науки; https://en.wikipedia.org/wiki/History_of_science),* підкреслимо, що встановлення пріоритету запропонованого вперше знання включає не лише з'ясування дати його першої документально фіксованої публічної вербалізації, а й ступінь її осмислення, усвідомлення її справжнього значення автором, а також науковий, світоглядний і соціально-політичний контекст *("...пріоритет тієї чи тієї наукової теорії аж ніяк не забезпечується автоматично її когнітивними перевагами, але залежить також від цілого ряду позанаукових факторів (психологічних, політичних, культурних тощо)..." — https://uk.wikipedia.org/wiki/Томас_Кун)* і, найголовніше, ступінь доказовості представлених даних, у тому числі на момент їх оприлюднення. Лише володіючи повним околом окреслених додаткових історичних свідчень, можна виносити судження щодо революційності відкриття й аргументованості скептицизму його опонентів. Напевне, почувши порив вітру інтелектуальної свободи, так соковито й розчуливо озвучений *S. Da Mesquita* та співавторами *(2018 а),* реактуалізацію питання лімфатичної системи ТМО підхопила спільнота *"остеопатичної медицини",* натякаючи, що предмет їхнього пізнавального зацікавлення відноситься до отих *"many other rejected discoveries are awaiting "rebirth"" (S. Da Mesquita та співавт., 2018 а).* Як наслідок, мала місце дискусія стосовно значимості сучасних уявлень про лімфему ТМО для обґрунтування певних видів остеопатичної практики *(C. Hoegerl, 2016; V. L. Heemstra, 2016; C. Hoegerl, 2016; H. H. King, 2015, 2018; див. також: K. Hitscherich та співавт., 2016)*.

долучилися до вкривання цього історичного факту пишною ковдрою забуття. Та не це головне. Важливо, що патетичні інвективи S. Da Mesquita й співавторів *(2018)* набувають демагогічних рис на тлі усієї повноти історичної картини дослідження лімфеми ТМО — густо публікованої, цікавої, почасти строкатої й парадоксальної.

як воно насправді було

До введення у науковий обіг історіографічних даних F. Bucchieri та співавторів *(2015)*, першість у виявленні факту дренування ~LCS~ у лімфатичні колектори шиї[1] традиційно надавали[2] G. Schwalbe *(1869)* і H. Quincke *(1872)*[3]. Чи не найчастіше цитована у тематичній літературі[4] монографія A. Key і G. Retzius[5] *(1875)*[6] містить, окрім іншого, результати власного дослідження шляхів поширення барвника[7], введеного у підпавутинний простір чи шлуночки[8]; зокрема, у ній вперше[9] серед доступної на даний час літератури, констатовано пряме з'єднання між шлуночковим і підпавутинним компартментами лікворного простору[10], вичерпно описано структуру павутинних зернистостей[11], продемонстровано можливість відтоку рідинного компонента ~LCS~ у внутрішньочерепні вени, позаочну[12] клітковину та шийні лімфатичні вузли[13].

---

[1] Шляхом реєстрації поширення барвника.

[2] L. Koh та співавт., 2005; Я. А. Хорошевская та співавт., 2008; І. Й. Каган та співавт., 2013; M. Matsumae та співавт., 2016.

[3] *"Первые сведения о том, что введенные в субарахноидальное пространство головного и спинного мозга красители обнаруживались в лимфатических узлах и сосудах, относятся ко второй половине XIX века: G. Schwalbe (1869) и H. Quincke (1872)." З огляду на фундаментальну історіографічну працю L. Koh та співавторів (2005), а також на менш ретельну в історіографічному вимірі роботу M. Matsumae та співавторів (2016), очевидно, що йдеться про Gustav Albert Schwalbe (1844–1916; https://en.wikipedia.org/wiki/Gustav_Schwalbe), який шляхом уведення берлінського синього у підпавутинний простір кроля і собаки виявляв барвник у шийних лімфатичних вузлах, що описано в його праці: Schwalbe G: Die Arachnoidalraum ein Lymphraum und sein Zusammenhang mit den Perichorioidalraum. Zbl med Wiss Zentralblatt fur die medizinischen Wissenschaften. 1869, 7: 465–467. Іншим згаданим автором є, безсумнівно, Heinrich Irenaeus Quincke (1842–1922; https://en.wikipedia.org/wiki/Heinrich_Quincke), котрий аналогічним чином показав показав поширення сульфіду ртуті у підверхньощелепні і шийні лімфатичні вузли собаки: Quincke H: Zur Physiologie der Cerebrospinalflussigkeit. Arch Anat Physiol 1872:153–177.* Обидва бібліографічні посилання наведено за L. Koh та співавторами *(2005)*.

[4] М. С. Спиров, 1939; L. Koh та співавт., 2005; І. Й. Каган та співавт., 2013; M. Matsumae та співавт., 2016 тощо.

[5] *Gustaf Retzius (1842–1919);* за життя не менше 11 разів номінувався на Нобелівську премію *(G. Grant, 2011);* чи не найвідоміший епонім на його честь — клітини Кахаля – Ретціуса. Існує ще ряд праць авторства A. Key і G. Retzius, у яких можуть міститися результати цих чи дотичних досліджень. Ось їхній перелік *(наводимо за: G. Grant, 1999):* Key A, Retzius G *(1870) Bidrag till kännedomen om hjärnoch ryggmärgshinnorna med särskildt afseende på de serösa rummen och lymfbanorna jämte deras förbindelser. Nord. Med. Arkiv, Band II, N:r 6; Key A, Retzius G (1870) Ytterligare några förutskickade meddelanden om de serösa rummen och lymfbanorna i nervsystemet. Nord. Med. Arkiv, Band II, N:r 13; Key A, Retzius G (1870) Om byggnaden av hjärnans mjuka hinna och araknoidalfransarna eller de s.k. pacchioniska granulationerna. Nord. Med. Arkiv, Band II, N:r 26; Key A, Retzius G (1874) Om hjärnventriklarnas öppna sammanhang med subaraknoidalrummen. Nord. Med. Arkiv,Band VI, N:r 5; Key A, Retzius G (1874) Till kännedom om araknoidalbalkarna. Nord. Med. Arkiv, Band VI, N:r 7.* І попри це, вважається, що Ретціус є одим із засновників так званого *"наукового расизму",* зокрема певною мірою долучився до глорифікації печально відомої лексеми *"нордичної раси" (Ghelichkhan, Pouya (2008). "Far och son Retzius — företrädare för en missbrukad vetenskap."* Läkartidningen. 105 *(21):* 1597–1598; *цит. за: https://en.wikipedia.org/wiki/Gustaf_Retzius).* Щоправда, серед мислителів і науковців, які в різний час доклались до становлення й розвою проблематики *"наукового расизму",* фігурують також К. Лінней, Дж. Блюменбах, Т. Джеферсон, А. Шопенгауер, Ч. Дарвін, Е. Геккель і багато інших *(https://en.wikipedia.org/wiki/Scientific_racism)*.

[6] Key A, Retzius G: *Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm, Norstedt & Söner, 1875*. Інше, повніше посилання: *Alex Key, Gustaf Retzius: Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegwebes. Stockholm: Norstedt and Soner; 1875, 1876; Vol.1; Vol.2 (https://hagstromerlibrary.ki.se/books/292)*. Праця присвячена анатомії центральної й периферичної нервової системи загалом.

[7] Згідно з даними L. Koh та співавторів *(2005),* у якості барвника використано Richardson's blue. Цей барвник, ймовірно, містить: *"1 % methylene blue and 1 % azure II in 1 % borax 1:1 (this stain should actually be called Mallory's methylene blue-azure II stain[9]" (J. L. Ubels ma співавт., 1982 з посиланням на Putt FA: Manual of Histopathological Technique. New York, 1972, John Wiley & Sons, Inc.).* Хоча M. Matsumae та співавтори *(2016)* у якості барвника, використаного A. Key і G. Retzius для верифікації факту дренування ліквору у лімфатичні структури, зазначають "*soluble Berlin blue*."

[8] Згідно з даними L. Koh та співавторів *(2005)* — людини, дані отримано, ймовірно, *post mortem*.

[9] На думку *M. Matsumae* та співавторів *(2016)*.

[10] Яке здійснюється через відомі зараз непарний отвір *Magendie* і парний отвір *Luschkae*.

[11] Англ. *granulationes arachnoideae — arachnoid granulations, arachnoid villi*. Причому, виходячи з рисунку A. Key та G. Retzius *(M. Matsumae та співавт., 2016, fig. 4)*, павутинні зернистості вони спостерігали не лише у порожнині верхнього сагітального синуса, а й у його латеральних лакунах.

[12] Позаочноямблукова, ретробульбарна.

[13] Останні з перерахованих спостережень, на думку *M. Matsumae* та співавторів *(2016),* є сумнівними через нефізіологічність умов уведення барвника, здійсненого під високим тиском — 60 мм рт. ст. *(за нормальних значень внутрішньочерепного тиску — 5–15 або 8–15 мм рт. ст.; https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid#Pressure; 30.06.2020)*.

М. С. Спіров *(1939)*[1] в якості першого спостереження лімфатичного апарату у товщі ТМО згадує роботу Ф. Д. фон Реклінґгаузена *(1862)*[2], де описано, зі слів автора, так звані *"сокові канальці"*, а також працю A. Key і G. Retzius *(1875)*[3]. Далі, подаючи відомі йому напрацювання початку минулого століття у досліджуваному питанні[4], автор цитує H. Rouviere *(1932)*[5], Л. Й. Смірнова *(1935)*[6], В. Йосифова *(1934)*[7], Радецького *(1917)*[8],

[1] Спиров М. Лимфатические структуры твердой оболочки головного мозга человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1939;XX(1):148–194.

[2] Причому цитує автора як "*Е. Н. Рекклингаузен (Recklinghausen, 1862)";* рік і назва цитованої праці співпадає з працею Ф. Д. фон Реклінґгаузена *"Die Lymphgefäße und ihre Beziehungen zum Bindegewebe [Лімфатичні судини і їх зв'язок зі сполучною тканиною] (1862)" (https://en.wikipedia.org/wiki/Friedrich_Daniel_von_Recklinghausen).* Згідно з М. С. Спіровим *(1939)*, Реклінхгаузен *"выявил импрегнацией во внутреннем слое твердой мозговой оболочки под мезотелием ее внутренней поверхности лимфатические сосуды и неправильную систему "соковых" канальцев и в наружном слое твердой оболочки — "соковые" канальцы, распределенные среди тонких венозных сплетений. "Соковые" канальцы расположены между коллагеновыми и эластическими волокнами твердой мозговой оболочки."*

[3] Стосовно повідомлення у фундаментальній праці A. Key і G. Retzius *(1875)* у контексті розглядуваної проблеми М. С. Спіров *(1939)* зазначає: *"В соединительнотканной строме твердой оболочки головного мозга, преимущественно в области верхнего сагиттального синуса, в его крыше и боковых стенках имеются выстланные эндотелием полости (лакуны), проходящие между соединительнотканными пучками твердой оболочки и представляющие систему ее абсорбирующих сосудов, сообщающихся с субдуральным пространством и лимфатической системой."* Примітно, що автор, цитуючи зазначену працю A. Key і G. Retzius *(1875),* у контексті формування уявлень щодо лімфатичного русла ТМО не наводить їхнього головного спостереження — поширення барвника у шийні лімфатичні вузли *(див. вище);* натомість наведений М. С. Спіровим *(1939)* опис вкритих ендотелієм парасагітальних утворів ТМО, асоційованих з верхнім сагітальним синусом, гранично близький до світлооптичної структури описаних А. А. Архиповичем *(1973)* венозних пазухоподібних мікроканалів ТМО, які автор підкреслено відносить саме до венозних, а не до лімфатичних структур *(див. том II, с. 337).* Тут і надалі цитуємо дисертацію А. А. Архиповича на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, написану і захищену у 1973 році: *"Микроваскуляризационная система твердой оболочки головного мозга человека (макро-микроскопическое исследование)"*, виконану на кафедрі нормальної анатомії Київського медичного інституту імені академіка О. О. Богомольця; наукові консультанти: проф. М. С. Спіров та проф. І. Є. Кефелі.

[4] Наводимо цю частину статті повністю: *"В твердой мозговой оболочке имеется наружный слой, содержащий крупные кровеносные сосуды, средний рыхлый слой с лимфатическими сосудами и внутренний слой с тонкими кровеносными сосудами и эндотелиальным покровом (мезотелием) (Мельников-Разведеников). ... Полости и лимфатические капилляры твердой мозговой оболочки находятся в связи со стороны ее внутренней поверхности с субдуральным или надарахноидальным пространством. Они продолжаются с другой стороны в лимфатические сосуды, начинающиеся на наружной поверхности твердой оболочки, и достигают соседних лимфатических узлов [Рувьер (Rouviere), 1932]. В веществе твердой мозговой оболочки вокруг артерий и вен располагаются перiваскулярные лимфатические пространства (Смирнов, 1935). В. Иосифов (1934) проследил проникновение инъицированных (саме у такому варіанті усюди далі по тексту — В.М.) в субдуральное пространство головного мозга масс в каналы твердой мозговой оболочки, имеющие характер лимфатических пространств сухожильного центра диафрагмы. Лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки, как полагает Иосифов, не связаны с лимфатическими узлами (! — В. М.). Радецкий (1917) инъицировал из подпаутинного пространства лимфатический сосуд твердой оболочки головного мозга, выходивший из полости черепа через овальное отверстие и вливавшийся в подчелюстной лимфатический узел. Иванов (3) выявил лимфатические лакуны твердой мозговой оболочки прижизненной импрегнацией ее азотнокислым серебром. Также Магнус (Magnus), Сысганов и Якоби (Jacobi), применяя метод введения в вещество твердой мозговой оболочки перекиси водорода, обнаружили в твердой оболочке межтканевые щели и связанные с ними лимфатические капилляры. Однако Саппей (Sappey) раньше и Ошкадеров (1936) в настоящее время отрицают существование лимфатических сосудов в твердой мозговой оболочке."*

[5] Anatomie des Lymphatiques de l'Homme. *[Masson et Cie: Paris, 1932. VIII, 489, 129 text figs]*. Частина бібліографічного реквізиту, подана у дужках, відтворена нами із доступних джерел у електронній мережі *(див., наприклад, https://www.worldcat.org/title/anatomie-des-lymphatiques-de-lhomme/oclc/423499008; https://www.biblio.com/book/anatomie-lymphatiques-lhomme-rouviere-h/d/520517686; 19.06.2021 р.).* На честь автора названо найбільш верхні з латеральної групи ретрофарингеальні лімфатичні вузли, розташовані ззовні на основі черепа — вузли Рув'є *(https://en.wikipedia.org/wiki/Henri_Rouvière)*. Ймовірно, саме про них ідеться в цьому місці праці М. С. Спірова.

[6] Найімовірніше, йдеться про відомого нейроморфолога і нейропатолога Смірнова Леоніда Йосиповича *(1889–1955),* сина канонізованого *(РПЦ, 2000 р.)* новомученика й сповідника віри настоятеля Собору Різдва Пресвятої Богородиці у м. Солігалич *(теперішній районний центр Костромської області РФ)* Йосипа Сергійовича Смірнова. Л. Й. Смірнов — випускник Костромської духовної семінарії *(1905),* згодом — фізико-математичного *(1910)* і медичного *(1915)* факультету Московського університету; ординатор Університетської клініки нервових хвороб. У подальшому — завідувач відділення нервових хвороб і прозектор Курської психіатричної лікарні *(1920–1925),* доцент Київського медичного інституту, завідувач гістопатологічної лабораторії клініки нервових хвороб Інституту удосконалення лікарів і прозектор психіатричної лікарні м. Києва *(1925–1932),* завідувач лабораторії спеціальної гістопатології і прозектури Української психоневрологічної академії й кафедри патологічної анатомії Харківського психоневрологічного інституту *(1932–1938).* Завідувач морфологічного сектора Центрального нейрохірургічного інституту *(1938–1955).* Доктор медичних наук *(без захисту дисертації, за клопотанням академіка Н. Н. Бурденка),* професор *(1940),* член-кореспондент АМН СРСР *(наведено за: https://xn--90aw5c.xn--c1avg/index.php/СМИРНОВ_Леонид_Иосифович; http://www.psychiatry.ua/books/history/paper07.htm; http://soligalich.prihod.ru/2015/03/08/v-a-dudin-nashi-zemlyaki-l-i-smirnov/).* Н. Н. Бурденко, характеризуючи Л. Й. Смірнова в контексті його обрання у члени-кореспонденти АМН СРСР, зазначав: *"У нас в Союзе нет равного ему специалиста по патологической анатомии, нет равного ему исследователя патологического процесса и за рубежом" (Л. Б. Лихтерман, 2017; https://snob.ru/profile/30043/print/120114).* За побутову дивакуватість і невимогливість *("в одной авоське он возил кастрюльку с кашей и фиксированные в формалине мозги, завернутые в тряпку и газету"; Л. Б. Лихтерман, 2017; https://snob.ru/profile/30043/print/120114)* Н. Н. Бурденко іронічно називав Леоніда Йосифовича *"ходячою смертю.".* Л. Й. Смірнов відомий у науковому середовищі як творець вчення про травматичну хворобу мозку, піонер нейроонкопатоморфології, використання методу культивування пухлинних тканин, творець вчення про дифузні пухлини головного мозку. Л. Б. Ліхтерман *(2017)* зазначає: *"Применительно к опухолям центральной нервной системы вклад Л. И. Смирнова в их изучение соизмерим с вкладом таких ученых с мировым именем, как П. Бейли и Г. Кушинг, С. Геншен, Б. Остертаг, У. Пенфильд."* Л. Й. Смірнов був поліглотом *(володів французькою, німецькою, англійською, меншою мірою —*

Г. Іванова *(1936)*[9], а також, мовою оригіналу, — *"Магнуса (Magnus), Сисганова і Якобі (Jacobi)*[10]*"*. У якості опонентів ідеї лімфатичних судин ТМО автор наводить, цитуємо, "*Sappey*[11]" і *"Ошкадерова" (1936)*[12]. *М. С. Спіров* особливо підкреслює вагу результатів Г. Ф. Іванова *(1936)*[13]; з наведеного огляду складається враження, що існування лімфеми ТМО було на той час швидше панівним, аніж маргінальним переконанням[14].

И. И. Каган та співавтори (2013) віддають історичний пріоритет у виявленні лімфатичних капілярів ТМО E. Goldmann *(1913),* подальше вивчення питання пов'язують з наступними роботами: Г. Ф. Иванов та

італійською та іспанською мовами). Був благородною людиною; за аргументованим припущенням Л. Б. Ліхтермана *(Нейроморфолог Леонид Смирнов: превратности судьбы. Медицинская газета. 2017, №6, с.15),* став жертвою наклепу власного амбітного учня. Канва тієї драматичної історії має такий вигляд. Л. Й. Смірнов свого часу надав місце проживання у власному кабінеті демобілізованому з армії молодому аспіранту, котрий, найімовірніше, під його керівництвом успішно захистив кандидатську дисертацію, однак плани написання докторської дисертації не розкрив. Після виносу дисертації на обговорення *(1953)* Леонід Йосипович дав різко негативний відгук, унеможливлюючи подальший її захист. Як наслідок — отримав у відповідь наклепницький донос, у якому стверджувалося, що професор *"продає американцям мізки померлих радянських солдатів і офіцерів."* Після цього Л. Й. Смірнов тяжко захворів, звільнився з Інституту нейрохірургії; клопотанням керівництва АМН СРСР для нього було організовано окремий підрозділ у структурі Інституту неврології — лабораторію патоморфології нервової системи, оскільки авторитет Л. Й. Смірнова на той час вважався достойним світового визнання. Однак у 1955 році Л. Й. Смірнов помер. Причиною безініціативної, сказати б, прострацийної поведінки Л. Й. Смірнова після появи анонімного листа із зазначеними, без сумніву, надуманими твердженнями, Л. Б. Ліхтерман *(2017)* вбачає страх фігуранта за можливе розкриття долі його батька — розстріляного комуністичною владою як неблагонадійного *"служителя згубного в усіх відношеннях культу"*: *"Вступая в 1940 г. в партию, Леонид Иосифович сообщил, что он сын священника, учился в духовном училище и духовной семинарии, но, вполне понятно, скрыл, что его отец расстрелян как враг Советской власти. И когда появилась гнусная анонимка, то, несмотря на всю её очевидную нелепость и свое высокое положение, побоялся, что в ходе расследования сокрытое им вскроется с тяжелыми последствиями того времени."* М. С. Спіров, цитуючи зазначену працю Л. Й. Смірнова — Морфология нервной системы *(Т. I. Госмедиздат УССР, 1935, 360 с.)* — може помилятися у представленні її повної назви; так, авторству Л. Й. Сми*рнова* приписують монографію *"Морфология нервной системы. Глия и мезодерма"* 1935-го року випуску; чи є обидві праці аналогічними — незрозуміло.

[7] Иосифов В. Г. К вопросу о всасывании лимфатическими путями диафрагмы и твердой мозговой оболочки // Русский архив анат, гистол. и эмбриол. — 1928. — Т.7, № 2. — С. 219–227 (повний бібліографічний реквізит наводимо за: Н. А. Пахтусова, 2005).

[8] "К вопросу о связи подпаутинного пространства головного и спинного мозга с лимфатической системой тела у человека". Русский врач. 1917.

[9] Посилання, яке подає М. С. Спіров: *"О движении цереброспинальной жидкости в мозге и его подоболочечных пространствах. Архив биологических наук"*; ймовірне точне посилання таке: *Иванов Г. Ф.* О движении цереброспинальной жидкости в мозгу и его подоболочечных щелях. Архив биологических наук. 1935. Т.39. С.31–*37 (наводимо за: Н. А. Пахтусова, 2005).* Інша, раніша робота Г. Ф. Іванова на цю ж тему: Иванов Г. Ф., Ромодановский К. В. Об анатомических связях подоболочечных пространств головного и спинного мозга с лимфатической системой. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1927. Т.6, № 2. С. 217–228. Бібліографічний реквізит праці К. В. Ромодановського: Ромодановский К. В. Об анатомической связи подоболочечных пространств головного и спинного мозга с лимфатической системой. Омский медицинский журнал. 1929. Т.1–2. С. 16–22. *(наводимо за: И. И. Каган та співавт., 2013).* Найцікавіше, що в одному номері журналу разом з працею Г. Ф. Іванова і К. В. Ромодановського *(1927)* надруковано і працю М. С. Спірова *(1927),* яку И. И. Каган та співавтори *(2013)* відносять до лімфологічних, хоча сам автор — не цитує у власній роботі 1939-го року.

[10] Наведено без посилання на першоджерело; примітно, що автори, за свідченням М. С. Спірова, використовували для візуалізації лімфатичного русла ТМО перекис водню; схожа методика використана значно пізніше у роботі й І. Й. Каганом та співавторами *(2013)*.

[11] Наведено без ініціалів і посилання на першоджерело.

[12] *Beitrage zur Frage der Abfluswege der cerebrospinalen Flussigkeit des Gehirns und des Ruckenmarks. Anatomischer Anzeiger. Bd. 82*. Ошкадеров 1936. Можливо, йдеться про завідувача кафедри нормальної анатомії 1-го Ленінградського медичного інституту професора Василя Івановича Ошкадерова, попередника професора Михайла Григоровича Привеса: *"В 1937 г. заведовать кафедрой назначен профессор В. И. Ошкадеров, возглавлявший до этого кафедры нормальной анатомии Кубанского (1929–1932), 1-го Ленинградского медицинского (1932–1937) и параллельно Ленинградского института физической культуры им. П. Ф. Лесгафта. Он обучил анатомической технике и музейному делу средний персонал и многих студентов, руками которых на кафедре был создан большой фонд сухих и влажных препаратов по всем разделам анатомии, а также полноценный учебный музей. С 1.07.1940 В.И. Ошкадеров переведен на должность начальника кафедры анатомии Кронштадтского военно-морского училища" (https://www.vsmu.by/nir/68-departments/kafedra-anatomii-cheloveka/1604-istoriya-kafedry-anatomii-cheloveka.html).* Інше свідчення: *"С 1932 г. на заведывание кафедрой назначается профессор Василий Иванович Ошкадеров. Выпускник Воронежского медицинского университета, со студенческих лет он увлекался анатомией. После окончания университета в 1921 г. работал прозектором на кафедре анатомии. В 1929 г. был избран профессором анатомии Краснодарского медицинского института. В годы его руководства кафедрой анатомии 1 ЛМИ происходит расширение учебного музея. Впервые в стране в 1932 году ассистентом М. Г. Привесом на кафедре нормальной анатомии создается рентгеновский кабинет и рентгеноанатомический музей. Это дало возможность проводить обучение студентов анатомии живого человека. Рентгеноанатомия явилась существенным дополнением к классическому курсу анатомии человека, основанного, в основном, на описании трупного материала. В 1937 г. В. И. Ошкадеров был командирован в Хабаровский медицинский институт." (http://www.1spbgmu.ru/ru/obrazovanie/kafedry/274-universitet/structura/kafedry/teoreticheskie/kafedra-anatomii-cheloveka-imeni-professora-m-g-privesa/2045-istoricheskaya-spravka-o-kafedre-klinicheskoj-anatomii-i-operativnoj-khirurgii-im-prof-m-g-privesa-kurs-normalnoj-anatomii).* У всякому випадку, він досліджував лімфатичне русло кісток і суглобів людини і тварин *(Прокопьев Н. Я., Назмутдинова В. И., Насонов В. В. Выдающиеся анатомы и их вклад в мировую науку. Часть 10. Педагогика высшей школы. 2017;2:17–23, https://moluch.ru/th/3/archive/55/2051)*.

[13] "*Г. Иванов (1936) в работе о циркуляции цереброспинальной жидкости в мозге устанавливает пути ее оттока на периферию в лимфатическую и кровеносную системы через щели мягкой мозговой оболочки, зубовидные связки спинного мозга, ворсинки и грануляции паутинной оболочки и лимфатические пути твердой мозговой оболочки.*"

[14] Аналогічний висновок напрошується, виходячи з роботи *А. А. Архиповича (1973)*, уявлення про лімфатичну природу деяких судинних утворів ТМО щонайменше у першій — на початку другої половини минулого століття було панівним.

К. В. Ромодановский *(1927),* М. С. Спиров *(1927)*[1]; К. В. Ромодановский *(1929),* W. S. Galkin *(1930),* J. B. Brierley та E. J. Field *(1948),* Ю. И. Бородин *(1958).* B. L. Sun та співавтори *(2018),* у якості піонерських вважають дослідження M. Foldi *(1966),* а також K. H. Andres та співавторів *(1987)*[2].

Загалом, реконструйований із наявних у нашому розпорядженні джерел[3] історичний перелік праць, присвячених питанню лікворо-лімфатичних зв'язків, має наступний вигляд[4]: P. Mascagni *(1787)*[5], R. Virchow *(1851)*[6], C. Robin *(1859)*[7], W. His *(1865)*[8], A. Kölliker *(1867)*[9], G. Schwalbe *(1869)*[10], H. Quincke *(1872),* A. Key та G. Retzius *(1875),* P. Trolard *(1892)*[11], J. B. Tuke *(1894)*[12], H. Obersteiner *(1900)*[13], W. Mott *(1910)*[14], A. Bruce та J. W. Dawson *(1911)*[15], H. Zwillinger *(1912)*[16], E. E. Goldmann *(1913)*[17], L. H. Weed *(1914)*[18], Радецкий *(1917)*[19], А. Д. Сперанский *(1926)*[20], Г. Ф. Иванов та К. В. Ромодановский *(1927),* М. С. Спиров *(1927),* В. Иосифов *(1928*[21]*, 1934*[22]*),* G. Iwanow та K. Romodanowsky *(1928)*[23],

---

[1] Обидві поряд цитовані роботи надруковано в одному випуску журналу. Примітно, що автори не цитують згадувану нами вище працю М. С. Спірова *(1939),* натомість у питанні ідентифікації лімфатичних капілярів ТМО і лімфатичних судин, котрі пов'язують лімфему ТМО з регіонарними лімфатичними колекторами, цитують, поміж інших, ранішу працю М. С. Спірова *(1927)*. Найцікавіше, що цю працю не цитує у контексті розгляду проблеми лімфовідтоку ТМО сам *М. С. Спіров* у власній роботі 1939-го року.

[2] Це дослідження E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016),* а також S. Sandrone та співавтори *(2019)* розглядають як пріоритетне в історичному плані щодо опису лімфатичного апарату ТМО *(щура)* у прилеглих до венозних пазух зонах.

[3] М. Сапин, 1939; M. Földi та співавт., 1968; А. А. Архипович, 1973; M. Földi, 1999; L. Koh та співавт., 2005; P. J. Fard та співавт., 2007; И. И. Каган та співавт., 2013; F. Bucchieri та співавт., 2015; M. Matsumae та співавт., 2016; J. A. Coles та співавт., 2017; M. Pizzo та співавт., 2017, G. Dupont та співавт., 2018; Q. Ma та співавт., 2019.

[4] Оглядові роботи у цей перелік прагнули не включати; серед робіт останніх 5-ти років наведено лише найбільш вагомі з нашої точки зору; усі праці, цитовані нами раніше, наводимо без додаткових уточнень і пояснень.

[5] Цит. за: F. Bucchieri та співавт., 2015.

[6] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[7] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[8] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[9] Цит. за: J. A. Coles та співавторами *(2017): "However, many authors have pointed out that the perivascular spaces may serve similar functions (His, 1865; Kölliker, 1867; Schwalbe, 1869; Zwillinger, 1912; Prineas, 1979; Iliff et al., 2012; see Section 6.4)*."

[10] É. Mezey та M. Palkovits *(2015)* і вслід за ними B. Engelhardt та співавтори *(2017)* віддають пріоритет в описові лімфатичних судин ТМО саме цьому автору.

[11] Цит. за: А. А. Архипович *(1973),* як джерело, що підтверджує можливість відтоку ліквору через лімфатичну систему. Ймовірно, ідеться про працю P. Trolard: *Les granulations de Pacchioni. Les lacunes veineuses de la dure — mere. J. de l'anat. et de la physiol.; 28, 177–210. Jean Baptiste Paulin Trolard (1842–1910; https://en.wikipedia.org/wiki/Jean_Baptiste_Paulin_Trolard; M. Loukas та співавт., 2010)*; не виключено, що у цій роботі автор виклав власні уявлення щодо шляхів відтоку ліквору, опираючись на роботи інших, цитованих ним дослідників.

[12] Цит. за M. Földi та співавт., 1968. Сучасний бібліографічний реквізит цитованої праці: Tuke JB. Morison Lectures on Insanity. Edinb Med J. 1894 Feb;39(8):673–83. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286133/.*

[13] Цит. за G. Dupont та співавторами *(2018)*, котрі вважають автора першим, хто висловив думку про дренажну функцію періваскулярних просторів, аналогічну тій, яку здійснює лімфатична система в інших органах.

[14] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[15] Цит. за G. Dupont та співавторами *(2018)*, котрі вважають авторів першими, хто сформулював думку про можливість лімфодренажу паренхіми спинного мозку.

[16] Цит. за J. A. Coles та співавторами *(2017): "Then Zwillinger (1912) injected lipophilic dye in the subarachnoid space close to the cribriform plate of human cadavers and, after 24h, found the dye had labeled a network of vessels within the meninges, as well as in the nasal mucosa, and he identified these as lymph vessels."*

[17] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013 ***[тут і надалі: Каган И. И., Чемезов С. В., Ким В. И., Демин А. В., Пряхин А. В. Состояние проблемы и новые данные о ликворо-лимфатических связях в центральной нервной системе // Новые задачи современной медицины: материалы II Междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, май 2013 г.). СПб.: Реноме, 2013. С. 23–26. URL https://moluch.ru/conf/med/archive/86/3766/ (дата обращения: 16.03.2019)]***.

[18] На думку И. И. Каган та співавторів *(2013), з посиланням на: И. Русньяк (Русньяк И., Фёльди М., Сабо Д. Физиология и патология лимфообращения. — Будапешт: Издательство Академии наук Венгрии, 1957. — 856 с.),* L. H. Weed *(1914)* вперше *(насправді, найімовірніше, після A. Key і G. Retzius, 1875 — В. М.)* продемонстровано розповсюдження барвника *(ferrocyanide-iron solution; L. Koh та співавт., 2005)* по періневральних просторах нюхових ниток *(fila olfactoria)*

[19] Цит. за: М. С. Спиров *(1939)*.

[20] Сперанский А. Д. О роли цереброспинальной жидкости в течении физиологических и патологических процессов в мозгу / *А. Д. Сперанский* // Журнал экспериментальной биологии и медицины. — 1926. — №7. — С. 22–31. Цит. за: Н. А. Пахтусова, 2005; характер роботи *(оглядова чи експериментальна)* і наявність у ній первинних емпіричних даних щодо означуваного питання нами не з'ясовувалося.

[21] Цит. за: А. А. Архипович *(1973)*.

[22] Цит. за: М. С. Спиров *(1939)*.

[23] Цит. за: J. A. Coles та співавторами *(2017): "When [dural] lymph vessels were not fully visualized, stomata, like those in peripheral lymph capillaries, were sometimes taken as indicative of their presence (Iwanow and Romodanowsky, 1928)*."

G. Schaltenbrand та P. Bailey *(1928)*[1], K. В. Ромодановский *(1929),* P.N. Uljanow *(1929)*[2], W. S. Galkin *(1930)*[3], H. Rouviere *(1932)*[4], G. Iwanow *(1933)*[5], O. A. Mortensen та W. E. Sullivan *(1933)*[6], А. Н. Сызганов *(1934)*[7], G. O'Connel *(1934)*[8], Л. И. Смирнов *(1935)*[9], Г. Ф. Иванов (*1936*[10], *1960*[11]), W. M. Faber *(1937)*[12], М. С. Спиров *(1939),* J. M. Yoffey та C. K. Drinker *(1939)*[13], P. R. Patek *(1944)*[14], Ф. К. Агейченко *(1948)*[15], J. B. Brierley та E. J. Field *(1948)*[16], W. Boyd *(1950)*[17], J. B. Brierley *(1950)*[18], В. С. Варгин *(1951)*[19], F. C. Courtice та W. J. Simmonds *(1951)*[20], E. Csanda *(1952)*[21], W. J. Simmonds *(1952)*[22], V. Lecco *(1953)*[23], P. H. Schurr та співавтори *(1953)*[24], D. H. Woollam та J. W. Millen *(1953)*[25], J. W. Millen і H. M. Wollam *(1954)*[26], H. Davson *(1956)*[27], D. Bowsher *(1957)*[28], Ю. И. Бородин *(1958)*[29], V. Svane-Knudsen *(1958)*[30], M. Foldi та співавтори

---

[1] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[2] Uljanow P. N. Zur Frage der Verbindungenzwischen den subarachnoidalen Räumen des Gehirns und dem Lymphsystem des Körpers // Research in Experimental Medicine. — 1929. — V.65. — N.1. — S.621–626. Цитата за: І. Й. Каган та співавтори *(2013)*.

[3] Galkin W. S. Zur Methodik der Injektion des Lymph-sistems von Sub-arachnoidalraumaus // Research in Experimental Medicine.- 1930.- V.74. — N.1 — S.482–489. Цит. за: І. Й. Каган та співавт., 2013.

[4] Цит. за: М. С. Спиров, 1939.

[5] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[6] Цит. за L. Koh та співавторами *(2005)* і M. Matsumae та співавторами *(2016):* Mortensen OA, Sullivan WE: *The cerebrospinal fluid and the cervical lymph nodes. The Anat Rec56: 359–363, 1933.* У цій праці чи не вперше використано для ідентифікації лімфатичного дренажу ліквору з субарахноїдального простору зрілої *(стать використаних тварин, ймовірно, — жіноча)* собаки Х-промені й *"рентгенконтрастні"* речовини *— brominized oil (brominol, light; виявляли у верхніх глибоких шийних лімфатичних вузлах через 5 год), thorium dioxide (thorotrast, виявляли у субмаксилярних та інших шийних лімфатичних вузлах через 90 хв).*

[7] Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

[8] Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

[9] Цит. за: М. С. Спиров, 1939.

[10] Цит. за: М. С. Спиров, 1939.

[11] Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

[12] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Faber WM: The nasal mucosa and the subarachnoid space. Am J Anat 1937, 62:121–148.*

[13] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Yoffey JM, Drinker CK: Some observations on the lymphatics of the nasal mucous membrane in the cat and monkey. J Anat 1939, 74:45–54.*

[14] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[15] Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

[16] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Brierley J. B., Field E. J. The injections of the spinal subarachnoid space with the lymphatic system. J. Anat. 1948. V.82. N.3. P.153–166.*

[17] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[18] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; Brierley JB: The penetration of particulate matter from the cerebrospinal fluid into the spinal ganglia, peripheral nerves and perivascular spaces of the central nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry1950, 13:203–215.

[19] Цит. за: Н. А. Пахтусова, 2005 *[**тут і надалі: Пахтусова Н. А. Морфофункциональные особенности твердой мозговой оболочки и ее роль в оттоке ликвора у детей раннего возраста. Диссертация на соискание ученой степени канд. мед. наук по специальности 14.00.02 — Анатомия человека. Новосибирск. 2005. 114 с. Рукопись. http://www.dissercat.com/content/morfofunktsionalnye-osobennosti-tverdoi-mozgovoi-obolochki-i-ee-rol-v-ottoke-likvora-u-detei**]; Варгин В. С. "О движении жидкости в периневральном пространстве седалищного нерва и связи его с лимфатической системой." Труды VI Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Харьков, 1961. С. 189–190.*

[20] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Courtice FC, Simmonds WJ: The removal of protein from the subarachnoid space. Aust J Exp Biol Med Sci1951, 29:255–263.*

[21] Цит. за M. Földi та співавт., 1968.

[22] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Simmonds WJ: The absorption of blood from the cerebrospinal fluid in animals. Aust J Exp Biol Med Sci 1952, 30:261–270.*

[23] Цит. за: F. Bucchieri та співавт., 2015; *Lecco V. (1953) Di una probabile modificazione delle fissure linfatiche della della parte dei seni venosi della dura madre. Arch Ital Otol Rinol Laringol 64, 287–296.*

[24] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Schurr PH, McLaurin RL, Ingraham FD: Experimental studies on the circulation of the cerebrospinal fluid and methods of producing communicating hydrocephalus in the dog. J Neurosurg 1953, 10:515–525.*

[25] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Woollam DH, Millen JW: An anatomical approach to poliomyelitis. Lancet 1953, 1:364–367.*

[26] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[27] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[28] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Bowsher D: Pathways of absorption ofprotein from the cerebrospinal fluid: An autoradiographic study in the cat. Anat Rec 1957, 128:23–39.*

[29] Бородин Ю. И. Об оттоке жидкости из подпаутинного пространства собаки. Проблемы морфологии. Новосибирск, 1958. С.136–142. Цитату наведено за: Н. А. Пахтусова, 2005; характер роботи *(оглядова чи експериментальна)* і наявність у ній первинних емпіричних даних щодо означуваного питання потребують ознайомлення з джерелом.

[30] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Svane-Knudsen V: Resorption of the cerebro-spinal fluid in guinea-pig; an experimental study. Acta Otolaryngol 1958, 49:240–251.*

(1962)[1], E. Csanda та співавтори *(1963, 1968)*[2], M. Foldi *(1963)*[3], M. Foldi та співавтори *(1963)*[4], G. Di Chiro та співавтори *(1964, 1972, 1986)*[5], M. Foldi та співавтори *(1964, 1965)*[6], F. Obal та співавтори *(1964)*[7], O. T. Zoltan та співавтори *(1964)*[8], *И.* М. Яровая *(1966, 1970)*[9], M. Foldi *(1966*[10]*, 1968 a, b, c, d*[11]*)*, B. Csillik та M. Foldi *(1967)*[12], J. D. Waggener та J. Beggs *(1967)*[13], D. G. Potts та співавтори *(1972)*[14], H. F. Cserr *(1974)*[15], H. F. Cserr та L. H. Ostrach *(1974)*[16], J. R. Casley-Smith та співавтори *(1976, 1978)*[17], M. W. Bradbury *(1978)*[18], А. В. Борисов, В. *И.* Решетилов *(1979)*[19], J. W. Prineas *(1979)*[20], M. W. Bradbury та співавтори *(1980, 1981)*[21], M. W. Bradbury та D. F. Cole *(1980)*[22], H. F. Cserr та співавтори *(1981)*[23], M. Hasuo та співавтори *(1981)*[24], J. G. McComb та співавтори *(1982)*[25], N. T. Zervas та співавтори *(1982)*[26], M. W. Bradbury та R. J. Westrop *(1983)*[27], H. F. Cserr *(1983)*[28], M. Hasuo та співавтори *(1983)*[29], J. A. Love та R. A.

[1] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[2] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[3] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[4] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[5] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Di Chiro G, Stein SC, Harrington T: Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea in normal dogs. Radioisotope studies of an alternate pathway of CSF drainage. J Neuropathol Exp Neurol 1972, 31:447–453*. Цит. за M. Matsumae та співавт., 2016: *Di Chiro G: Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. Nature 204: 290–291, 1964*; *Di Chiro G, Girton ME, Frank JA, Dietz MJ, Gansow OA, Wright DC, Dwyer AJ: Cerebrospinal fluid rhinorrhea: depiction with MR cisternography in dogs. Radiology160: 221–222, 1986*.

[6] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[7] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[8] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[9] Цит. за: А. А. Архипович, 1973.

[10] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005: *Foldi M, Gellert A, Kozma M, Poberai M, Zoltan OT, Csanda E: New contributions to the anatomical connections of the brain and the lymphatic system. Acta Anat (Basel) 1966, 64:498–505; Foldi M: Lymphogenous encephalopathy. In Lymph and the Lymphatic System Edited by: Mayerson HS. Springfield, IL, Charles C. Thomas; 1968:169–198.*

[11] Цит. за L. Koh та співавт., 2005: *Foldi M: Lymphogenous encephalopathy. In Lymph and the Lymphatic System Edited by: Mayerson HS. Springfield, IL, Charles C. Thomas; 1968:169–198. Інші 3 джерела — цит. за M. Földi (1999).*

[12] Цит. за: M. Földi та співавт., 1968.

[13] Цит. за J. A. Coles та співавторами *(2017): "In the cortical dura, "blood vessels, lymphatics and nerve fasciculi ..... grouped in focal aggregates" were observed in rat by Waggener and Beggs (1967)...".*

[14] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005: *Potts DG, Deonarine V, Welton W: Perfusion studies of the cerebrospinal fluid absorptive pathways in the dog. Radiology 1972, 104:321–325.*

[15] Цит. за: M. Matsumae та співавт., 2016; *Cserr HF: Relationship between cerebrospinal fluid and interstitial fluid of brain. Fed Proc 33: 2075–2078, 1974*.

[16] Цит. за: M. Matsumae та співавт., 2016; *Cserr HF, Ostrach LH: Bulk flow of interstitial fluid after intracranial injection of blue dextran 2000. Exp Neurol 45: 50–60, 1974.*

[17] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Casley-Smith JR, Foldi-Borsok E, Foldi M: The prelymphatic pathways of the brain as revealed by cervical lymphatic obstruction and the passage of particles. Br J Exp Pathol 1976, 57:179–188; Casley-Smith JR, Clodius L, Foldi-Borcsok E, Gruntzig J, Foldi M: The effects of chronic cervical lymphostasis on regions drained by lymphatics and by prelymphatics. J Pathol 1978, 124:13–17.*

[18] Bradbury MW. Proportion of cerebrospinal fluid draining into jugular lymphatic trunks of the cat *[proceedings].* J Physiol. 1978;276:67P–68P. Цит. за: M. Matsumae та співавт., 2016.

[19] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013: *Борисов А. В., Решетилов В. И. Анатомическое обоснование резорбции ликвора структурами микроциркуляторного русла твердой оболочки спинного мозга человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1979. № 11. С. 26–31. Див. також: Решетилов В. И. О некоторых функциональных особенностях микроциркуляторного русла твердой оболочки спинного мозга человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1979. №5. С. 31–36 (цит. за Н. А. Пахтусова, 2005).*

[20] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005.

[21] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Bradbury MW, Deane R, Segal MB, Westrop RJ: Recovery of [125I] albumin in deep cervical lymph of the sheep after intraventricular injection. J Physiol 1980, 305:52P. Бібліографічний реквізит праці M.W. Bradbury та співавтори (1981) — див. загальний список літератури — fons fontium.*

[22] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005.

[23] Цит. за S. Sandrone та співавторами *(2019),* котрі вважають це дослідження першим, у якому засвідчено функціонально значимий лімфатичний дренаж рідини з порожнини черепа щура: *Cserr, H. F., Cooper, D. N., Suri, P. K. & Patlak, C. S. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 240, F319–F328 (1981).*

[24] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Hasuo M, Asano Y, Teraoka M, Ikeyama A, Kageyama N: Cerebrospinal fluid absorption into lymphatic system in condition of increased intracranial pressure. No To Shinkei 1981, 33:673–678.*

[25] Цит. за L. Koh та співавт., 2005; *McComb JG, Davson H, Hyman S, Weiss MH: Cerebrospinal fluid drainage as influenced by ventricular pressure in the rabbit. J Neurosurg 1982, 56:790–797.*

[26] Цит. за: M. Pizzo та співавт., 2017; *Zervas NT, Liszczak TM, Mayberg MR & Black PM (1982). Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. J Neurosurg 56, 475–481.*

[27] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005.

[28] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Cserr H.F. Flow of brain interstitial fluid and lymph. Intracranial Pressure. Berlin. 1983. №5. P.618–621.*

[29] Цит. за: *M.* Matsumae та співавт., 2016; *Hasuo M, Asano Y, Teraoka M, Ikeyama A, Kageyama N: Cerebrospinal fluid absorption into the lymphatic system in increased intracranial pressure, in Ishii S, Nagai H, Brock M (eds): Intracranial Pressure V. Berlin, Springer Verlag, 1983, pp 611–617.*

Leslie *(1984)*[1], G. J. McComb та співавтори *(1984)*[2], J. M. Pile-Spellman та співавтори *(1984)*[3], I. Szentistvanyi та співавтори *(1984)*[4], D. G. Gomez та співавтори *(1985)*[5], M. L. Rennels та співавтори *(1985)*[6], S. S. Erlich та співавтори *(1986)*[7], K. H. Andres та співавтори *(1987)*[8], Б. А. Атчабаров та співавтори *(1988)*[9], И. И. Насырова та співавтори *(1988)*[10], C. Harling-Berg та співавтори *(1989)*[11], S. E. Leeds та співавтори *(1989)*[12], H. J. Wang та J. R. Casley-Smith *(1989)*[13], H. Yamazumi *(1989)*[14], R. P. Manzo та співавтори *(1990)*[15], G. J. McComb та S. Hyman *(1990)*[16], J. D. Picard та співавтори *(1990)*[17], S. Yamada та співавтори *(1991)*[18], T. T. Tsay та J. D. Lin *(1992)*[19], E. T. Zhang та співавтори *(1992)*[20], *R. O. Weller* та співавтори *(1992; оглядова робота)*, *S. Kida* та співавтори *(1993, 1994*[21]*)*, C. Botel та співавтори *(1994)*[22], T. Brinker та співавтори *(1994)*[23], J. V. Hunter та співавтори *(1995),* A. B. Демин та співавтори *(1996)*[24], J. Li та співавтори

[1] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Love JA, Leslie RA: The effects of raised ICP on lymph flow in the cervical lymphatic trunks in cats. J Neurosurg 1984, 60:577–581.*

[2] Цит. за: M. Matsumae та співавт., 2016; *McComb JG, Hyman S, Weiss MH: Lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in the cat, in Shapiro K, Marmarou A (eds): Hydrocephalus. New York, Raven Press, 1984, pp 83–98.*

[3] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Pile-Spellman JM, McKusick KA, Strauss HW, Cooney J, Taveras JM: Experimental in vivo imaging of the cranial perineural lymphatic pathway. Am J Neuroradiol 1984, 5:539–545.*

[4] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Szentistvanyi I, Patlak CS, Ellis RA, Cserr HF: Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. Am J Physiol 1984, 246:F835-F844.*

[5] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Gomez DG, Fenstermacher JD, Manzo RP, Johnson D, Potts DG: Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit: olfactory pathways. Acta Otolaryngol 1985, 100:429–436.*

[6] Цит. за: Q. Ma та співавтор., 2019; *Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA (1985) Evidence for a "paravascular" fuid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. Brain Res 326:47–63.*

[7] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Erlich SS, McComb JG, Hyman S, Weiss MH: Ultrastructural morphology of the olfactory pathway for cerebrospinal fluid drainage in the rabbit. J Neurosurg 1986, 64:466–473.*

[8] Цит. за: B. L. Sun та співавт., 2018; *Andres K, Von Düring M, Muszynski K, Schmidt R (1987) Nerve fibres and their terminals of the dura mater encephali of the rat. Anat Embryol 175(3):289–301. Це дослідження E.N.T.P. Bakker та співавтори (2016), а також S. Sandrone та співавтори (2019) цитують як пріоритетне в історичному плані щодо опису лімфеми ТМО (щура) у прилеглих до пазух зонах.*

[9] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Атчабаров Б. А., Абеуов Б. А., Сыдыков У. С., Джамаева Г. Е. Участие лимфатической системы в оттоке спинномозговой жидкости при внутричерепной гипертензии. Вопр. нейрохирургии. 1988. №.5. С. 45–47.*

[10] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Насырова И. И. Экспериментальные данные о связях лимфатического русла шеи с циркуляторными системами головного мозга // II Всероссийский съезд анатомов, гистологов и эмбриологов. 1988. С. 88.*

[11] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Harling-Berg C, Knopf PM, Merriam J, Cserr HF: Role of cervical lymph nodes in the systemic humoral immune response to human serum albumin microinfused into rat cerebrospinal fluid. J Neuroimmunol 1989, 25:185–193.*

[12] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Leeds SE, Kong AK, Wise BL: Alternative pathways for drainage of cerebrospinal fluid in the canine brain. Lymphology 1989, 22:144–146.*

[13] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Wang HJ, Casley-Smith JR: Drainage of the prelymphatics of the brain via the adventitia of the vertebral artery. Acta Anat (Basel) 1989, 134:67–71.*

[14] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Yamazumi H. Infiltration of India ink from subarachnoid space to nasal mucosa along olfactory nerves in rabbits. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1989. V.92. № 4. P.608–616.*

[15] Цит. за: M. Matsumae та співавт., 2016; *Manzo RP, Gomez DG, Potts DG: Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit. Inner ear pathways. Acta Otolaryngol109: 389–396, 1990.*

[16] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *McComb GJ, Hyman S: Lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in the primate.In Pathophysiology of the blood-brain barrier Edited by: Johansson BB and Widner H. Amsterdam, Elsevier Science Publishers; 1990:421–437.*

[17] Цит. за: R. J. Fox та співавт., 1996; *Picard JD, Felgeres A, Hartl C. A la recherche du système lymphatique due névraxe. J. Mal. Vasc. 15:5–13, 1990. Ознайомитись з повним текстом статті не вдалося, резюме — за посиланням: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2179447/.*

[18] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Yamada S, DePasquale M, Patlak CS, Cserr HF: Albumin outflow into deep cervical lymph fromdifferent regions of rabbit brain. Am J Physiol 1991, 261:H1197-H1204.*

[19] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Tsay TT, Lin JD: Changes of deep cervical lymph flow following the infusion of isotonic, hypotonic, and hypertonic NaCl in rabbit. Life Sci 1992, 50:979–986.*

[20] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Zhang ET, Richards HK, Kida S, Weller RO: Directional and compartmentalised drainage of interstitial fluid and cerebrospinal fluid from the rat brain. Acta Neuropathol (Berl)1992, 83:233–239.*

[21] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Kida S, Okamoto Y, Higashi S, Futami K, Yamashima T, Yamashita J, Weller RO: Morphological Aspects of Interstitial fluid drainage from the rat brain. In Intracranial pressure IXE dited by: Nagai H, Kamiya K and Ishii K. Tokyo, Springer; 1994:136–139.*

[22] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Botel C, Brinker T, Walter GF, Becker H, Dietz H, Hedrich H: A species comparing study of lymphatic absorption of cerebrospinal fluid. In Progress in Lymphology XIV Edited by: Witte MH and Witte CL. Zurich, International Society of Lymphology; 1994:688–691.*

[23] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Brinker T, Botel C, Samii M: A species comparing radiological study on the absorption of cerebrospinal fluid into the cervical lymphatic system. In Intracranial Pressure IX Edited by: Nagai H, Kamiya K and Ishii K. Tokyo, Springer; 1994:559–560.*

[24] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Демин А. В., Ким В. И., Насырова И. И.* Морфологические изменения лимфатических узлов при экспериментальных кровоизлияниях в ЦНС. Анатомо-хирургическое обоснование оперативных вмешательств. Межвузовский сборник научных работ. Саратов, Издательство СГМУ, 1996. С.13–14.

(1996)[1], K. Slusarczyk та співавтори *(1996)*[2], M. Boulton та співавтори *(1996, 1999),* И. И. Каган та співавтори *(1998)*[3], M. Miura та співавтори *(1998),* R. O. Weller та співавтори *(1998)*[4], А. В. Демин *(1999)*[5], И. И. Каган *(1999, 2004)*[6], I. Silver та співавтори *(1999, 2002),* R. Bozanovic-Sosic та співавтори *(2001),* А. Ю. Тугунтаева *(2003)*[7], A. Zakharov та співавтори *(2003, 2004 a, b),* J. L. Vega та G. M. Jonakait *(2004),* M. Johnston та співавтори *(2004, 2005),* M. A. Reina та співавтори *(2004)*[8], Н. А. Пахтусова *(2005)*[9], B. A. Walter та співавтори *(2006),* Я. А. Хорошевская та співавтори *(2008)*[10], Я. М. Песин та співавтори *(2009),* J. J. Iliff та співавтори *(2012),* И. И. Каган та співавтори *(2013)*[11], G. V. Chaitanya та співавтори *(2013),* E. Mathieu та співавтори *(2013),* L. Xie та співавтори *(2013),* A. Aspelund та співавтори *(2015),* L. Chen та співавтори *(2015),* A. Louveau та співавтори *(2015),* N. Korogod та співавтори *(2015),* M. Lohrberg та J. Wilting *(2016),* M. Absinta та співавтори *(2017),* S. Antila та співавтори *(2017),* N. I. Bower та співавтри *(2017),* M. Pizzo та співавтори *(2017),* A. J. Schain та співавтори *(2017),* A. J. Smith та співавтори *(2017),* M. Venero Galanternik та співавтори *(2017),* N. P. Visanji та співавтори *(2017),* F. Wei та співавтори *(2017),* N. J. Albargothy та співавтори *(2018),* S. Da Mesquita та співавтори *(2018)*[12], R. M. Izen та співавтори *(2018),* J. R. Goodman та співавтори *(2018),* H. Mestre та співавтори *(2018),* L. M. Hablitz та співавтори *(2019),* Q. Ma та співавтори *(2019)*. Думаємо, у той час, коли читач гортатиме цю книгу, перелік буде суттєво довшим.

Зупинімось на першій позиції з наведеного ряду. Починаючи з публікації F. Bucchieri та співавторів *(2015),* напевне, усі коментатори вважають незаперечною історичну першість в описанні лімфатичних судин ТМО P. Mascagni *(1787)*. Однак придивімось до фактів ретельніше — детальний аналіз наявної інформації дозволяє сумніватися в істинності такого твердження.

лімфолог-монументаліст Масканьї

Насамперед, звернімо увагу на повідомлення I. K. Lukic та співавторів *(2003)* щодо наявності серед воскових моделей *(муляжів)*, виготовлених на основі анатомічних препаратів P. Mascagni[13], ряду помилкових.

---

[1] Цит. за: F. Bucchieri та співавт., 2015; *Li J, Zhou J, Shi Y (1996) Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata.Ann Anat178, 259–261. S. Sandrone та співавтори (2019) вважають це першим дослідженням, у якому описано проміжки (стомати)* між мезотеліальними клітинами ТМО людини, котрі можна трактувати як прелімфатичні елементи менінгеальної дренажної системи.

[2] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005; *Slusarczyk K, Slusarczyk R, Kiwic G: Lymphatic outflow of the cerebrospinal fluid in rats. Folia Morphol (Warsz) 1996, 55:453–454*.

[3] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Каган И. И., Демин А. В., Насырова И. И., Ким В. И., Чемезов С. В.* Экспериментальные и клинико-секционные данные о внечерепных лимфатических путях компенсации мозговых кровоизлияний. Вопросы клинической, экспериментальной хирургии и прикладной анатомии. Сб. научных работ, посвященный 100-летию кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии СПбГМУ им. акад. *И. П. Павлова*. Санкт-Петербург, 1998. С. 61–63.

[4] Чи не перше якісне експериментальне дослідження, присвячене верифікації популярного на даний час концепту щодо можливої ролі дренажних систем мозку у кліренсі β-амілоїду і патогенезі хвороби Альцгеймера.

[5] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Демин А. В. Внечерепные лимфатические пути компенсации мозговых кровоизлияний. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 1999. 19 с.; Демин А. В. Внечерепные лимфатические пути компенсации мозговых кровоизлияний. Морфология. 1999. Т.116, №5. С.14–17; Демин А.В. Лимфатические пути компенсации мозговых кровоизлияний и анатомоэкспериментальное обоснование эндоназального введения вазоактивных лекарственных средств. Российские морфологические ведомости. 1999. № 1–2. С.11.*

[6] Цит. за: И. И. Каган та співавт., 2013; *Каган И. И. Внечерепные пути оттока ликвора из полости черепа и их участие в компенсации мозговых кровоизлияний. Российские морфологические ведомости. 1999. № 3–4. С. 53.; Каган И. И. Ликворо-лимфатические связи как проблема сосудистой неврологии. Морфология. 2004. Т.126, № 4. С. 55.*

[7] Цит. за: Н. А. Пахтусова, 2005; *Тугунтаева А. Ю. Анатомо-клиническое обоснование лимфотропной терапии в комплексном лечении черепно-мозговой травмы у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2003. 20 с.*

[8] Цит. за M. Pizzo та співавт., 2017.

[9] Пахтусова Н. А. Морфофункциональные особенности твердой мозговой оболочки и ее роль в оттоке ликвора у детей раннего возраста — Автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск. 2005. 18 с.

[10] Хорошевская Я. А., Логачева Ю. Ю., Голубева И. А., Доронин Б. М.. *Анатомическое подтверждение связей лимфатической и нервной систем. Бюллетень Сибирской медицины. Научно-медицинский журнал. 2008;7(Приложение 1):85–7, http://old.ssmu.ru/bull/08/p1/17n.pdf.*

[11] Каган И. И., Чемезов С. В., Ким В. И., Демин А. В., Пряхин А. В. Состояние проблемы и новые данные о ликворо-лимфатических связях в центральной нервной системе. Новые задачи современной медицины: материалы II Междунар. науч. конф. *(г. Санкт-Петербург, май 2013 г.). — СПб.: Реноме, 2013. С. 23–26, https://moluch.ru/conf/med/archive/86/3766/.*

[12] Йдеться про роботу S. Da Mesquita та співавторів *(2018 b): Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. Nature. 2018. 2018 Aug; 560(7717):185–191. doi: 10.1038/s41586–018–0368–8*.

[13] Ще раз наголошуємо, що демонстровані муляжі виготовляли шляхом точного копіювання аналогічних анатомічних препаратів, під час створення яких анатом міг використовувати ті чи інші методи візуалізації певних структур, у даному випадку — лімфатичних судин. Не виключено, що під час виготовлення замовлення *(муляжу)* як навчально-демонстраційного засобу, модельєри користувалися рисунками, наявними на той час анатомічними атласами, які часто схематично відображали пануючі анатомічні уявлення, або й взагалі, у деяких питаннях візуалізації могли спиратися на усні вказівки чи повідомлення замовників-анатомів. Так, при виготовленні експонатів для Жозефінума *(Josephinum, Відень, Австрія; http://www.josephinum.ac.at/),* P. Mascagni — куратор проекту, здійсненого на замовлення Імператора Священної Римської Імперії Йосифа II *(який мав у тому числі й дарований Папою Римським титул Короля Галичини та Володимирії*

Так, візуалізацію лімфатичних судин головного мозку на одній з моделей автори розглядають як *"очевидний приклад надмірної інтерпретації у анатомії"*[1] й схильні пояснювати її помилковою ідентифікацією елементів павутинної оболони як лімфатичних[2]. Інші два приклади помилкової візуалізації яскравіші: *"глибокі"* гілки зовнішньої сонної артерії, що утворюють великокаліброві анастомози з мережею внутрішньої сонної артерії, беручи таким чином участь у васкуляризації головного мозку[3], а також наявність лицевих гілок шийного нервового сплетення[4]. Звичайно, виникає питання щодо ваги у формуванні таких помилкових візуалізацій структурної варіативності первинного біологічного матеріалу[5].

I. K. Lukic та співавтори *(2003)* пишуть: "*Despite their scientific and artistic superiority, the Florence anatomists made mistakes*". І тут, ймовірно, привідкривається одна з причин таких казусів: природне захоплення скульптора-модельєра естетичною довершеністю об'єкта; у зв'язку з цим виникає питання щодо ваги *"художнього перебільшення"* чи *"применшення"* у цій справі[6]: якою є дійсна частка ірраціонального, суб'єктивного доважку не лише в інтерпретації, а й у відборі та описі первинних фактів. З одного боку, пізнавальний процес неможливий без виокремлення явища з його буденного маскування, винайдення його там, де інші, попри повсякчасне споглядання, його не помічають. Однак де межа дієвості цього пізнавального прийому, де межа контрасту пізнавального погляду на дійсність — на ці питання не може дати вичерпної відповіді навіть вимога відтворюваності спостереження, оскільки технічна й суб'єктна напередобумовленість такої відтворюваності вповні може бути причиною певної напередвизначеності, *"заданості"* результату спостереження. Такі гносеологічно-епістемологічні питання виходять за межі нашої книги; лише зазначимо, що необхідність зіставлення демонстративної морфологічної інформації з усім масивом спостережень, у тому числі з клінічними даними, є обов'язковим елементом мислення лікаря[7] *(I. K. Lukic та співавт., 2003)*.

(https://uk.wikipedia.org/wiki/Король_Русі) — не оминув увагою й відображення у муляжах структурних корелятів досліджуваної ним лімфатичної системи (I.K. Lukic та співавт., 2003).

[1] Англ. — *overinterpretation*.

[2] "*The model showing lymphatic vessels covering the surface of the brain is an obvious example of overinterpretation in anatomy (model 251; fig. 1). The lymphatic system was the focus of Paolo Mascagni's scientific interest, and the Josephinum collection was the first to include his findings[9–11]. He made 28 models dealing with lymphatic drainage, including three full-size body models. He also developed mercury injections as a new technique to visualise lymph vessels[9]. **Mascagni was probably so impressed with the lymphatic system that he saw lymph vessels even where they did not exist — in the brain**[12]. The lack of lymphatic circulation in the brain was first described in detail in the late 19th century[13]. Mascagni could have been seduced by the appearance of the **arachnoid, whose thread-like structures resemble lymph vessels**. Also, he could have extended his finding of lymphatic drainage in every body organ to the conclusion that the brain should not be an exception. His preparations of the lymphatic vessels were so intricate and rich that they confused restorers: o**n a full-body model currently on display, the deferent duct connects to the inguinal lymph vessels.**" (виділено нами — В. М.).*

[3] Цю помилкову ідентифікацію I. K. Lukic та співавтори *(2003)* схильні розглядати як наслідок порушення нативної анатомічної структури у ході виготовлення корозійного препарату без виявлення помилки на наступних етапах: *"This erroneous visualisation of the arteries of the brain is difficult to explain. The branching pattern of the carotid arteries is accurately shown on another 18 models, suggesting that the Florence anatomists were familiar with the vascular anatomy of the head and neck. They also mastered the corrosion technique — two corrosion preparations, coronary arteries and the venous drainage of the brain, are accurate. It is thus possible that the model was damaged or changed during the restoration process. Unfortunately, the original water painting of the model is missing. **We believe that the model contains a factual error — a corrosion preparation that went wrong and the mistake was not recognised**. The reason for this error might have been the irrelevance of brain vascularisation in the 18th century. Although rapid progress of neuroscience started in 1664, when Thomas Willis published his crude technique for fixation of nervous tissue[14], the exact knowledge of the deep-brain arteries would not become clinically relevant until neurosurgery and neuroradiography developed at the end of the 19th century[15]" (виділено нами — В. М.).*

[4] Розглядається авторами як явне перебільшення значимості й величини анастомозів великого вушного нерва з лицевим нервом: "*Such visualisation is an obvious exaggeration. The facial branches of the greater auricular nerve are very few in number and tiny. They anastomosise with the stem of the facial nerve and its collateral branches and supply a part of the parotid region*[12]*. Such a mistake is surprising, especially if we have in mind that Mascagni and the founder of the Florence school of wax modelling, Felice Fontana, had comprehensive knowledge of the peripheral nerves*[3]*. Fontana was the first to publish an accurate description of the peripheral nervous system*[3]."

[5] Про що свідчить також випадок 4 із серії, виявленої I. K. Lukic та співавторами *(2003)* — аномалія позиціювання додаткового нерва або атеросклеротичне ураження хребтової артерії чи кальцифікація тяжа ТМО; автори не без очевидної іронії зазначають, що *"Флорентійські майстри, ймовірно, були першими, хто зіткнувся з варіацією "один-на-мільйон". "*: "*To the best of our knowledge, such an anomaly has not been described previously. The Florentine masters were possibly the first to run into a one-in-a-million variation. They might also have been confused by an unrecognised pathological finding, such as an atherosclerotic plaque of the vertebral artery or calcification of the dural ligaments*."

[6] Сучасними прикладами *"применшення"* чи, навпаки, *"гіперболізації"* певних анатомічних структур і структурних особливостей ілюструються I. K. Lukic та співавторами *(2003)* прикладами піднебінно-піхвового каналу *(canalis palatovaginalis)* і дублікації каналу зорового нерва: *"The example of seeing too little is the palatovaginal canal, an osseous canal connecting the pterygopalatine fossa and the nasopharynx. Although it is an anatomically welldefined passageway*[18]*, it has been commonly accepted that it cannot be or is only infrequently or poorly identified by CT and MRI*[19]*. However, careful morphological study showed that this clinically important canal could be commonly depicted on routine coronal CT and MRI images*[19]*. The example of seeing too much is the case of duplicate optic canals. This variation is rare on anatomical specimens (0·2 %)*[20,21]*, but radiologists report it in up to 2·5 % of cases, mistaking the pneumatic spaces in the surrounding bone as duplicate optic canals*[22]."

[7] "*We seem to be overconfident in the power of technology, forgetting that it is us who have to make the final interpretation of the images and make the best clinical decision*."

З огляду на існуючі рясні дані щодо лімфеми ТМО, можна було б не зважати на озвучену *I. K. Lukic* та співавторами *(2003)* інформацію[1], однак візуалізовані на восковій моделі школи П. Масканьї судини *(I. K. Lukic та співавт., 2003, Fig. 1)*[2] розташовані, як видно, вздовж магістральних артерій вілізієвого багатогранника й по поверхні мозку[3]. Отже, використана П. Масканьї методологія лімфографії, опираючись на результати якої й виготовляли ефектні воскові муляжі, мала суттєві недоліки, зокрема візуалізувала структури, до цього часу не описані ні на казуальному, ні на відтворюваному рівні[4]. Цікаво, що у експоната XIII[5] з колекції воскових анатомічних препаратів музею Кальярі[6], на якому розкрито особливості внутрішнього улаштування ділянки голови й шиї *(A. Riva та співавт., 2010,* Fig. *10 A)*, описані вище *"лімфатичні структури"* просто відсутні. Цією особливістю муляж авторства скульптора-оформлювача C. M. Susini, за словами A. Riva та співавторів *(2010)*, суттєво відрізняється від схожих експонатів флорентійської і віденської, а також болонської[7] колекції *(Ibid.)*[8]. Це спонукає пильніше вивчити методологічну частину праці P. Mascagni "*Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et iconographia*" *(1787)*, порівняти протоколи обробки первинного матеріалу й візуалізації лімфеми з протоколами препарування взірців для воскової колекції C. M. Susini — вихованця П. Масканьї[9]. Можливо, модельєр свідомо не відобразив *"лімфатичних елементів"*, вважаючи їх такими, котрі задля візуалізації потребують додаткових препарувальних впливів, що віддаляють анатомічний матеріал від нативного вигляду, привносять елемент неприродності[10].

Воістину парадоксально те, що F. Bucchieri та співавтори *(2015)*, обґрунтовуючи недоцільність існування лімфатичного дренажу паренхіми мозку наявністю гематоенцефалічного бар'єра[11], водночас наводять у яко-

---

[1] Як це роблять, зокрема, O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавтори *(2018), натякаючи на час опублікування матеріалу I. K. Lukic та співавторів (2003)*: "*However, Mascagni's discovery of the meningeal lymphatics was forgotten for two centuries because no one could repeat his experiments due to technical problems. He was even regarded by several scientists as utopian: "Mascagni is so impressed with the lymphatics that he sees the lymph vessels everywhere even where they did not exist, i.e., in the brain" [I. K. Lukic та співавт., 2003].*"

[2] *Fig. 1*: Showcase 251/1: inferior aspect of the brain with the arteries, lymph vessels, and the origin of nerves. Note lymph vessels on the brain surface.

[3] Хоча середній *(tunica media)* та адвентиційний *(tunica adventitia)* шар судинної стінки, як буде продемонстровано далі, є шляхами відтоку міжклітинної рідини від мозку у позачерепні лімфатичні судини шиї *(R. O. Weller та співавтори, 2009 b)*.

[4] Про ідентифікацію лімфоїдних елементів мозку, розташованих пері- чи параваскулярно, існують лише поодинокі повідомлення *(J. W. Prineas, 1979; M. Lohrberg і J. Wilting, 2016, див. том II, с. 326),* їхню валідність станом на даний час оцінити важко, однак зазначимо, що, по-перше, вони стосуються судин, занурених у мозкову речовину, отже, припускати наявність аналогічних утворів у магістральних екстрацеребральних стовбурах і в такому об'ємі, як це продемонстровано на препараті школи П. Масканьї, важко. По-друге, уся наукова спільнота, що визнає вагомість результатів П. Масканьї стосовно лімфатичних судин ТМО, фактично ігнорує роботи J. W. Prineas *(1979)* та M. Lohrberg і J. Wilting *(2016)*, котрі можна було б розглядати як підтвердження ще однієї групи спостережень *П. Масканьї.* Це важко пояснити якимись раціональними міркуваннями.

[5] "*Case XIII modele; Male head and neck showing the surface of the encephalon with the convolutions and superficial vessels of the brain, divisions of the trigeminal nerve, and hypoglossal nerve*" *(A. Riva та співавт., 2010)*.

[6] Cagliari Citadel of Museums, Сардинія, Італія. Є найменшою порівняно з флорентійською, віденською і болонською колекціями, містить лише 23 демонстраційні анатомічні муляжі *(models, moulage).* Найімовірніше, авторство належить зрілому Clemente Michelangelo Susini *(1754–1814)* — головному скульптору флорентійського музею La Specola *(https://en.wikipedia.org/wiki/La_Specola; https://en.wikipedia.org/wiki/Clemente_Susini), час виготовлення — 1803–1805 рр. (A. Riva та співавт., 2010). Колекцію замовлено сардинійським анатомом Francesco Antonio Boi під час його перебування на кафедрі хірургічної анатомії при госпіталі Santa Maria Novella, доставлено у Кальярі у 1806 році (Ibid.). A. Riva та співавтори (2010), з посиланням на працю P. Meloni Satta (1877), зазначають, що автором анатомічних препаратів, з яких C. M. Susini виготовляв воскові муляжі, був сам F. A. Boi; муляжі виявилися напрочуд стійкими — проіснували 2 століття без потреби у реставраційних роботах. Важливо, що і C. M. Susini, і F. A. Boi були, фактично, учнями П. Масканьї (https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni#Collaborations)*.

[7] Експонати цієї колекції виготовлені, за словами *A. Riva* та співавтори *(2010)*, у 1810 р.

[8] *A. Riva* та співавтори *(2010): "A finding that distinguishes the waxes of Cagliari from those of Florence and Vienna, and even from those of Bologna made in 1810, is the absence of lymphatics in the brain (Fig. 10A). Lymphatics are represented in brain preparations of these other collections and are said to be based on a mistake of Paolo Mascagni, who erroneously depicted them in his textbooks (Lukic´ et al. 2003)*."

[9] *https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni#Collaborations.*

[10] Зверніть увагу, що досягнення природної, значимої для навчання хірургів реалістичності препарату означало його відображення як такого, що містить не мертві, а живі тканини — у цьому полягає сенс будь-якого навчального муляжа *(дидактичну обумовленість створення муляжів і анатомічних препаратів важко заперечити).* Більш того, муляжі *"повинні"* володіти елементами схематизації, що розширює можливості модельєра, дозволяє жертвувати візуальною точністю задля демонстративності. За таких умов відсутність візуалізації лімфатичних судин на комплексних препаратах мозку у C. M. Susini свідчить про те, що автор і його консультант-анатом вважали ці судини *"невидимими"* не лише в умовах нативного анатомічного препарату, а й у живій тканині; більше того, вони не виявили бажання відобразити їх навіть із схематично-навчальною метою. Отже, є сенс припускати існування вагомої причини їх байдужого ставлення до idee fixe наукового доробку P. Mascagni — лімфатичної системи мозку, причому ще за життя самого автора *(P. Mascagni: January 25, 1755 — October 19, 1815; https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni).* Важлива деталь: повторимось, що C. M. Susini і F. A. Boi були, фактично, учнями П. Масканьї *(https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni#Collaborations)*

[11] "*The so-called blood–brain barrier (BBB) (an anatomical structure that, despite its name, is present in all parts of the neuraxis, with some small exceptions) prevents the formation of transudate (interstitial fluid) in the nervous tissue, thus preventing any change in the volume of these structures that would interfere with the functioning of the nervous cells; e.g. disruption of the BBB is the main cause of cerebral oedema, a very severe*

сті доказу пріоритету опису лімфеми ТМО витримку з праці P. Mascagni *(1787)*, у якій абзацом нижче йдеться про ідентифікацію ним тонких лімфатичних структур навколо магістральних судин не лише ТМО, а й поверхні мозку[1]. Про таке розташування ідентифікованих P. Mascagni *(1787)* лімфатичних елементів свідчить рисунок, наведений у його праці *(S. Sandrone та співавт., 2019, fig. 2)*. Пояснимо пікантність ситуації: серед наявної на даний час літератури квазілімфатичні *(LYVE-1-позитивні)* структури навколо судин[2] поверхні мозку і їх внутрішньомозкових відгалужень описано лише у двох (!) роботах — M. Lohrberg, J. Wilting *(2016)* та J. W. Prineas *(1979)* — практично повністю ігнорованих фаховою спільнотою. Тобто, існуючий фаховий консенсус визнає лімфатичні структури навколо судин і пазух ТМО, однак не навколо судин мозку й тим більше не у паренхімі мозку. Більш того, гігантська кількість досліджень простору навколо[3] судин речовини й поверхні мозку чи підпавутинного простору не фіксує у ньому жодних оформлених лімфатичноподібних каналів. Це перетворює свідчення P. Mascagni *(1787)* у сумнівне і підіймає епістемологічне питання: чи існують узагалі наукові припущення, котрі б виявилися повністю *(а не частково)* хибними, а також — якою повинна бути частка істинного у гіпотезі, щоби згодом, при виявлені цієї частки, гіпотезу можна було б зарахувати до провіденційних. Окреме питання виникає щодо можливості отримання методологічно цілком помилкових[4] даних, які за іронією долі виявилися близькими, якщо не ідентичними отриманим пізніше верифікованим свідченням.

Нарешті, зазначимо, що безліч сучасних коментаторів праці P. Mascagni *(1787)* розглядають описані ним лімфатичні структури саме як елемент мозку або ЦНС *(S. Sandrone та співавт., 2019)*. І якщо стосовно поверхневих судин півкуль такий підхід ще можна виправдати бодай тісною асоціацією з мозковою речовиною, то зарахування ТМО з її лімфемою до складу головного мозку чи *(що ще гірше)* до складу ЦНС[5] — помилкове[6].

---

pathological condition. ***As transudate does not form in the CNS, it is not necessary to have any lymphatic vessel in this part of the human body****." (квінтесенція позиції виділена нами — В. М.)*

[1] "*Lymphatica in cerebri superficie simili modo glutine absque colore repleta vidi. Cum in cadaveribus sanguinis effusiones inveniebantur nonnumquam repleta conspexi vascula quaedam, quae ex nodulis, cursu aliisque qualitatibus ita lymphatica aemulabantur, ut, si quid longa docet experientia, ejusdem esse indolis vocare in dubium nequiverim.*" *(цит. за: F. Bucchieri та співавт., 2015). S. Sandrone* та співавтори *(2019)* вперше наводять власний переклад частини цитованої праці *P. Mascagni (1787),* яка стосується опису лімфатичних утворів ТМО і мозку: *"The lymphatics of the hard membrane follow the course of the blood vessels and leave the cranial cavity together with them, through the foramen spinosum; they subsequently join the [lymphatics] extending from the pterygoid muscles and reach the glands close to the division of the internal jugular. Some small trunks bury themselves between the layers of the hard membrane, near the longitudinal sinus. Once the hard membrane has been disengaged from the skull afer the lymphatics have expanded with uncoloured beeswax through injection of colored [wax] into the blood vessels, many small trunks become visible, which seem to have been cut of at the outer surface. I think this allows the conjecture that they are sent into small openings of the skull, so that they [again] pass out via its outer surface. But in order to fll these small vessels with colorurless beeswax, it is necessary that the injection of the blood vessels succeeds optimally, which in my experience is an extremely rare event at this site. Yet it has sometimes occurred that, with the help of an eyeglass, I could follow their trunks alongside the arteries, as well as meningeal veins, up to the foramina spinosa, and from there to the glands at the division of the internal jugular [vein]. I saw that the lymphatics at the surface of the brain were similarly filled with colorless beeswax. Although in cadavers sometimes efusions of blood were found, I saw certain small vessels flled up which so much resembled lymphatics because of [their] nodes, course and other characteristics, that, through long experience, it was impossible to doubt they were of the same kind.* ***But since these very tiny vessels for the most part merge with veins carrying blood, between the layers of the hard membrane [and] near to the channel of the longitudinal sinus, they eventually drop out of sight.*** *The same happens to the [vessels] bending down from the hemispheres to the base of the brain, when they join the circumference of the carotid arteries. However, these are so extremely tiny that I never succeeded to inject them with quicksilver. But I injected other* ***small vessels located in the arachnoid,*** *wide enough to fnd them filled with air or beeswax, afer injection of the blood vessels.* ***They simulated the aspect of lymphatics:*** *quicksilver quite easily went from the trunk to its sprigs, like in the liver, but owing to the delicacy of the wall they tend to rupture soon, so that up to now I have tried in vain to get as far as the glands with the injection [method]. Certainly mercury appears sharply defined in some canal, branches seem to go of from the trunks, but because their size is too small, I am still undecided about their nature. The vertebral and carotid arteries are surrounded by very tiny filaments, which in all respects resemble lymphatics, although they are devoid of fuid. After the more successful injections, they are filled with colorless beeswax, and in all respects they are like lymphatics. Finally, I filled lymphatics with mercury in the carotid canal itself and at the site where the jugular vein has its exit; these run towards glands at the inside of the internal carotid, close to the beginning of the carotid canal and adjoining the larger straight internal muscle of the head, or [they run to the glands] lying in the division of the internal jugular vein. These trunks* ***clearly show that lymphatics emerge from the cranial cavity****; nobody will deny that their branches and origins are present in the organ and in the [other] structures of that same cavity. Although what has been said about the existence of lymphatics in the brain still has to be amended and completed, one thing at any rate remains to be accomplished: that the continuity of twigs and branches with its trunks may extend to the glands of the eye. This joy is still a wish of mine. (Translation by Jan van Gijn)*.". Найцікавіші місця виділено нами нижнім підкресленням і жирним шрифтом — В. М.

[2] Періваскулярно.

[3] Періваскулярного простору.

[4] У розглядуваному випадку — можливо й артефактних.

[5] ЦНС — системне поняття, що об'єднує певні анатомічні структури насамперед за функціональним принципом.

[6] Приміром, S. Sandrone та співавтори *(2019),* полишаючи будь-які двозначності, опис лімфатичних структур ТМО і поверхневих судин мозку в аналізованій ними роботі P. Mascagni *(1787)* вважають їх саме як елементи *"лімфатичної системи у мозку": "To give the scientific community direct access to Mascagni's texts, here we provide the English translation of his very first account of lymphatic system* ***within the brain*** *..." (виділено нами — В. М.).* Закінчення цитованої роботи *S. Sandrone* та співавторів *(2019)* засмучує демагогічністю: *"The myth that the CNS has no interaction with peripheral immunity, in part due to the lack of lymphatic vessels, can definitively no longer be*

За таким принципом до *"лімфатичного апарату мозку (й ЦНС)"* вповні можна віднести також і лімфатичні судини черепа, апоневрозу й узагалі — голови. У цьому контексті повторимо думку M. Matsumae та співавторів *(2016)*: "*However, because the dura mater arises to direct and guide the skull, some may consider it no wonder if the lymphatic system exists in the dura mater*".

Враховуючи усі зазначені обставини, думаємо, що більш виваженим і епістемологічно переконливим є пошук пріоритету у відкритті внутрішньочерепного лімфатичного апарату серед відтворюваних експериментальних досліджень. Напевне, неможливість вільного відтворення через позбавлення наукової спільноти якісних протоколів лімфографічних досліджень або через якісь інші обставини переміщують результати і свідчення П. Масканьї у клас казуальних. І, підозрюємо, саме цей момент був причиною негативного чи просто критичного ставлення наукової спільноти до результатів П. Масканьї, а не пафосно змальовуваний сучасними коментаторами ефемерний *"консерватизм"*[1]. П. Масканьї, якщо хочете, попри певний драматизм життєвого шляху: починаючи з 1801-го року займав посаду професора Пізанського, згодом — Флорентійського університету, отже, безсумнівно, був досить впливовим представником тогочасного наукового й соціального істеблішменту[2]. Починаючи з 1781-го року він консультує C. M. Susini під час виготовлення дороговартісних воскових муляжів власних препаратів[3] — справи, яка за визначенням вимагала щедрого фінансування. Приміром, стосовно створення експозиції воскових моделей музею Кальярі у A. Riva та співавторів *(2010)* знаходимо наступне: *"Meloni Satta (1877) states that it was Boi himself who performed the dissections reproduced by Susini. The waxes cost 14 800 lire, funded from Carlo Felice's personal budget (Cara, 1872).* ***This was a very substantial sum;*** *Susini, as chief modeller of La Specola Museum, earned just 1440 lire per year (Castaldi, 1947) and the high price may be related to the cost of the wax". (виділено нами — В. М.)*. П. Масканьї був куратором проекту, здійсненого на замовлення Імператора Священної Римської Імперії Йосифа II, результатом якого стала колекція воскових моделей відомого до цього часу музею Жозефінуму[4] *(I. K. Lukic та співавт., 2003; A. Riva та співавт., 2010)*. Усі ці замовлення, безсумнівно, виконувалися за участю багатьох фахівців — препараторів, скульпторів, імовірно й технічних працівників, котрі в той чи інший спосіб належали до так званої флорентійської анатомічної школи *(A. Riva та співавт., 2010)*. Отже, можна припускати, що П. Масканьї не лише мав фінансові й організаційні можливості якісно сформулювати й зафіксувати друкарським способом, а й передати наступному поколінню учнів навики рутинного відтворення і використання створеної ним лімфографічної методології. Саме тому, повторимось, у нас немає вагомих підстав вважати опис П. Масканьї внутрішньочерепних лімфатичних структур системним *(у сенсі відтворюваним і верифікованим іншими дослідниками)*, вповні можливо, що цей факт є радше казуальним; автор не залишив ані самих препаратів *(що неможливо з очевидних причин)*, ані засобів верифікації чи фальсифікації наведених ним спостережень

---

supported. As the contemporary description of lymphatics within the CNS marks a milestone in the history of neurology, learning and studying the history of medicine, especially through the direct exploration of the original texts, will help the scientific community to further appreciate modern discoveries as well as to pave the way to future biomedical breakthroughs.". Концептуальне положення, над якими іронізують у виділеній нами частині тексту автори *(на початку роботи — "a long-lasting dogma that the brain was an "immune-privileged site")*, спеціалістами навряд чи коли-небудь розглядався у догматичному ключі й станом на даний час залишається, за певними міноритарними винятками, не дезавуйованим *(див. том II, с. 314)*. Більше того, щонайменше посмішки заслуговують гучні заяви про *"повалення догми про імунологічну привілейованість мозку"* віднайденням позамозкового лімфатичного апарату у порожнині черепа. Ні до чого іншого, як до нової догматизації й стигматизації, такі заяви призвести не можуть. Ось як це відбувається: *"Swedish anatomist Magnus Gustaf Retzius (1842–1919), son of the anatomist Anders Retzius (1796–1860),* ***probably became a major impediment to research progress in neuroimmunology.*** *In his Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes, which was compiled in German with the pathologist Axel Key and published by Norstedt and Söner in Stockholm in 1875, a detailed description of the lack of lymphatic circulation in the brain was provided. This work, which certainly* ***betrayed Mascagni's original intention,*** *may have been misleading many scientists for almost 150 years, perhaps leading to the widespread, but wrong, belief that Mascagni "was probably so impressed with the lymphatic system that he saw lymph vessels even where they did not exist — in the brain"*[9] *(but see also the 38th edition of the medical textbook Gray's Anatomy)." (виділено нами — В. М.)*. Шкода, що такі поважні видання, як *Nature Medicine*, стають майданчиком історіографічного дискурсу сумнівної якості.

[1] O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавтори *(2018)* пишуть*: "... Mascagni's discovery of the meningeal lymphatics was forgotten for two centuries* ***because no one could repeat his experiments due to technical problems****." (виділено нами — В. М.)*.

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

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Clemente_Susini:* "*In 1780 Joseph II, Holy Roman Emperor, brother of the Grand Duke of Tuscany, visited the museum. He was profoundly impressed by the models, perceiving the value they would provide to students of medicine, and ordered a set of models.[3] The work was undertaken between 1781 and 1786, and consisted of about 1000 wax sculptures. The models were based in part on anatomical drawings, in part on corpses dissected by anatomists such as Felice Fontana and Paolo Mascagni.*" Або: "*In 1781, Mascagni began advising sculptor Clemente Susini, who was working on a collection of human anatomical waxes. The collection was completed in 1786 and consisted of approximately 800 pieces[4].*" *(https://en.wikipedia.org/wiki/Paolo_Mascagni#Collaborations)*.

[4] Josephinum, Відень, Австрія.

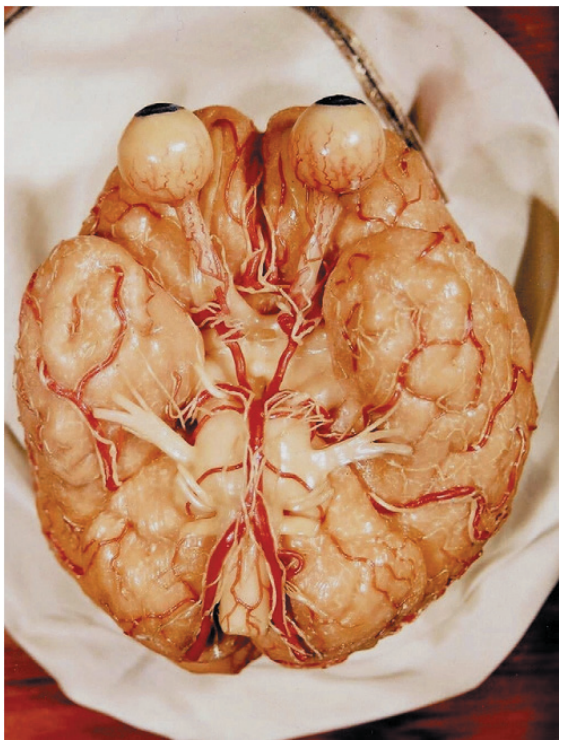


Рис. 119. Ті самі *"лімфатичні"* судини по ходу магістральних артеріальних судин і на поверхні мозку на восковій моделі, виконаній фахівцями школи П. Масканьї. I. K. Lukic та співавтори *(2003)*

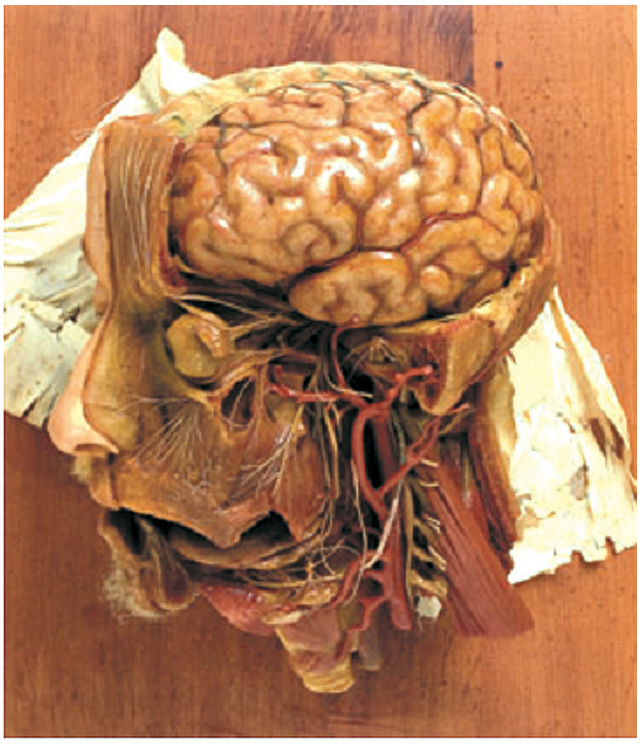


Рис. 120. Ділянка і судини — фактично, ті ж самі, але лімфатичних елементів на цій восковій моделі ймовірного авторства C. M. Susini — катма. І це при тому, що скульптор — теж вихованець флорентійської школи. A. Riva та співавтори *(2010)*

фаховою спільнотою; візуальна фіксація факту відбулася графічно і скульптурно — в обох випадках доволі схематично[1].

Отже, історичні розвідки з проблематики внутрішньочерепного лімфатичного апарату й черезлімфатичного ліквороводтоку, здійснені до публікації праці F. Bucchieri та співавторів *(2015)*[2], на наш погляд, не втрачають актуальності[3].

[1] Схематичність скульптурної фіксації ми вже обговорювали; рисунки з праці П. Масканьї 1787-го року, наведені вище *(S. Sandrone ma співавт., 2019)*, виконані, найімовірніше, у техніці монохромної графіки, котра навряд чи може задовільно відтворити усі важливі з точки зору сучасності структурні нюанси.

[2] Хоча цей факт був щонайменше двічі опублікований набагато раніше: "*Almost two centuries later, another Italian scientist reported Mascagni's "discovery" of lymphatic vessels after inspecting samples of human dura (Lecco, 1953) ...". (S. Da Mesquita ma співавт., 2018 a)* і *"More recent reports (Lecco, 1953; Li et al. 1996) have also confirmed this historic observation." (F. Bucchieri ma співавт., 2015).* Останнє твердження авторів важко перевірити: у роботі J. Li та співавторів *(1996)* згадок про вклад *P. Mascagni* чи *V. Lecco* ми не знайшли.

[3] Ось свідчення непростої ситуації щодо фіксації описаних *ad oculus* лімфатичних макроструктур у працях піонерів дослідження морфології нервової системи: "*Dural lymph vessels were described in humans by Mascagni in 1787 (reproduced in Bucchieri et al., 2015), and by von Recklinghausen (1862). But dural lymph vessels are not normally conspicuous and, although Boehm (1869), for example,* ***discussed them, neither he nor Key & Retsius (1875) indicate them in heir figures****; despite searching for them,* ***von Recklinghausen did not find them in the guinea pig.***" *(J. A. Coles ma співавтори, 2017; виділено нами — В. М.). B. Engelhardt ma співавтори (2016) теж демонструють обережне ставлення у цьому питанні: "Lymph vessels of the dura mater were probably described first by Mascagni in 1787 in his study "De lymphaticis profundis capitis et colli" [21], and since then, functional drainage by this route has been demonstrated by Schwalbe et al. [121], Andres et al. [9], Cserr and Knopf [34], Kida et al. [69], and more recently by Aspelund et al. [11] and by Louveau et al. [81]." (виділено нами — В. М.).* У наступній роботі B. Engelhardt та співавтори *(2017),* не зважаючи на визнання у попередній роботі пріоритету *P. Mascagni* у ідентифікації лімфатичних структур ТМО, фактично віддають пріоритет у цьому питанні *G. Schwalbe*, цитуючи повідомлення *É. Mezey* та *M. Palkovits (2015): "... rediscovery of lymphatic vessels in the dura mater, which were first described in the 18th century*[17] *..." і обходячи увагою добре відоме їм повідомлення F. Bucchieri* та співавторів *(2015,* посилання на цю роботу у праці *B. Engelhardt* та співавторів, *2016* наявне під номером *[21]).* Цікаво, що згадувана *B. Engelhardt* та співавторами *(2017)* праця *G. Schwalbe* була опублікована у 1869-му році; отже, автори чинять рутинну помилку, відносячи її до 18-го століття *(слід було зазначати 19-те століття)*, натомість саме робота *P. Mascagni* відноситься до 18-го століття.

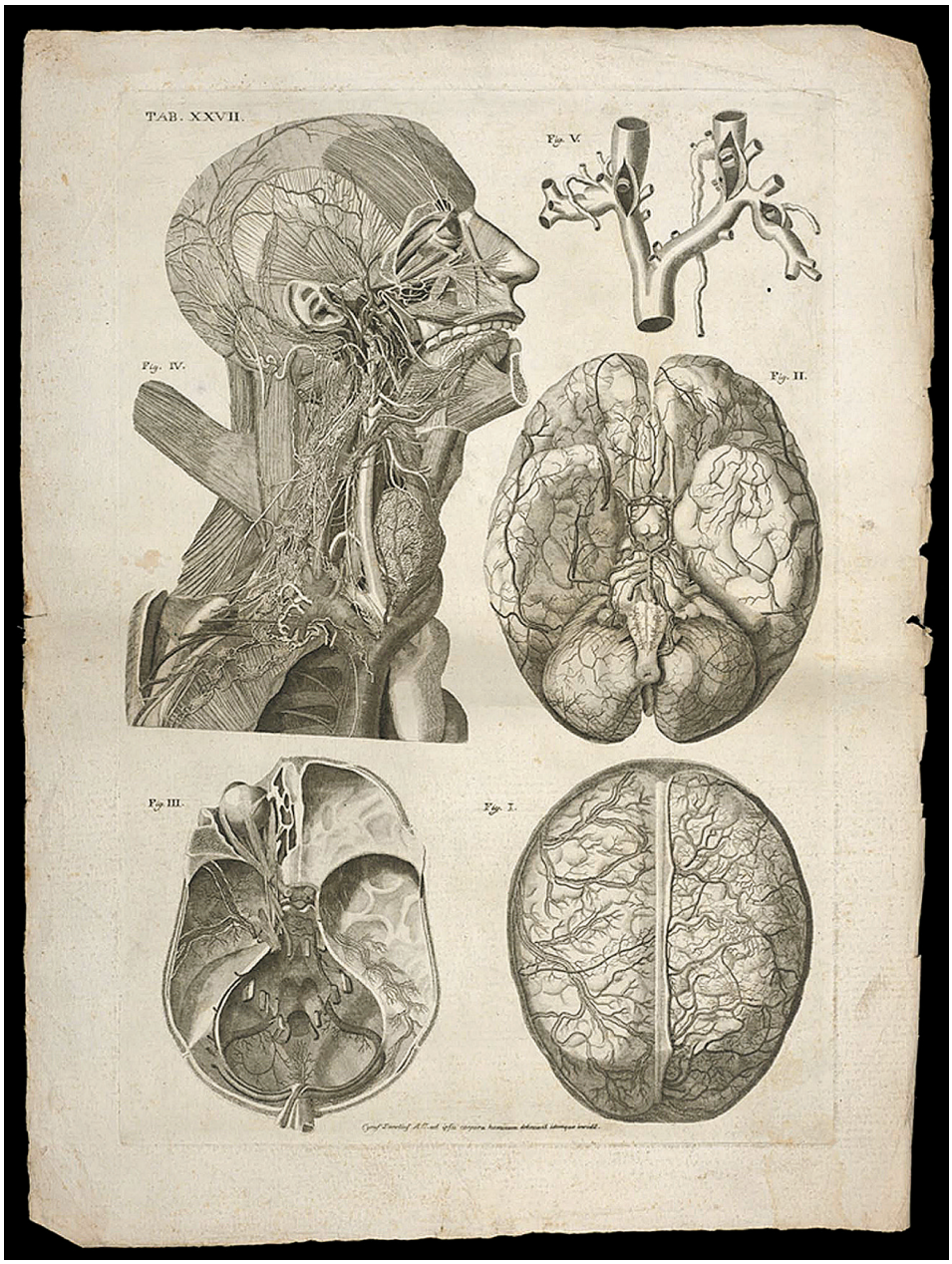


Рис. 121. Саме в цих ділянках *(а не лише у ТМО)* волів бачити лімфатичні структури П. Масканьї *(S. Sandrone та співавт., 2019)*. Якщо ми вважаємо вірними його переконання стосовно лімфеми ТМО настільки, що розглядаємо їх пріоритетними, що робити з його твердженнями щодо лімфатичного апарату судин поверхні мозку — до цього часу для більшості коментаторів сумнівними?

анахорет Спіров

На кафедрі анатомії Київського медичного інституту[1] свого часу працював професор, ім'я якого, виходячи з народного поголосу, вкутане поєднанням пієтету та поблажливого гумору, пов'язаного з легкою ексцентричністю особи, словом, огорнуте образом певного *"інтелігентного юродства"* у найпозитивнішому,

[1] Нині — Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

прямо агіографічному розумінні цього слова[1]. Ім'я цієї людини — Михайло Сергійович Спіров[2]. Пригадується, як доцент кафедри нейрохірургії столичного медуніверситету Ірина Наумівна Бойченко щоразу з особливою шаною описувала проф. Спірова, котрого їй пощастило спостерігати й слухати у якості лектора. Наявні й інші спогади сучасників, приміром, широко відома у вузьких колах історія з евакуацією до Челябінська. Конфіденти смачно переповідають байку, мовляв Спіров узяв з собою до Челябінська два чемодани кісток і більш нічого... Дехто додає: це не тому, що він був невповні притомним анатомом, без огляду закоханим у предмет своєї праці, а всього лиш тому, що більш ні́чого було брати. Та й навіть самих чемоданів, скоріш за все, не було: Спіров був жебракуватий до дивакуватості, рівень його *"достатку"* фальсифікує усякі припущення про наявність у нього власних валіз...

Враховуючи той момент, що Спіров отримав знання професора без захисту докторської дисертації *(а також ряд інших епізодів, котрі випадає переповідати лише усно)*, деякі утаємничені джерела серйозно сумнівались у його спроможності й компетентності як вченого-анатома й лімфолога, визнаючи, однак, за ним широку загальну ерудицію.

І от на тобі: саме зараз, через півстоліття після смерті, стала очевидною не те що *"профпридатність"*, а глибина й проникливість Спірова як науковця-лімфолога: він *(нівроку собі!)* поряд з іншими ровесниками-анатомами, описав лімфатичні судини ТМО, та ще й як описав! Його дані щодо анатомії цих утворів вражаюче співпадають із сучасними.

Цю працю *(М. С. Спиров, 1939)*[3], незважаючи на її доступність для ознайомлення у Києві, оминув мовчанням його учень А. А. Архипович у своїй дисертації, присвяченій венозній системі ТМО *(див. том II, с. 335-338)*. Пікантність ситуації в тому, що Архипович згадав ряд інших праць Спірова, присвячених проблемам ліквородинаміки, окрім цієї. І це загалом зрозуміло: враховуючи те, що він *(А. А. Архипович)* і вся тогочасна наукова спільнота відкидали існування лімфатичних судин ТМО, а Спіров був його науковим консультантом, мовчати про єретичну працю шефа було єдиною розумною лінією поведінки. Однак, ось зовсім недавно стало зрозуміло, що дані, отримані Спіровим стосовно лімфатичних судин ТМО, а також щодо дренування ~LCS~ у вени губчатки кісток черепа *(diploe; М. С. Спіров, 1927, 1930)* — вірні й позбавляють усякого сумніву стосовно непересічності професійного й наукового таланту автора, зокрема у царині лімфології.

Коротше кажучи — поряд з нами жив і викладав анатом-лімфолог світового рівня. І це без іронії та, як видно з подальшого матеріалу, без видутого пафосу.

Згадувана видатна наукова праця М. С. Спірова *(М. С. Спиров, 1939)* була виконана на трупах дітей[4], з використанням методики ін'єктування періваскулярного простору ТМО, відтвореної Г. Ф. Івановим[5]. Автор під тиском 10–30 мм рт. ст. приладом Стефаніса вводив жовту геротовську масу в тканину ТМО поблизу гілок середньої оболонкової артерії так, щоб у зону ін'єкції потрапляла адвентиційна її оболонка. З ділянки екс-

---

[1] Агіографія *(від грец. ἅγιος — "святий", і γράφω — "пишу")* — жанр християнської літератури, присвячений опису життя святих, а також наукова дисципліна, що вивчає історію виникнення життєписів святих *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Агіографія)*. *Юродство (Христа ради)* — чи не найтяжча форма християнської аскези, котра полягає у показовому зреченні власного раціонального розуму, вдаваному божевіллі задля посоромлення *"лукавства розуму світу цього"* перед лицем Істини. При цьому юродивий залишається вповні притомним, однак старанно приховує це, відкриваючись одиницям. *"Юродство (стцерк.-слов. оурод҃ъ, юрод҃ъ [1] — "дурень, безумний" [2])* — культурно-історичний і соціально-психологічний феномен, граничне самопринижения людини, що виявляється у формі гротесково-трагічної самоіронії.*[3]. ... Парадоксальна природа подвигу юродства Христа ради (уявне божевілля з метою викриття зовнішніх мирських цінностей, приховування власних чеснот і привертання на себе зневаги й образ) визначає традиційний набір мотивів житій юродивих використання цитат з 1-го Послання до Коринтян ап. Павла (1 Кор. 1:25–27; 3:18–19; 4:10) та ін., які слугують свого роду виправданням цього подвигу ..." (https://uk.wikipedia.org/wiki/Юродство).* Образ юродивого, зазвичай ширший, аніж класичний *"безумний чоловік у лахмітті";* загальновідомий приклад *"інтелігентного юродивого"* — князь Мишкін Ф. Достоєвського *(https://en.wikipedia.org/wiki/Foolishness_for_Christ)*.

[2] Спіров Михайло Сергійович *(1892–1973)* — народився у с. Вишегорському Сергацького повіту Нижегородської губернії у сім'ї священика. У 1917 р. закінчив медичний факультет Московського університету, працював помічником прозектора анатомії Вищої Московської медичної школи, Київського медичного інституту, старшим прозектором анатомії Ленінградської військово-медичної академії і старшим асистентом кафедри анатомії Ленінградського педагогічного інституту імені О. І. Герцена. Завідувач кафедри анатомії Київського медичного інституту *(1930),* професор *(1932).* Заслужений діяч науки і техніки України *(1943).* За свідченням очевидців — глибоко релігійна, урівноважена, доброзичлива й порядна людина. Досліджував будову міжниркових тіл, ембріогенез мозкових оболон людини, шляхи циркуляції ~LCS~, деякі вади розвитку людини, морфологію легень у порівняльному аспекті, лімфатичну систему, зокрема тонкої кишки, черевної порожнини, гортані, щитоподібної залози, трахеї і ТМО *(навед. за: В. Г. Черкасов: http://nmuofficial.com/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-anatomyy-cheloveka/istoriya-kafedri-7/; 02.07.2020)*.

[3] Спиров М. Лимфатические структуры твердой оболочки головного мозга человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1939; XX(1):148–194.

[4] Кількість спостережень, вік, стать і причини смерті не вказано, їх можливий вплив на стан ТМО не аналізовано.

[5] Посилання, яке подає М. С. Спіров: *"О движении цереброспинальной жидкости в мозге и его подоболочечных пространствах. Архив биологических наук"*; ймовірне точне посилання таке: Иванов Г. Ф. О движении цереброспинальной жидкости в мозгу и его подоболочечных щелях. Архив биологических наук. 1935. Т.39. С.31–*37 (наводимо за: Н. А. Пахтусова, 2005)*.

травазату, залежно від його розташування у товщі ТМО, барвник інколи миттєво розповсюджувався увсебіч, інколи — повільно поширювався вздовж стінки крупних кровоносних судин, локалізуючись в околі їхніх гілок, з'єднуючись з аналогічними сусідніми ділянками. Використовуючи мале збільшення та світлооптичну мікроскопію, автор помітив, що розповсюдження барвника тонкими смугами по ходу *a. meningea media* та її гілок — головне явище за такої методики введення. Лімфатичні мережі за його спостереженнями — виразні, відрізняються від венозних[1], розташовуються у поверхневому та внутрішньому[2] шарах ТМО, пов'язані з пухкими періваскулярними просторами[3], ймовірно, беруть участь у дренуванні ~LCS~ і, що найцікавіше, такий шлях дренування може включати і періваскулярні простори м'якої оболони мозку[4].

Направду, дивовижно, але аналогічна картина *(див. порівняльний рис.)*[5] організації періваскулярної лімфеми ТМО підтверджена сучасними, на порядок точнішими й ретельнішими дослідженнями. Так, A. Aspelund та співавтори *(2015)* й R. M. Izen та співавтори *(2018)* описують лімфатичні судини[6], розташовані паралельно верхній сагітальній та іншим пазухам ТМО миші й людини, а також уздовж *a. meningea media*, її магістральних гілок, причому за різного віку тварин; під час дозрівання протяжність таких ділянок залягання лімфатичних судин збільшується[7]. Паралельний характер розташування лімфатичних судин стосовно артеріальних і венозних судин ТМО, а також пазух ТМО, їх роль у дренуванні рідини через анатомічні отвори черепа у лімфатичний апарат шиї вважається визнаним фактом[8]. Порівняно зі склепінням черепа, лімфема ТМО його

---

[1] *"Лимфатические сети твердой оболочки головного мозга весьма похожи на венозные, и только по некоторым отдельным признакам (замкнутость сети, образование местных утолщений и большое выступание сетей) и особенностям топографического расположения удается с несомненностью дифференцировать лимфатические сети от венозных сплетений. Лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки вследствие особенностей ее строения имеют особенную форму и расположение и отличаются от таковых других соединительнотканных образований." (М. С. Спиров, 1939).*

[2] Див. наступну виноску.

[3] Що було встановлено для інших органів — *А. Сушко*, 1937 *(цит. за: М. С. Спиров, 1939; Сушко А. 1937. Морфологія відтікання легеневої лімфи в людини. Лімфатичні судини легені — поверхневі, глибокі й відвідні. Експериментальна медицина № 1); "Нужно думать, что в рыхлых соединительнотканных структурах perivascula, окружающих ствол, ветви средней артерии твердой мозговой оболочки и вены, происходит распространение инъекционной массы и проникновение ее в систему тонких лимфатических ходов (рис. 2, 8, 9, 12 и 13). ... Совершенно очевидно, что разрыхленные участки твердой мозговой оболочки, окружающие кровеносные сосуды, содержат пространства, дисперсно инъицировавшиеся в моих случаях и дающие начало лимфатическим сосудам (препараты № 1, 5, 7 и 8). Періваскулярные пространства твердой мозговой оболочки инъицируются, как пространства, как система ходов в адвентиции сосудов или en masse выполняются инъекционной массой. ...* ***В твердой оболочке головного мозга періваскулярные пространства сообщаются, нужно думать, с системой тонких ходов, пронизывающих твердую оболочку и представляющих вставочное звено абсорбирующей лимфатической системы твердой мозговой оболочки, — системой, связывающей ее періваскулярные пространства с оформленными лимфатическими путями.*** *Я не мог установить продолжение этих тонких ходов твердой мозговой оболочки в вены, от которых они отличаются и своей формой и положением в другом структурном слое твердой оболочки, и трактую их, как принадлежащие к структурам лимфатической системы. Они содержатся как в наружном (препарат № 3), так и во внутреннем слое твердой мозговой оболочки (препараты № 2 и 9). ... Система тонких ходов твердой оболочки головного мозга человека, связанная с періваскулярными пространствами, принадлежит к структурам лимфатической системы и представляет ее добавочное звено. ... Выявляемые в условиях инъекции пути, соединяющие твердую оболочку головного мозга с паутинной и мягкой оболочками, проходимы для цереброспинальной жидкости в ее оттоке на периферию" (М. С. Спиров, 1939; виділено нами — В. М.).*

[4] *"Система тонких лимфатических ходов, пронизывающих внутренний слой твердой мозговой оболочки, может способствовать абсорбции цереброспинальной жидкости, проникшей в субдуральное пространство головного мозга. Данные инъекции твердой оболочки головного мозга соответствуют ее оформленным каналам, и на основании их можно постулировать отток цереброспинальной жидкости на периферию* ***через пути, соединяющие твердую оболочку с періваскулярными пространствами мягкой оболочки головного мозга,*** *хотя эти данные и не слагают полной картины отводящих лимфатических путей, прослеженных от их истоков в мозговых оболочках до соответственных регионарных лимфатических узлов.* ***На основании вышеприведенных исследований связь между періваскулярными и лимфатическими сосудами мыслится через вставочное звено лимфатической системы, представляющее системы тонких ходов твердой оболочки головного мозга****. Лимфатическая система (ймовірно, йдеться про сукупність чітко морфологічно відмінних лімфатичних судин — В. М.) не представляется таким образом открывающейся в періваскулярные пространства открытой системой в смысле проф. Иванова, а связанной с ними оформленными путями. Инъекция позволяет установить новые лимфатические структуры твердой оболочки головного мозга, и очень желательно в условиях эксперимента изучить продвижение инъекционной массы в лимфатических пространствах твердой мозговой оболочки,* ***а также в адвентиции и связанной с ней мышечной оболочке кровеносных сосудов мозговых оболочек.****"* Виділені нами частини тексту свідчать про ще один важливий висновок, який на даний час вважається загальновизнаним *(нам важко стверджувати про пріоритет такого передбачення)*: періваскулярні простори на рівні мозкових капілярів і судин разом з їхньою адвентицією є шляхом дренування інтерстиційної рідини мозку у шийне лімфатичне русло.

[5] Рис. 2 і рис. 13 у статті: М. С. Спиров, 1939.

[6] A. Aspelund та співавт., 2015 — експресія PROX-1, LYVE-1 або їх коекспресія; R. M. Izen та співавт., 2018 — коекспресія LYVE-1 і PROX-1 або PROX-1 і podoplanin.

[7] A. Aspelund та співавт., 2015 — *Fig. 1 A*, C; R. M. Izen та співавт., 2018 — *Fig. 4*, *Fig. 7*, *Fig. 8*.

[8] A. Louveau та співавтори *(2017): "Lymphatic vessels located alongside the arteries, major venous sinuses, and cranial nerves appear to provide a pathway of drainage out from the cranium along these anatomical structures via the various foramina at the base of the skull (45, 46). Furthermore, lymphatic vessels under the olfactory bulb crossed the cribriform plate, where olfactory nerves travel through bone into the nasal mucosa."*

основи розвиненіша, містить лімфатичні судини з клапанами і, найімовірніше, може дренувати з порожнини черепа[1] антигензначимі речовини й антигенпрезентуючі клітини *(A. Louveau та співавт., 2017)*.

Ось вам і анахорет Спіров, або, як деякі вслід йому кепкували — *"'червоний професор' без захисту докторської"*...



Рис. 122. Професор М. С. Спіров і майбутня доцентеса кафедри нейрохірургії І. Н. Бойченко

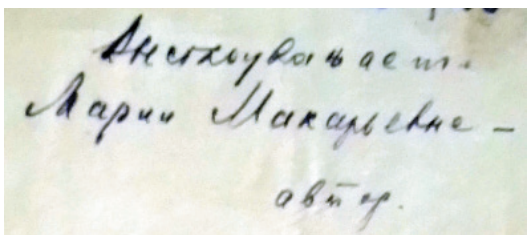


Рис. 123. Дарчий напис на відбитку статті: *"Высокоуважаемой Марии Макарьевне — автор"*

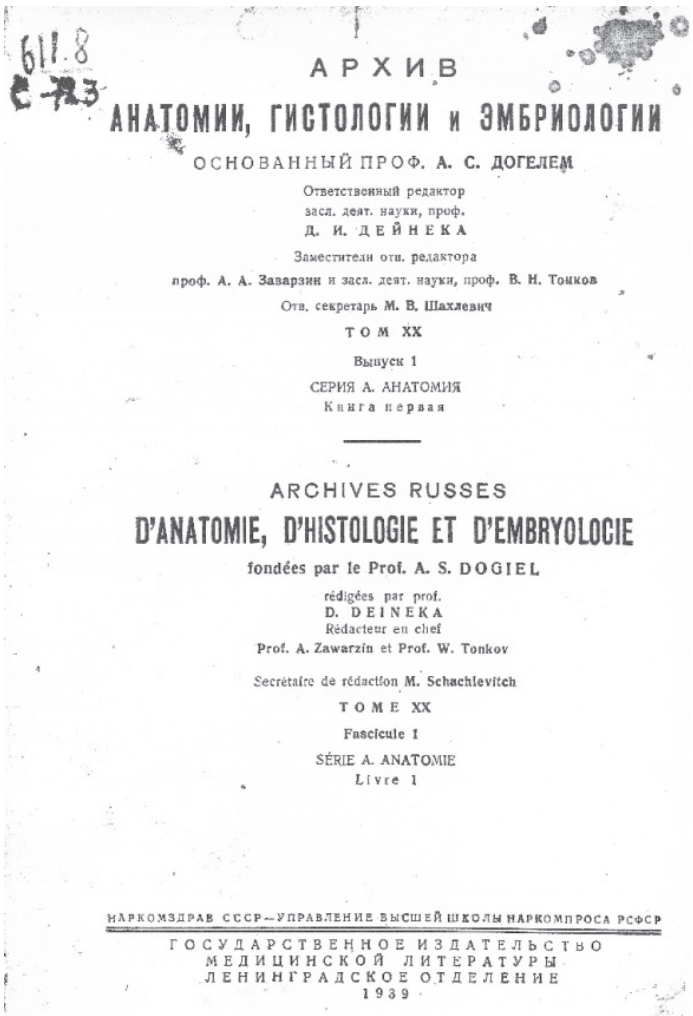
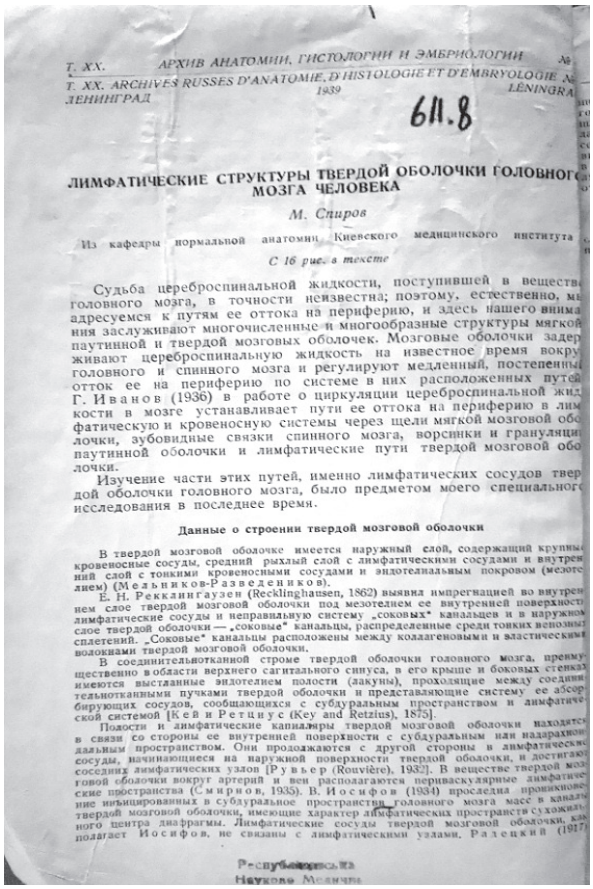


Рис. 124. Перша сторінка спеціальної авторської витримки з журналу, де опублікована стаття Спірова 1939-го року *(М. С. Спиров, 1939)*; наявна у загальному доступі у Національній науковій медичній бібліотеці України

[1] Йдеться, передусім, про речовину мозку.



Т. XX. АРХИВ АНАТОМИИ, ГИСТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ №
T. XX. ARCHIVES RUSSES D'ANATOMIE, D'HISTOLOGIE ET D'EMBRYOLOGIE №
ЛЕНИНГРАД 1939 LÉNINGRA

611.8

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ ТВЕРДОЙ ОБОЛОЧКИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

М. Спиров

Из кафедры нормальной анатомии Киевского медицинского института

С 16 рис. в тексте

Судьба цереброспинальной жидкости, поступившей в вещество головного мозга, в точности неизвестна; поэтому, естественно, мы адресуемся к путям ее оттока на периферию, и здесь нашего внимания заслуживают многочисленные и многообразные структуры мягкой паутинной и твердой мозговых оболочек. Мозговые оболочки задерживают цереброспинальную жидкость на известное время вокруг головного и спинного мозга и регулируют медленный, постепенный отток ее на периферию по системе в них расположенных путей. Г. Иванов (1936) в работе о циркуляции цереброспинальной жидкости в мозге устанавливает пути ее оттока на периферию в лимфатическую и кровеносную системы через щели мягкой мозговой оболочки, зубовидные связки спинного мозга, ворсинки и грануляции паутинной оболочки и лимфатические пути твердой мозговой оболочки.

Изучение части этих путей, именно лимфатических сосудов твердой оболочки головного мозга, было предметом моего специального исследования в последнее время.

Данные о строении твердой мозговой оболочки

В твердой мозговой оболочке имеется наружный слой, содержащий крупные кровеносные сосуды, средний рыхлый слой с лимфатическими сосудами и внутренний слой с тонкими кровеносными сосудами и эндотелиальным покровом (мезотелием) (Мельников-Разведенков).

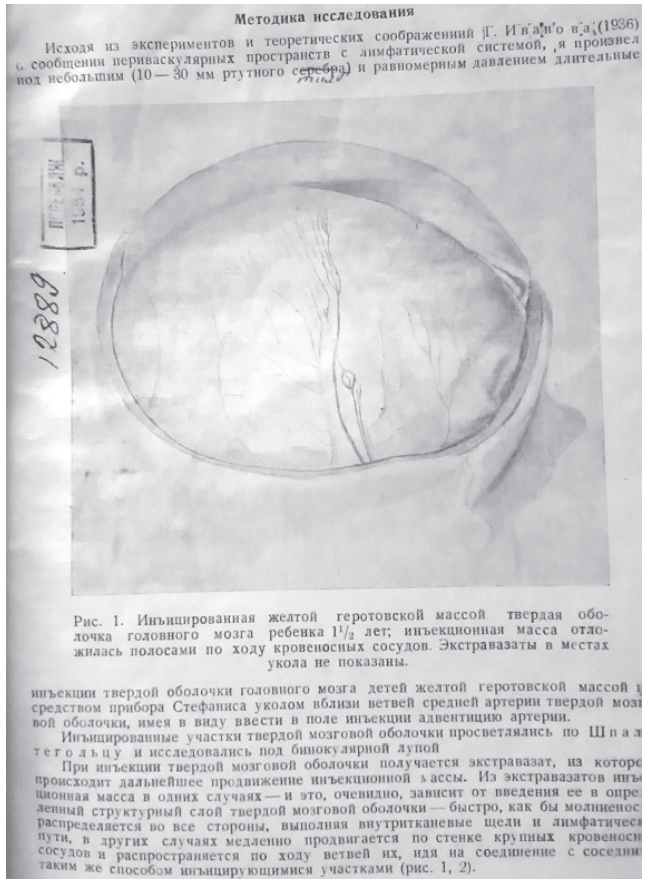
Е. Н. Реклингаузен (Recklinghausen, 1862) выявил импрегнацией во внутреннем слое твердой мозговой оболочки под мезотелием ее внутренней поверхности лимфатические сосуды и неправильную систему „соковых" канальцев и в наружном слое твердой оболочки — „соковые" канальцы, распределенные среди тонких волокнистых сплетений. „Соковые" канальцы расположены между коллагеновыми и эластическими волокнами твердой мозговой оболочки.

В соединительнотканной строме твердой оболочки головного мозга, преимущественно в области верхнего сагиттального синуса, в его крыше и боковых стенках имеются выстланные эндотелием полости (лакуны), проходящие между соединительнотканными пучками твердой оболочки и представляющие систему ее абсорбирующих сосудов, сообщающихся с субдуральным пространством и лимфатической системой [Кей и Ретциус (Key and Retzius), 1875].

Подсосы и лимфатические капилляры твердой мозговой оболочки находятся в связи со стороны ее внутренней поверхности с субдуральным или надарахноидальным пространством. Они продолжаются с другой стороны в лимфатические сосуды, начинающиеся на наружной поверхности твердой оболочки, и достигают соседних лимфатических узлов [Рувьер (Rouvière), 1932]. В веществе твердой мозговой оболочки вокруг артерий и вен располагаются периваскулярные лимфатические пространства (Смирнов, 1935). В. Иосифов (1934) проследил проникновение инъицированных в субдуральное пространство головного мозга масс в канальцы твердой мозговой оболочки, имеющие характер лимфатических пространств сухожильного центра диафрагмы. Лимфатические сосуды твердой мозговой оболочки, как полагает Иосифов, не связаны с лимфатическими узлами. Радецкий (1917)

Республіканська
Наукова Медична

Рис. 125. Перша сторінка статті



Методика исследования

Исходя из экспериментов и теоретических соображений Г. Иванова (1936) о сообщении периваскулярных пространств с лимфатической системой, я произвел под небольшим (10—30 мм ртутного серебра) и равномерным давлением длительные

ПЕРЕДАНО 1957 Р.

12889

Рис. 1. Инъицированная желтой геротовской массой твердая оболочка головного мозга ребенка $1^1/_2$ лет; инъекционная масса отложилась полосами по ходу кровеносных сосудов. Экстравазаты в местах укола не показаны.

инъекции твердой оболочки головного мозга детей желтой геротовской массой с средством прибора Стефаниса уколом вблизи ветвей средней артерии твердой мозговой оболочки, имея в виду ввести в поле инъекции адвентицию артерии.

Инъицированные участки твердой мозговой оболочки просветлялись по Шпалтегольцу и исследовались под бинокулярной лупой

При инъекции твердой мозговой оболочки получается экстравазат, из которого происходит дальнейшее продвижение инъекционной массы. Из экстравазатов инъекционная масса в одних случаях — и это, очевидно, зависит от введения ее в определенный структурный слой твердой мозговой оболочки — быстро, как бы молниенос распределяется во все стороны, выполняя внутритканевые щели и лимфатические пути, в других случаях медленно продвигается по стенке крупных кровеносных сосудов и распространяется по ходу ветвей их, идя на соединение с соседними таким же способом инъицирующимися участками (рис. 1, 2).

Рис. 126. Опис місця введення барвника

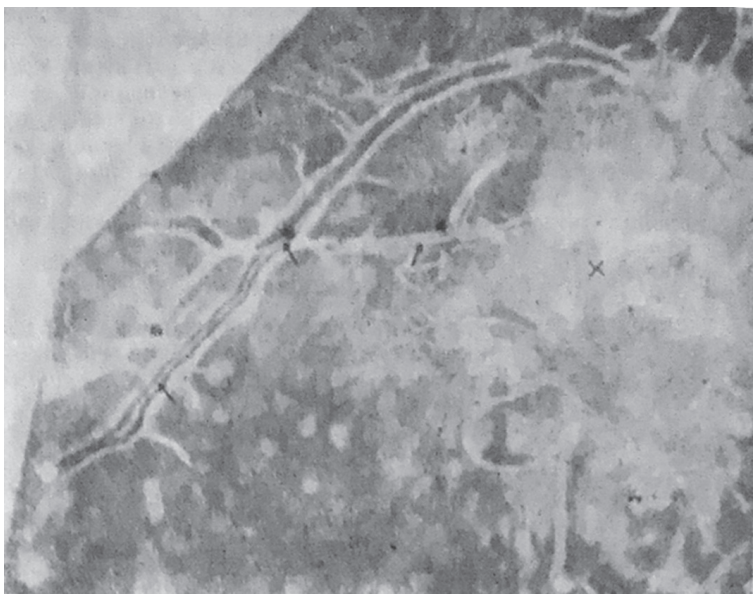


Рис. 127. Візуалізація розповсюдження барвника по ходу судини та її гілки. Добре видно пері/параваскулярний характер поширення

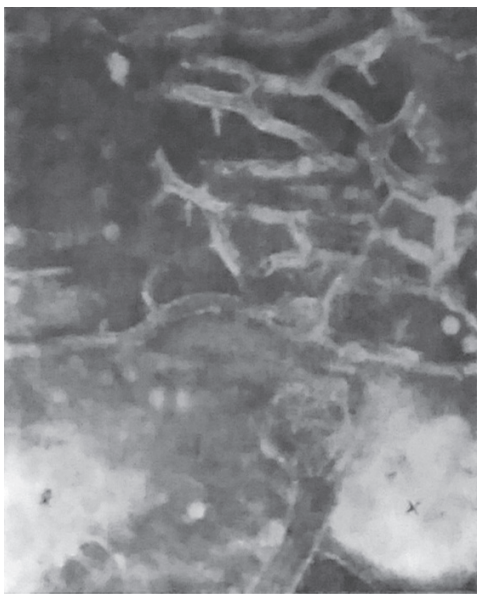
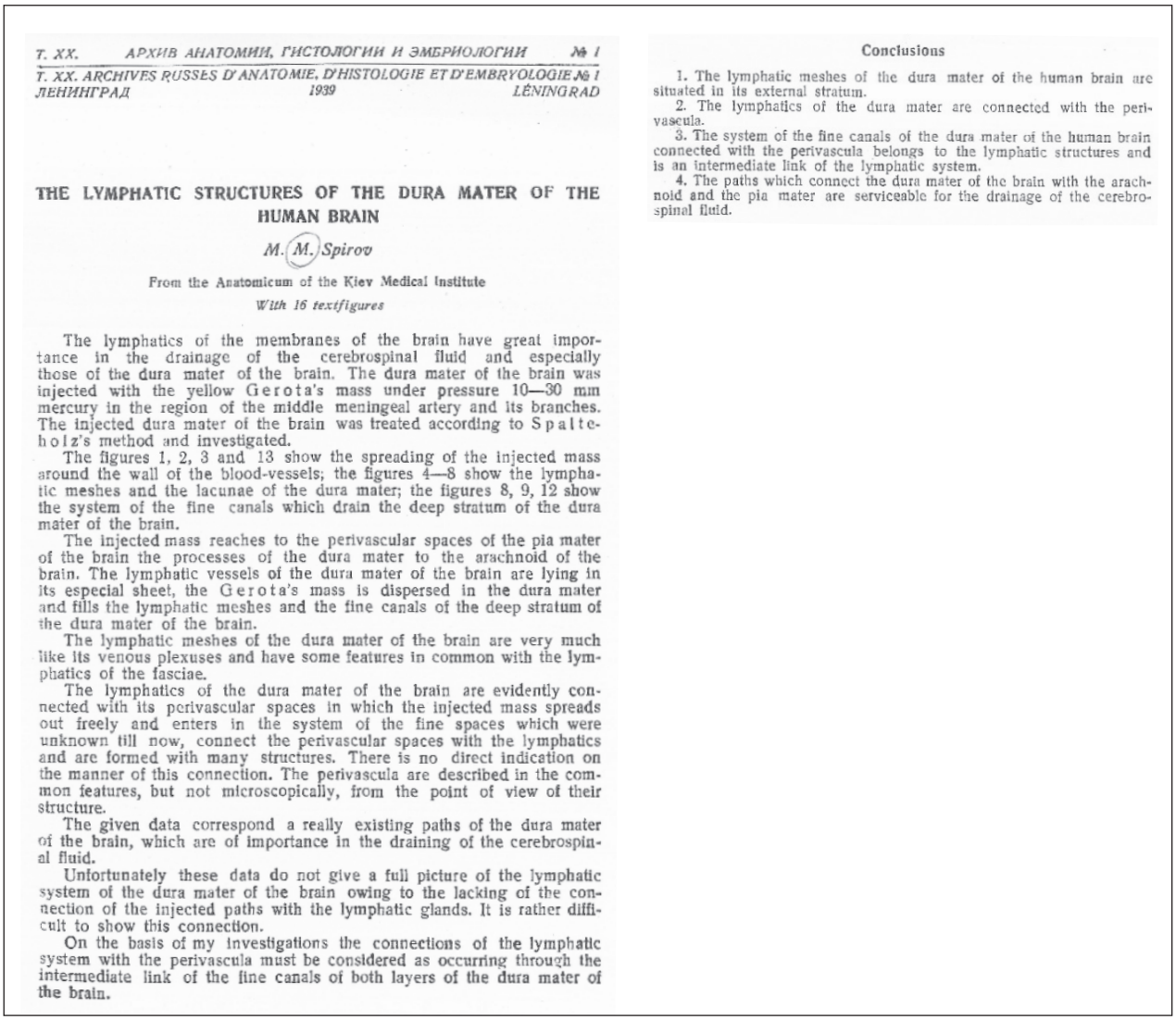


Рис. 128. Візуалізація поширення барвника *(позначено — ×)* по привенозних просторах



Т. XX. АРХИВ АНАТОМИИ, ГИСТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ № 1
Т. XX. ARCHIVES RUSSES D'ANATOMIE, D'HISTOLOGIE ET D'EMBRYOLOGIE № 1
ЛЕНИНГРАД 1939 LÉNINGRAD

THE LYMPHATIC STRUCTURES OF THE DURA MATER OF THE HUMAN BRAIN

M. M. Spirov

From the Anatomicum of the Kiev Medical Institute

With 16 textfigures

The lymphatics of the membranes of the brain have great importance in the drainage of the cerebrospinal fluid and especially those of the dura mater of the brain. The dura mater of the brain was injected with the yellow Gerota's mass under pressure 10—30 mm mercury in the region of the middle meningeal artery and its branches. The injected dura mater of the brain was treated according to Spalteholz's method and investigated.

The figures 1, 2, 3 and 13 show the spreading of the injected mass around the wall of the blood-vessels; the figures 4—8 show the lymphatic meshes and the lacunae of the dura mater; the figures 8, 9, 12 show the system of the fine canals which drain the deep stratum of the dura mater of the brain.

The injected mass reaches to the perivascular spaces of the pia mater of the brain the processes of the dura mater to the arachnoid of the brain. The lymphatic vessels of the dura mater of the brain are lying in its especial sheet, the Gerota's mass is dispersed in the dura mater and fills the lymphatic meshes and the fine canals of the deep stratum of the dura mater of the brain.

The lymphatic meshes of the dura mater of the brain are very much like its venous plexuses and have some features in common with the lymphatics of the fasciae.

The lymphatics of the dura mater of the brain are evidently connected with its perivascular spaces in which the injected mass spreads out freely and enters in the system of the fine spaces which were unknown till now, connect the perivascular spaces with the lymphatics and are formed with many structures. There is no direct indication on the manner of this connection. The perivascula are described in the common features, but not microscopically, from the point of view of their structure.

The given data correspond a really existing paths of the dura mater of the brain, which are of importance in the draining of the cerebrospinal fluid.

Unfortunately these data do not give a full picture of the lymphatic system of the dura mater of the brain owing to the lacking of the connection of the injected paths with the lymphatic glands. It is rather difficult to show this connection.

On the basis of my investigations the connections of the lymphatic system with the perivascula must be considered as occurring through the intermediate link of the fine canals of both layers of the dura mater of the brain.

Conclusions

1. The lymphatic meshes of the dura mater of the human brain are situated in its external stratum.
2. The lymphatics of the dura mater are connected with the perivascula.
3. The system of the fine canals of the dura mater of the human brain connected with the perivascula belongs to the lymphatic structures and is an intermediate link of the lymphatic system.
4. The paths which connect the dura mater of the brain with the arachnoid and the pia mater are serviceable for the drainage of the cerebrospinal fluid.

Рис. 129. Англійське резюме статті М. С. Спірова *(і технічна помилка в ініціалах)*

чи можна сплутати лімфатичні судини ТМО з венами?

Виникає питання: чи можлива прижиттєва неінвазивна ідентифікація магістральних лімфатичних колекторів ТМО у людини? Ось, наприклад, M. Absinta та співавтори *(2017)* наводять результати МРТ-ідентифікації парасагітальних лімфатичних судин людини[1] у режимі внутрішньосудинного підсилення гадобутролом[2]. Думаємо, отримані дані лише опосередковано свідчать про можливість прижиттєвої ідентифікації лімфатичних судин ТМО людини; здійснена авторами порівняльна імуногістохімічна ідентифікація лімфеми у мармозети в цілому аналогічна описаній вище для гризунів і демонструє схоже розташування лімфатичних судин ТМО, однак страждає відсутністю співвізуалізації усіх п'яти ключових лімфатичних маркерів. Аналогічне зауваження стосується й роботи N. P. Visanji та співавторів *(2018)*. Тим не менш, і МРТ-візуалізацію, і одномаркерну, двомаркерну *(послідовну чи одночасну)* візуалізацію S. K. Na та співавтори *(2018)* подають вже у вигляді протоколу для виявлення лімфатичних судин ТМО людини *in vivo* чи *post mortem*. При цьому незрозуміло, на якій підставі автори використовують експресію панендотеліального маркера CD31 у якості диференційної

[1] Розташованих, як і у гризунів, паралельно верхній сагітальній пазусі.

[2] Англ. — *gadobutrol*; дослідження виконується у перші хвилини після внутрішньовенного введення підсилювача у режимі "*T2-FLAIR*."

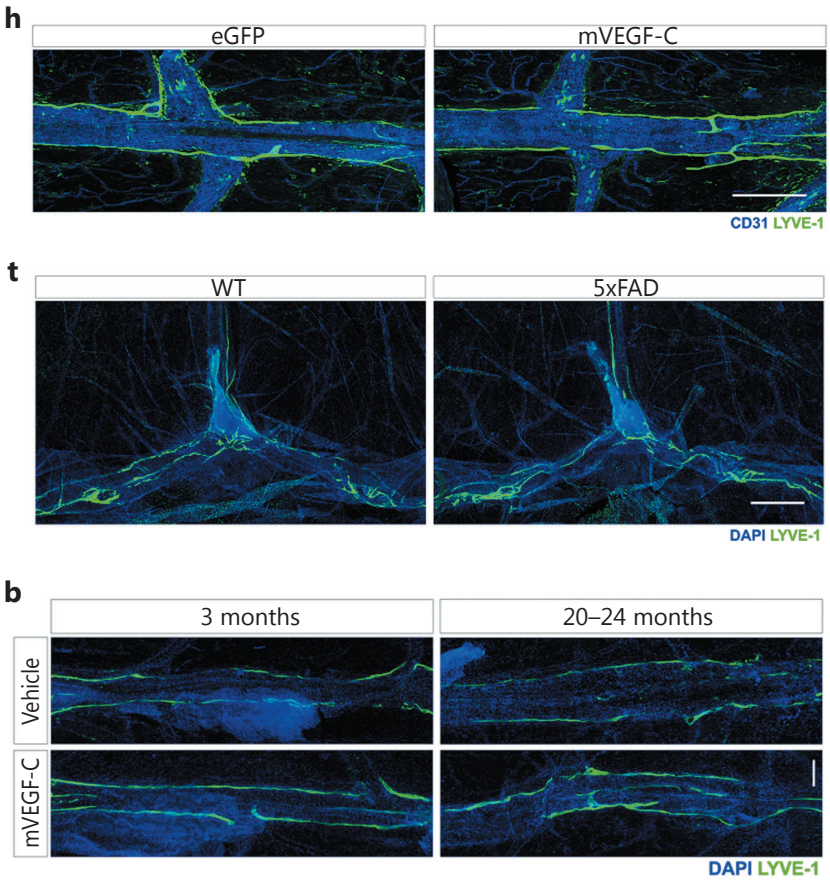


Рис. 130. Для порівняння з матеріалами M. C. Спірова *(1939)*: лімфатичні структури вздовж судин ТМО зрілої миші згідно з S. Da Mesquita та співавторами *(2018 b)*

ознаки саме кровоносних судин[1]: ані A. Louveau та співавтори *(2017)*, ані більшість інших дослідників[2] не притримуються такої точки зору.

Ці нюанси мають важливе значення. Порівнюючи морфологію описаних парасагітальних венозних утворів ТМО людини і наведених у якості лімфатичних каналів ТМО людини[3] чи миші[4], незважаючи на паралельно-парасагітальне[5], просто парасагітальне[6] й навіть епітранссагітальне[7] (!) чи параартеріальне[8] розташування деяких з них[9], можна зробити висновок про роз'єднаність системи верхнього сагітального синуса

[1] S. K. На та співавтори *(2018): "Within the dura mater, lymphatic and blood vessels can be differentiated using double staining for PROX1 (a transcription factor involved in lymphangiogenesis, nuclear staining) and CD31 (a vascular endothelial cell marker). E, F and G. Similarly, lymphatic and blood vessels can be differentiated using double staining for D2–40 (endothelial membrane staining) and CD31."*

[2] Див., наприклад, Z. Lokmic, 2016, а також N. Escobedo, G. Oliver, 2016, з посиланням на A. Aspelund та співавт., 2014; D. Y. Park та співавт., 2014; J. G. M. van Beek та співавт., 2019.

[3] A. Louveau та співавт., 2015 — *Extended Data*, *fig. 4*.

[4] A. Louveau та співавт., 2015 — *Extended Data, fig. 10; R. M. Izen та співавт., 2018 — fig. 1 F, G; fig. 2 B–D.*

[5] A. Louveau та співавт., 2015 — *fig. 1 j, k*.

[6] A. Louveau та співавт., 2015 — *fig. 1 i, m, Extended Data, Fig. 4, Extended Data, Fig. 10; R.M. Izen та співавт., 2018 — fig. 5, fig. 6, fig. 8.*

[7] A. Louveau та співавт., 2015 — *Extended Data, Fig. 5 h; R. M. Izen та співавт., 2018 — fig. 3 G.*

[8] Вздовж *a. meningea media*; R. M. Izen та співавт., 2018 — *Fig. 4*, *Fig. 7*.

[9] Важливо: більшість, якщо не всі зазначені вище ілюстрації, які характеризують розташування лімфатичних судин у навколосагітальній зоні, тобто стосовно верхньої сагітальної пазухи, зроблено у режимі верифікації експресії лише одного лімфоцитарного маркера — трансмембранного адгезивного рецепторного білка лімфатичних ендотеліоцитів LYVE-1 *(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1; рецептор гіалуронової кислоти, гіалуронану — https://en.wikipedia.org/wiki/Hyaluronic_acid; гомолог CD44);* коекспресія LYVE-1 з іншими маркерними для лімфатичних ендотеліоцитів білками продемонстрована авторами в основному *(якщо не виключно)* для інших ділянок ТМО. Дані R. M. Izen та співавторів *(2018)* отримано на основі вивчення коекспресії LYVE-1 і PROX-1.

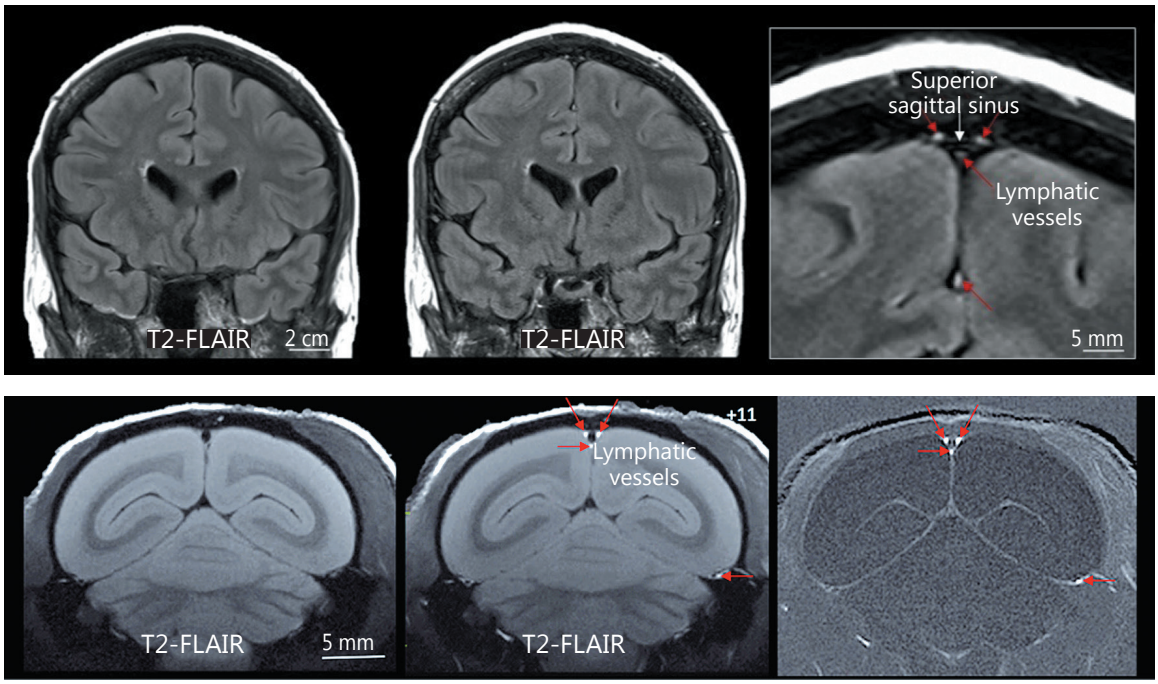


Рис. 131. Лімфатичні судини людини й ігрунки звичайної *(Callithrix jacchus)* згідно з M. Absinta та співавторами *(2017)*

й описаних лімфатичних колекторів ТМО, що підтверджує існуючу консенсусну думку про саме венозну природу описаних ще А. А. Архиповичем *(1973)* й R. J. Fox та співавторами *(1996)* дуральних парасагітальних каналів. Однак це не виключає можливості помилкової ідентифікації лімфатичних судин ТМО в якості венозних у доімуногістохімічну еру, особливо на матеріалі, отриманому у онтогенетично незрілих біологічних об'єктів. Проілюструємо таке припущення.

Так, J. R. Goodman та співавтори *(2018)* описують інший, відмінний від типового, вид лімфатичних судин ТМО людини з імуногістохімічним фенотипом PDPN^{+}LYVE1^{-}CD31^{-}[1], тобто такі, котрі не експресують не лише LYVE1, а й панендотеліальний[2] маркер CD31. Це спостереження свідчить про необхідність розширення коідентифікаційної палітри імуногістохімічних маркерів лімфатичних судин ТМО, як це уже зроблено в рекомендаціях щодо вивчення лімфеми ока *(див. том II, с. 269)*. Крім того, дані J. R. Goodman та співавторів *(2018)* підтверджують припущення щодо атипового характеру судин ТМО, котрі на даний час віднесені до класу лімфатичних: можливо, саме ця обставина утруднювала їх ідентифікацію, що призвело до стійкого переконання у відсутності лімфатичного апарату ТМО, найбільш чітко сформульованого у роботах 60–70-х років минулого сторіччя *(оглянуто у: А. А. Архипович, 1973[3])*. Більш того, генеалогічно *(див. далі)* ці судини й справді можуть виявитися гранично близькими, навіть похідними від венозного апарату ТМО.

Повертаючись до даних J. R. Goodman та співавторів *(2018)*, зазначимо, що виявлені ними лімфатичні судини ТМО з фенотипом LYVE1^{-}/ PDPN^{+} володіють нерегулярною межею ендотеліального шару[4], розташовані[5] в основних конвекситальних та міжпівкульних частинах ТМО, її надокісному і внутрішньому листку, а також у листках верхньої сагітальної пазухи. LYVE1^{+}-лімфатичні судини ТМО, згідно з представленою авторами схемою *(Fig. 2 B)*, локалізовані у листках ТМО, що формують верхню сагітальну пазуху, хоча за їхніми словами — представлені у *"надокісному і внутрішньому листках ТМО"*[6]. Так чи інакше, отримані J. R. Goodman та

[1] LYVE-1 — lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1, PDPN — podoplanin, PECAM-1 *(CD31)* — platelet/endothelial cell adhesion molecule.

[2] Z. Lokmic, 2016; див. також A. Louveau та співавт., 2017.

[3] Як і на попередніх сторінках, тут цитуємо дисертацію А. А. Архиповича на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, написану і захищену в 1973 році: *"Микроваскуляризационная система твердой оболочки головного мозга человека (макро-микроскопическое исследование)"*, виконану на кафедрі нормальної анатомії Київського медичного інституту імені академіка О. О. Богомольця; наукові консультанти: проф. М. С. Спіров та проф. І. Є. Кефелі.

[4] В оригіналі: "*irregular endothelial border*."

[5] Згідно зі схемою авторів, наведеною на *Fig. 2 B*.

[6] У цьому відношенні, ймовірно, має місце невідповідність або й помилковість графічного і текстуального окреслення локалізації виявлених

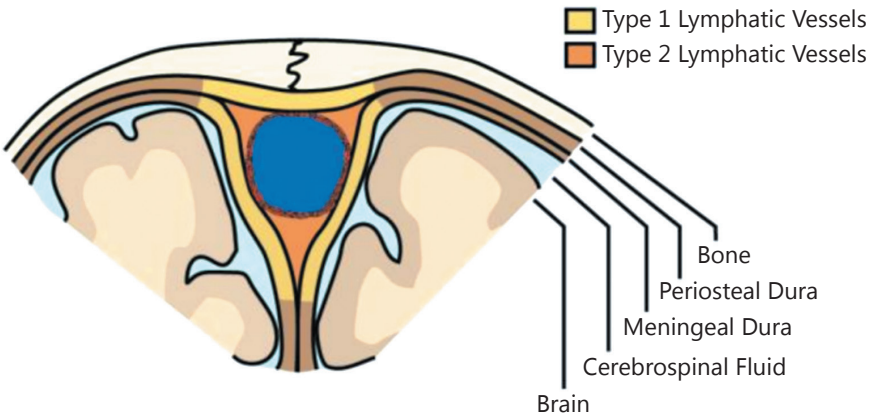


Рис. 132. Лімфатичний апарат ТМО людини, згідно з дослідженнями J. R. Goodman та співавторів *(2018)*

співавторами *(2018)* дані змушують переглянути накопичений за останнє десятиліття матеріал щодо лімфеми ТМО, спираючись на результати вивчення онтогенезу судинного компонента твердої оболони мозку.

звідки беруться лімфатичні судини?

За даними численних досліджень *(оглянуто Y. Yang, G. Oliver, 2014)*, найреалістичнішою вважається схема утворення лімфатичних ендотеліоцитів[1] з ендотеліальних клітин кардинальних вен[2]. Згідно з нею, у певний період часу деякі венозні ендотеліоцити з фенотипом[3] COUP-TFII$^+$/Sox18$^+$ починають експресувати PROX-1[4]; ці клітини поступово виселяються за межі кардинальної вени, набуваючи експресію VEGFR-3$^+$ і формуючи лімфатичну мережу, причому в устях[5] лімфатичних судин залишається межова популяція клітин, за молекулярним фенотипом[6] посередніх між венозними і лімфатичними ендотеліоцитами. Формування лімфатичних судин оркеструється широким спектром молекулярних факторів[7], наприклад,

---

двох типів лімфатичних судин ТМО: "*A second vessel type, termed "Type 2", was observed that exhibited an irregular endothelial border and material within the lumen, resembling the lymphatic vessels described in human autopsy samples by Louveau and colleagues (Louveau et al., 2015) (Figure 1C). ...* ***Type 1 and 2 lymphatic vessels exhibited specific distributions within the dural tissue, with Type 1 vessels distributing within the periosteal and meningeal layers of the dura mater, and Type 2 vessels distributed between the SSS and periosteal layer of the dura*** *(Fig. 1B)." (виділено нами — В. М.). Зі схеми випливає протилежне: за межами верхньої сагітальної пазухи — зона розташування саме судин типу 2, а у ТМО верхньої сагітальної пазухи (періостального і внутрішнього її шарів)* — судин типу 1.

[1] І, відповідно, лімфатичного русла.

[2] N. Escobedo, G. Oliver *(2016): "In summary, all these data seem to indicate that, a couple of centuries after lymphatic research began, the debate about lymphatic origin continues, and although it is evident that most LECs are venous derived, a small percentage of organ- and/or tissue-specific LECs may originate from some other source(s) that has not yet been fully identified. It will now be important to determine whether removal of that small percentage of LECs originating from sources other than the veins has any functional impact on embryonic or postnatal lymphangiogenesis." Приміром, лімфатичні ендотеліоцити серця і кишки формуються зі специфічних ендотеліоцитів, які дають початок гемопоетичним клітинам, у зв'язку з чим отримали назву гемогенних ендотеліоцитів (J. Kazenwadel, N.L. Harvey, 2016). Ця клітинна популяція є похідною так званих гемангіобластів, котрі, у свою чергу, утворюються з клітин первинної мезодерми (https://ru.wikipedia.org/wiki/Гемогенный_эндотелий; https://en.wikipedia.org/wiki/Hemogenic_endothelium). Схему формування елементів лімфатичного русла з незрілих венозних судин описано для Danio rerio; зі значною ймовірністю вона може бути актуальною для ссавців: "The possibilities that asymmetric division may also occur in the cardinal veins of mammals and that a population of angioblasts that have not become fully differentiated venous cells gives rise to lymphatic progenitors in mammalian veins are intriguing." (J. Kazenwadel, N.L. Harvey, 2016).*

[3] COUP-TFII — chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 2; Sox — SRY-related HMG-box genes, Sry — sex-determining region Y, HMG-box — high mobility group box.

[4] Prospero homeobox 1.

[5] Ділянки так званих лімфо-венозних стулок, місця влиття лімфатичних судин у вени.

[6] PROX-1$^+$/FOXC2$^+$/ITGA9$^+$/VEGFR-3$^-$/Podoplanin$^-$; FOXC2 — Forkhead box C2; ITGA9 — Integrin subunit alpha 9.

[7] Оглянуто у: Y. Yang, G. Oliver, 2014; N. Escobedo, G. Oliver, 2016; порушення специфікації лімфатичних ендотеліоцитів спостерігають при відсутності функції *(розшифрування абревіатур не наводимо)* COUP-TFII, Notch1, PROX-1, Sox18; порушення утворення лімфатичних бутонів *(виселення лімфатичних ендотеліоцитів)* і формування лімфатичної мережі спостерігають при відсутності функції адреномедуліну *(adrenomedullin),* продуктів експресії генів Calcrl, Ccbe1, Gata2, Nfatc1, PU.1, Ramp2, Tie1, Vegfc, Vegfr3; дозрівання лімфатичних судин залежить від експресії Akt1, Bmp9, Celsr1, Cnb1, Cx37, Cx43, Cx47, Emilin1, Ephrin B2, Fn1, Foxc2, Integrin-α9, Nrp1, Plxna1, Reelin і Sema3a; сегрегація лімфатичних і кровоносних судин порушується при вимкненні експресії Clec2, Fiaf, Plcg2, Pdpn, Rac1, SLP76, Syk; ріст лімфатич-

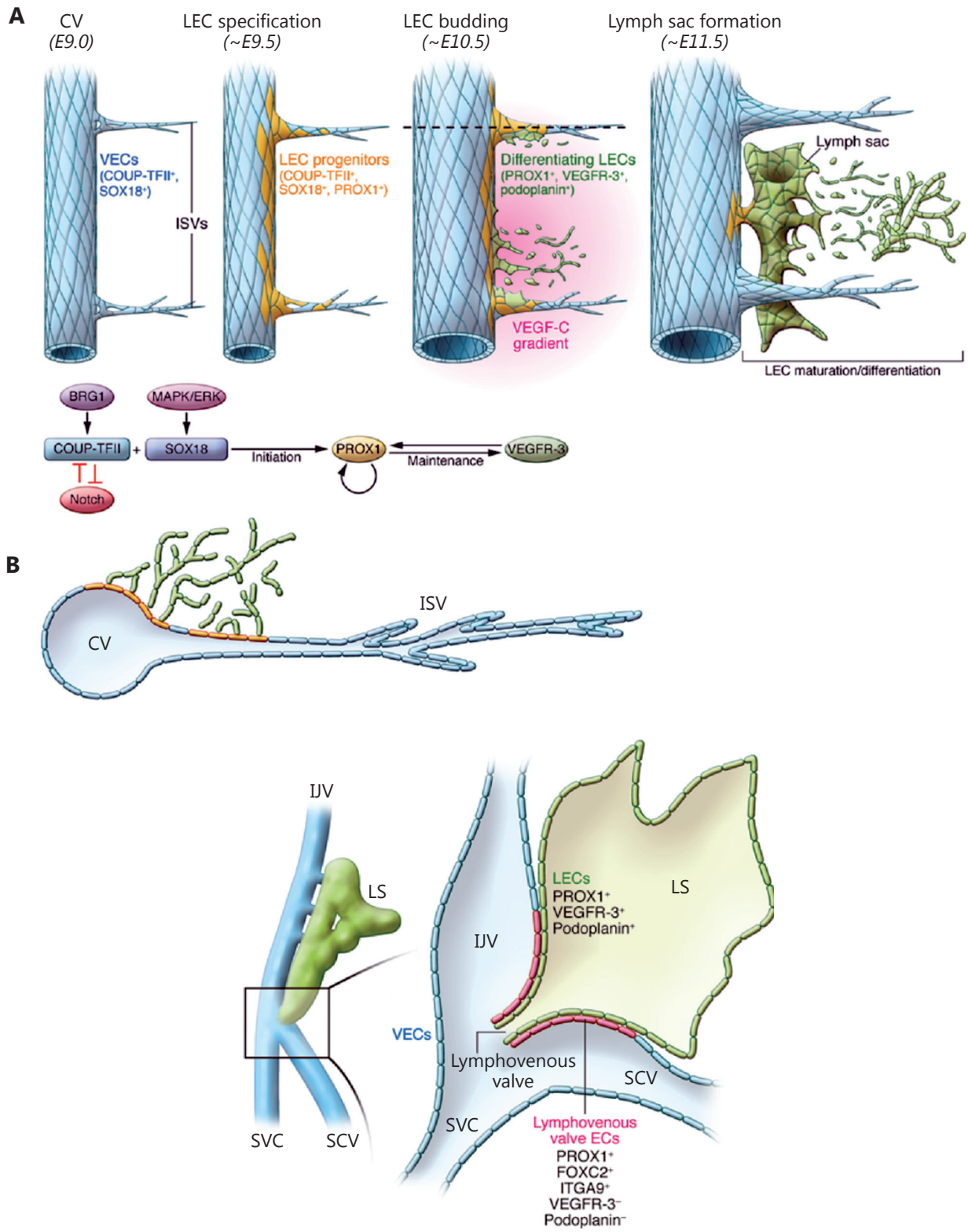


Рис. 133. Ембріональний лімфогенез у ссавців. Схема Y. Yang *і* G. Oliver *(2014)*. Основні умовні позначення *(мовою оригіналу)*: CV — cardinal vein, EJV — external jugular vein, IJV — internal jugular vein, ISV — intersomitic vein, LS — lymph sac, LEC — lymphatic endothelial cell, LV — lymphovenous valve, SVC — superior vena cava

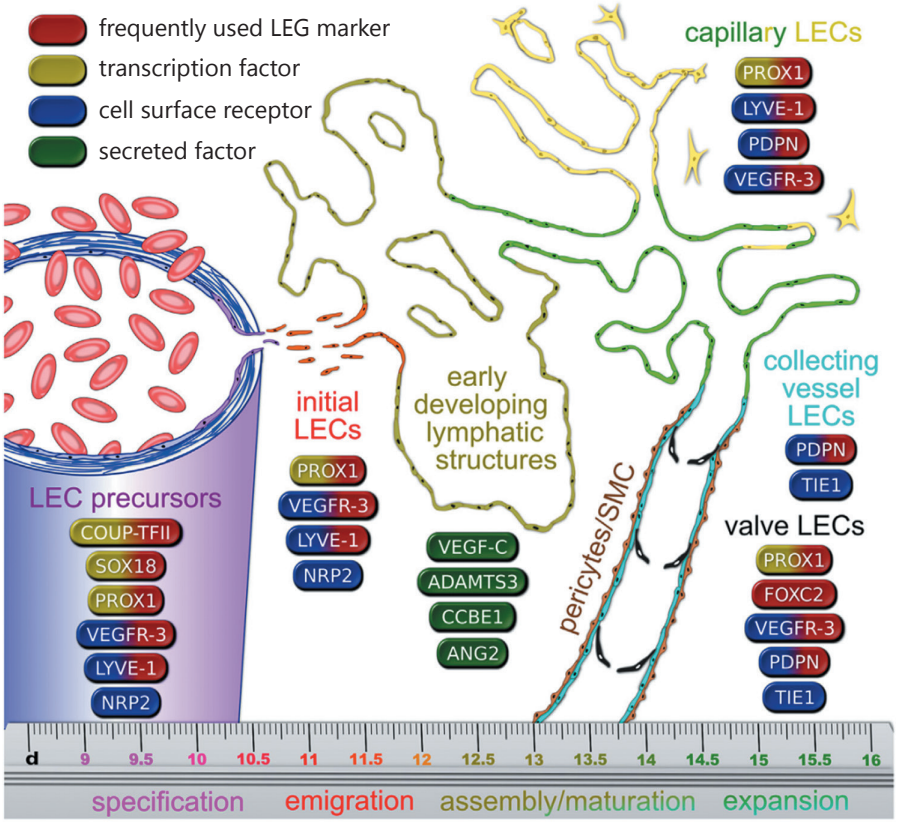


Рис. 134. Гени регуляторів лімфангіогенезу. Схема S. K. Jha та співавторів *(2018)*

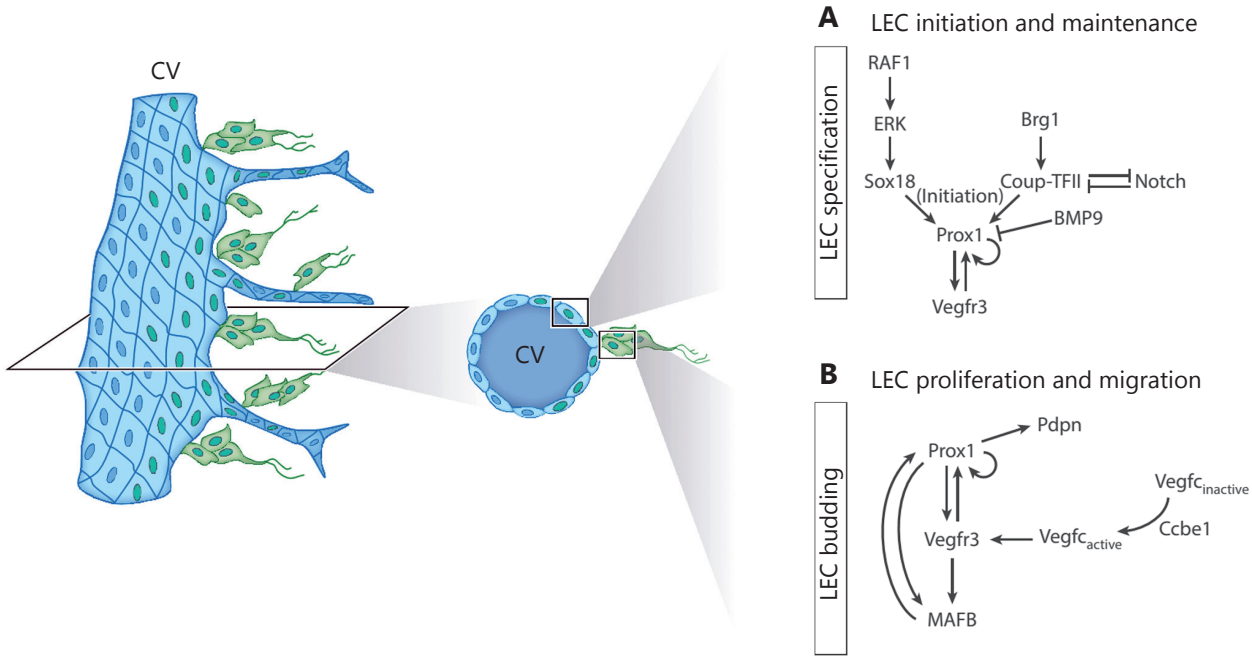


Рис. 135. Регуляція лімфангіогенезу у ссавців. Схема N. Escobedo *і* G. Oliver *(2016)*. Основні умовні позначення *(мовою оригіналу)*: CV — cardinal vein, LEC — lymphatic endothelial cell

FOXC2-calcineurin/NFATC1, BMP9/ALK1, Reelin, регуляторами аксонального росту[1] й іншими регуляторами нейроонтогенезу, що певною мірою пояснює відсутність ексклюзивних маркерів лімфатичних енедотеліальних клітин *(J. Kipnis, 2016[2])*.

За даними S. Antila та співавторів *(2017)*, у миші лімфема ТМО формується постнатально, перші її елементи з'являються навколо отворів на основі черепа і у ТМО каналу хребта, галузяться вздовж судин ТМО, спинномозкових і черепномозкових нервів. Делеція гена VEGF-C[3] чи VEGFR3[4], але не гена VEGF-D, демонструє важливе значення цих факторів у лімфангіогенезі; у зрілої миші зв'язування й утилізація VEGF-C, вимкнення експресії VEGFR3[5], VEGF-C/D або введення інгібітору тирозинкіназ sunitinib зменшує кількісні показники лімфеми ТМО, тоді як надмірна експресія VEGF-C індукує лімфангіогенез ТМО. Зазначимо, що візуалізацію лімфатичних судин у цьому дослідженні здійснено за допомогою роздільної чи поєднаної ідентифікації LYVE-1[6] і PROX-1[7]. До речі, за даними *C. F. Calvo* та співавторів *(2011)*, пролімфогенний фактор і маркер VEGFR3 експресується нейрогенними стовбуровими клітинами і астроцитами субвентрикулярної зони миші, стимулює нейрогенез.

Дані R. M. Izen та співавторів *(2018)* щодо раннього постнатального розвитку лімфатичних судин ТМО миші співзвучні результатам S. Antila та співавторів *(2017)*: протягом перших 13-ти діб після народження лімфатичні судини поступово поширюються вздовж магістральних судин ТМО від бічної її поверхні до середини склепіння; протягом наступного тижня лімфатичні судини навколо поперечної пазухи сягають місця перетину з верхньою сагітальною пазухою й починають поширюватися вздовж останньої у ростральному напрямку, до нюхової цибулини. Порівняно з темпами формування лімфеми інших органів — приміром, шкіри — розвиток лімфатичного апарату ТМО драматично розтягнутий у часі.

Отже, можливість ідентифікації лімфатичних судин у якості венозних, а також, що найважливіше, ймовірність існування у ТМО судин певного *"проміжного"* чи навіть іншого, не описаного на даний час імуногістохімічного фенотипу, на тлі усіх наведених щойно даних істотна.

них судин порушується при вимкненні експресії Afadin, Ang2, Aspp1, Cxadr, Cx26, Integrin-β1, Nrp2, Ptpn14, Rasa1, Tbx1, TGFBRI чи TGFBRII, Vezf1. За версією S.K. Jha та співавторів *(2018)* перелік білкових факторів, що відіграють ключову роль у лімфангіогенезі, включає фактори транскрипції SOX18, COUP-TFII, PROX-1 і FOXC2, найвпливовіший стосовно лімфендотеліоцитів промітогенний рецептор VEGFR-3 *(а також характерний для лімфатичних і кровоносних ендотеліоцитів рецептор VEGFR-2)*, найважливіший пролімфогенний фактор VEGF-C *(і також VEGF-D)*, фактори протеолітичної активації про-VEGF-C *(металопротеїназа ADAMTS3 — a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 3, та її кофактор CCBE1 — collagen- and calcium-binding EGF domains 1), корецептори VEGF-C нейропілін-1 і нейропілін-2, сигнальна ангіогенетична система ангіопоетин-2 і його рецептори TIE-1 і TIE-2, LYVE-1 і PDPN (podoplanin). За даними авторів, LYVE-1 експресується також і деякими макрофагами: "Apart from LECs, LYVE-1 is expressed also on liver BECs (Carreira et al., 2001) and on certain macrophages (Schledzewski et al., 2006), but it is generally a useful marker to identify lymphatic capillaries (Banerji et al., 1999)." PDPN (podoplanin) — важливий фактор лімфогенезу на стадії сепарації від кровоносних судин і патернізації лімфатичних судин: "PDPN was originally identified from cells of the osteoblastic lineage (Wetterwald et al., 1996) and podocytes, where it is important for the formation of the glomerular filtration barrier of the kidney (Matsui et al., 1999). PDPN is not required for the early steps of lymphatic development and is e.g. also absent from the first LECs that emigrate from the cardinal veins (initial LECs or iLECs; see Fig. 2) (Hagerling et al., 2013). PDPN rather appears to play a later role in lymphatic patterning (Schacht et al., 2003) and separation from the blood vasculature (Bertozzi et al., 2010; Uhrin et al., 2010)." (S. K. Jha та співавт., 2018)*.

[1] Йдеться про семафорин 3A і його рецептори Nrp1 та плексин A1, а також про ефрин B2.

[2] "*Definitive proof that this happens is not easy to obtain because* ***no exclusive markers of lymphatic endothelial cells currently exist****, and many of the* ***molecules expressed by lymphatic endothelial cells are also expressed by other cells in the CNS*** *[Yang Y, Oliver G. J Clin Invest. 2014;124:888–897]." (виділено нами — В. М.)*.

[3] Експресується переважно гладкими міоцитами судинних стінок.

[4] Експресується переважно лімфатичними ендотеліоцитами.

[5] Шляхом уведення тамоксифену генетично модифікованій миші *Vegfr3:YFP (yellow fluorescent protein; "The Vegfr3:YFP construct was generated from a BAC clone (RP23–65D23, Chori BACPAC Resources) containing an ~238-kb genomic fragment spanning the mouse Vegfr3 locus. The targeting vector used to modify BAC RP23–65D23 ... was designed to insert the sequence of a brighter variant of YFP, Venus YFP (Nagai et al. 2002), into the first coding exon of the Vegfr3 gene" — C. F. Calvo та співавт., 2011),* котра експресує Cre-рекомбіназу, з'єднану з естрогеновим рецептором і ген Vegfr3 якої оточено *(фланковано)* ідентифікаційними для Cre-рекомбінази послідовностями loxP *(активна Cre-рекомбіназа вирізає нуклеотидну послідовність між двома loxP-ділянками).* Тамоксифен, будучи лігандом-антагоністом естрогенових рецепторів, з'єднується зі специфічним лігандзв'язуючим доменом генерованого білкового конструкту *"Cre-рекомбіназа+ліганд-зв'язуючий домен естрогенового рецептора",* конформує цей домен і таким чином відкриває можливість транслокації усього комплексу в ядро. Потрапивши у ядро, Cre-рекомбіназа, незважаючи на специфічний стан *(зв'язаність із лігандспецифічним доменом естрогенового рецептора),* вирізає з геному клітини ділянку, попередньо *(на стадії фертилізованого ооцита миші; від такого нового організму у зрілому віці отримують необхідне лінійне потомство)* фланковану loxP, тобто ген Vegfr3. Таким чином експресія рецептора VEGFR3 *(за необхідності — у певних клітинах, приміром, якщо у протоколі фланкування гена послідовностями loxP враховано клітинну специфічність)* після введення тамоксифену зникає. Схему переказано з урахуванням даних D. E. Kohan *(2008)*.

[6] Нативний варіант експресії.

[7] Ген eGFP уміщено під промотер гена PROX-1.

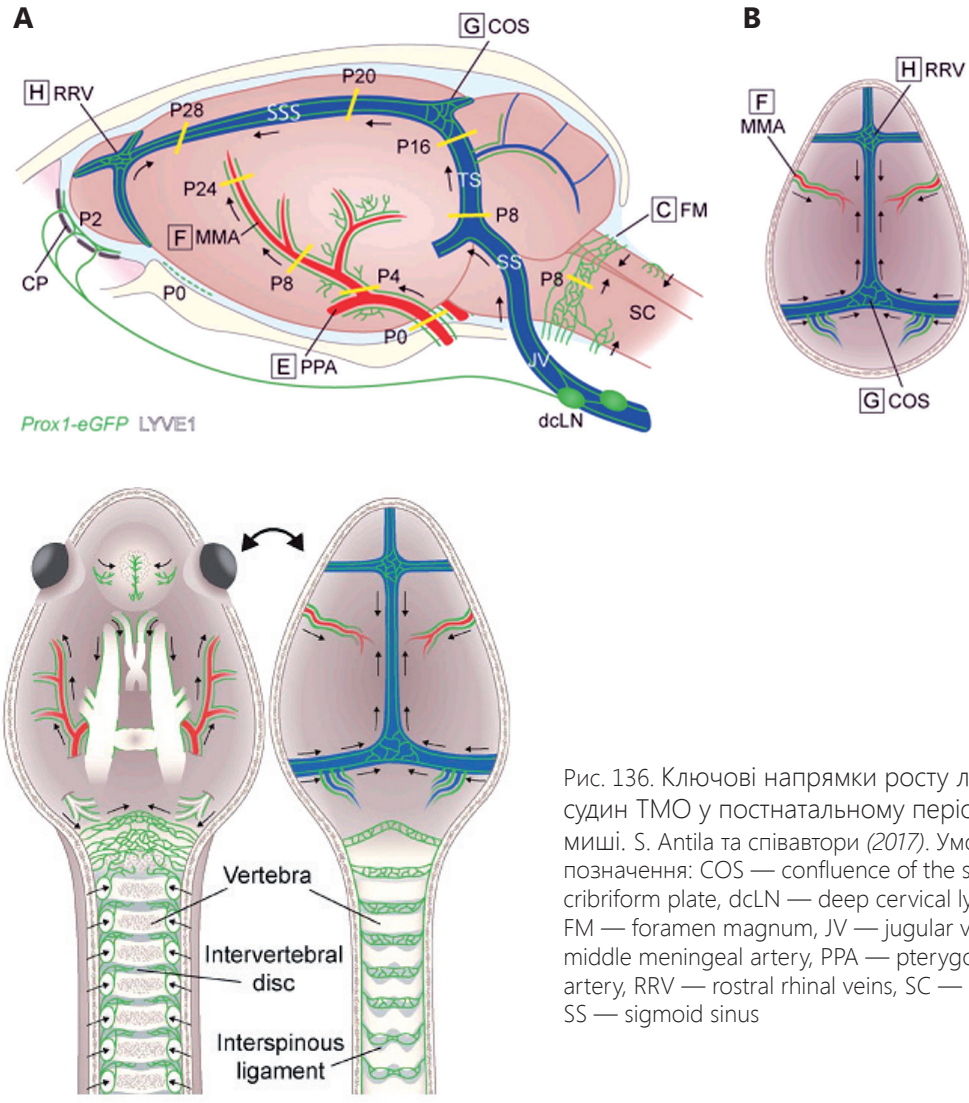


Рис. 136. Ключові напрямки росту лімфатичних судин ТМО у постнатальному періоді розвитку миші. S. Antila та співавтори *(2017)*. Умовні позначення: COS — confluence of the sinuses, CP — cribriform plate, dcLN — deep cervical lymph node, FM — foramen magnum, JV — jugular vein, MMA — middle meningeal artery, PPA — pterygopalatine artery, RRV — rostral rhinal veins, SC — spinal cord, SS — sigmoid sinus

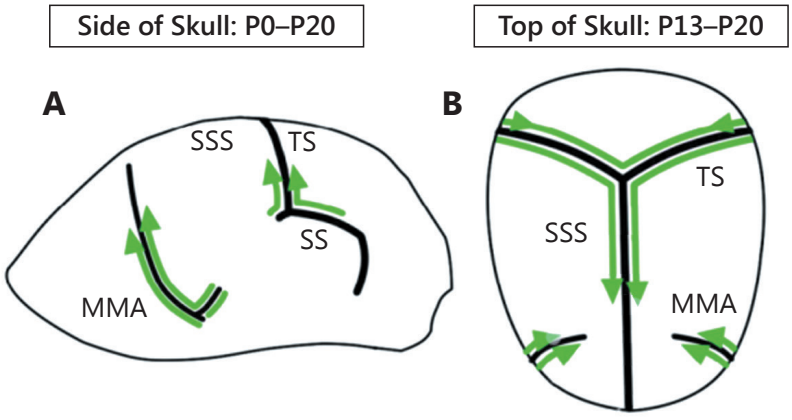


Рис. 137. Те саме, але за версією R. M. Izen та співавторів *(2018)*. Умовні позначення: MMA — middle meningeal artery, TS — transverse sinus, SS — sigmoid sinus, SSS — superior sagittal sinus

як потрібно ідентифікувати лімфатичні судини ТМО

За узагальненими даними T. V. Petrova та G. Y. Koh *(2018)*, на даний час перелік вживаних маркерів лімфатичних ендотеліоцитів включає: фактор транскрипції PROX-1[1], трансмембранний О-глікопротеїн podoplanin[2], VEGFR-3[3], neuropilin-2 і рецепторний протеїн LYVE1[4].

У цьому контексті важливо оглянути серію робіт щодо ідентифікації лімфатичних елементів в іншому типовому позалімфатичному органі — людському оці. Одразу зазначимо, що у цій сфері відношення до ідентифікації лімфатичних судин скептичніше і ґрунтовніше. Так, незважаючи на ряд попередніх повідомлень щодо виявлення на тлі деяких патологічних станів у тканинах ока клітин з експресією окремих лімфатичних маркерів, *F. Schrodl* та співавтори *(2015)* заперечують наявність лімфатичних судин у задній частині судинної оболонки[5]. Оглядаючи наявні першоджерела, автори визнають можливість лімфангіогенезу у рогівці лише на тлі резидентного запального[6] або неопластичного процесу — на тлі руйнування білкової оболонки ока *(sclera)* меланомою війчастого тіла з позаочним поширенням[7], на тлі задньої меланоми судинної оболонки ока з чи без екстраорбітального поширення[8], а також у випадку відкритої травми ока[9]. Перелік маркерів, використаних F. Schrodl та співавторами *(2015)* для ідентифікації лімфатичних судин ока, включав позаядерні *(CCL21, LYVE-1, PDPN, VEGFR3)* і ядерні *(PROX-1, FOXC2)* білки ендотеліоцитів; автори наголошують на відсутності ексклюзивного імуногістохімічного маркера цих клітин[10].

J. G. M. van Beek та співавтори *(2019)* ідентифікували лімфатичні судини за коеспресією чотирьох маркерів: LYVE-1, podoplanin [11], PROX-1 і CD31; їм не вдалося виявити лімфатичні елементи у меланомі судинної оболонки ока[12] з екстрасклеральним ростом[13]. Автори визнають можливість лімфангіогенезу *de novo* на тлі злоякісних новоутворень ока з екстрабульбарним[14] поширенням, цитуючи у тому числі й одну із зазначених вище робіт[15], однак джерелом таких судин вбачають екстраокулярні лімфатичні колектори[16].

На необхідності синхронного використання кількох маркерів для верифікації лімфатичних судин наполягають L. M. Heindl та співавтори *(2013)*, критикуючи результати дослідження A. M. Khan та співавторів *(2013)*[17]

---

[1] *Prospero homeobox-1*.

[2] PDPN, *gp38*.

[3] *Vascular endothelial growth factor receptor 3*, син.: *Flt4 — Fms related tyrosine kinase 4*.

[4] *Lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor-1*.

[5] Автори зазначають: "*One of the most important problems in research with lymphatic markers is that to date a single exclusive lymphatic marker is not yet available[20,22,23], and, therefore, only the combination of several lymphatic markers allows for reliable conclusions to be drawn. This fact led to a Consensus Statement[24] on how to proceed with lymphatic research in the inner eye when applying immunohistochemistry, moreover since recently published data regarding human choroidal lymphatics are contradictory*" *(F. Schrodl та співавт., 2015)*.

[6] Посилання на: C. Cursiefen та співавт., 2002, 2006.

[7] Посилання на: L. M. Heindl та співавт., 2009, 2010.

[8] У цьому випадку лімфангіогенез виявляли у товщі війчастого тіла, причому наявність навколопухлинних лімфатичних судин, як виявилося, не є надійним прогностичним маркером подальшого перебігу захворювання; A. M. Khan та співавт., 2013.

[9] Посилання на: J. M. Wessel та співавт., 2012.

[10] Приміром, стосовно верифікаційної ваги LYVE-1 автори зазначають: "*Other surface markers comprise podoplanin and LYVE-1, however, podoplanin, originally discovered in renal podocytes[39], also is expressed in various cell types other than lymphatic endothelium, as isLYVE-1[19]. This highlights an important problem in lymphatic research:* ***a single exclusive lymphatic marker is not available to date****[23,40] (виділено мною — В. М.); thus, making it difficult to unequivocally determine the presence/absence of lymphatics by applying a single-marker strategy, especially in an hitherto alymphatic organ, as it is the case in the inner eye and also choroid.*"

[11] Ідентифікується моноклональним антитілом D2–40.

[12] Uvea, син.: *tunica vasculosa bulbi*.

[13] Щодо валідності верифікації лімфатичних елементів за експресією LYVE-1 автори *(J.G.M. van Beek та співавт., 2019)* зазначають наступне: "*Two samples of the 16 uveal melanomas showed focal positive intraocular vascular staining for LYVE-1 and co-expression of CD31 and CD34. Due to the lack of Prox-1 and D2–40, and positive expression of CD34, these cannot be classified as lymphatic vessels. In one case recruitment of an extraocular, intratumoral lymphatic vascular structure was observed in the periphery of the subconjunctival extrascleral extension. Intraocular lymphatic vessels are absent in uveal melanomas with extrascleral extension; however, we provide proof for recruitment of intratumoral lymphatics by uveal melanomas with extraocular extension from subconjunctival lymphatics that may explain the rare cases of regional lymphatic spread. A panel of antibodies is necessary to detect lymphatic vessels with high specificity*."

[14] Йдеться про поширення пухлини за межі *bulbus oculi*.

[15] "*Tumor-associated ocular lymphangiogenesis was detected in the most common malignant ocular surface tumors of the eye, such as conjunctival carcinoma and melanoma [11–13].*" *(J. G. M. van Beek та співавт., 2019)*.

[16] "*Extraocular spread of UM may provide access to subconjunctival lymphatics and, moreover, was hypothesized by some to promote intraocular lymphangiogenesis through recruitment [5].*" *(J. G. M. van Beek та співавт., 2019)*.

[17] "*Khan et al[1] postulate the presence of ciliary body lymphatic vessels in all uveal melanomas with and without extraocular extension. However, this hypothesis is not proven by the documented figures, showing Birke's lymphatic vessel-unspecific podoplanin staining rather than "true" lymphatic vessels. For such a hypothesized paradigm shift, further evidence, including transmission electron microscopy with immunogold-labeled polyclonal*

і апелюючи до раннього міжнародного консенсусу щодо ідентифікації внутрішньопухлинного неолімфангіогенезу *(I. Van der Auwera та співавт., 2006)*.

Питання лімфангіогенезу на тлі неоплазій очного яблука, особливо меланоми, критично важливе, оскільки прямо торкається механізмів метастазування пухлини, що робить, на думку деяких авторів *(L. M. Heindl та співавт., 2009, 2010)*, цей імуногістохімічний показник одним із визначальних прогностичних факторів[1]. Більш того, у 2014-му році було опубліковано нову консенсусну заяву, у якій окреслено вимоги до ідентифікації лімфатичних елементів ока *(F. Schroedl та співавт., 2014)*, зокрема співідентифікацію кількох лімфатичних маркерів та інших морфологічних атрибутів[2]. Зважаючи на смисл описаних рекомендацій, можна з упевненістю віднести їх до інших спірних у сенсі ідентифікації лімфатичного русла ділянок тіла, зокрема ТМО. В останньому випадку невідповідність даних A. Louveau та співавторів *(2015)* критеріям згаданого верифікаційного протоколу[3] очевидна. Крім того, умова виявлення маркованих лімфоцитів як доказ їхнього потрапляння у досліджувану ділянку виключно через лімфатичне русло не може бути повною мірою співвіднесена з першою із чотирьох рекомендацій консенсусу, котра прямо стверджує валідаційну неспроможність такого критерію. Враховуючи вимоги щодо дизайну лімфографічних досліджень зорового аналізатора, яснішою стає вартісність ряду попередніх повідомлень на цю тему, приміром, роботи R. E. Gausas та співавторів *(2007)*, у якій PDPN-позитивні ендотеліоцити судин ТМО навколо внутрішньоорбітальної частини зорового нерва зараховано до лімфатичних[4].

Серія власних радіоізотопних та інших досліджень з барвниками, виконана на кролях, дозволила J. Grüntzig і F. Hollmann *(2018)* стверджувати, що рідинний компонент *corpus vitreum* і позаочної клітковини дренується переважно у глибокі лімфатичні вузли, а рідинне середовище з передньої камери і підкон'юнктивального простору — переважно у поверхневі шийні лімфатичні вузли; кордоном між двома полями лімфозбору визнається ділянка екватора очного яблука. Засоби дренування автори позначали як прелімфатичні, або тканинні канали[5]. Вважається загальновизнаним, що лімфатичні капіляри починаються *(або закінчуються)* сліпо, так званими пальцеподібними структурами[6], однак за певних, не лише патологічних умов просвіт *(тобто об'єм)* таких утворів може збільшуватися, що зумовлює часткову просторову дезагрегацію ендотеліоцитів, у зв'язку з чим формується пряме з'єднання з міжклітинним простором. Елементами такого *"продовження"* пальцеподібних судин можна вважати тканинні розщелини — внутрішньоматриксні міжфібрилярні проміжки збільшеного об'єму[7] з важко окреслюваною морфологією, не вкриті або не повністю вислані лімфатичним ендотелієм. Саме ці утворення й вважають *"прелімфатичними"*. Твердження щодо існування таких структур у ймовірній лімфатичній системі ока залишається спірним *(J. Grüntzig, F. Hollmann, 2018)*[8]. Пріоритет у виявленні лімфатичного апарату ока J. Grüntzig та F. Hollmann *(2018)* віддають P. Mascagni *(1787)*.

---

antibodies to LYVE-1 and immunohistochemistry using different markers of lymphatic endothelium in line with the international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification[6], is needed." (L. M. Heindl та співавт., 2013).

[1] Ось що з цього приводу пишуть Y. H. Yucel та співавтори *(2013),* відповідаючи на зауваження L. M. Heindl та співавторів *(2013)* щодо їхньої роботи *(A. M. Khan та співавт., 2013)*: "*Heindl et al were unable to find ciliary body lymphatics in tumor cases without extraocular extension and based on this, suggested that lymphatic detection is a prognostic indicator[4]. However, we observed ciliary body lymphatics in all tumor cases, regardless of extraocular extension and recommend that their absolute detection not be used for prognostic purposes. We agree with Heindl et al that future studies to quantify lymphatics with multiple lymphatic markers and proliferation markers may help to study intraocular lymphatics and lymphangiogenesis in ciliary body melanoma. With or without extraocular extension, the potential role of the lymphatic circulation in ciliary body melanoma spread, and its relationship to the immune system, deserve further attention*."

[2] Так, у ній зазначено наступне: "*...following criteria are recommended when applying immunohistochemistry: (1) the presence/absence of erythrocytes/lymph-like fluid is insufficient to discriminate between lymphatic and blood vessels, (2) the use of more than one lymphatic endothelial marker or a marker panel is recommended for immunohistochemistry in the eye except for regions where the existence of lymphatics is already well established (i.e., physiologically in conjunctiva and pathologically in inflamed cornea), (3) the use of markers in ultrastructural analysis is recommended (again except for ocular regions where existence of lymphatics is well established as in conjunctiva and inflamed cornea), and (4) the use of appropriate control tissue and appropriate documentation for detection of blood and lymphatic vessels is recommended*."

[3] Йдеться про ідентифікацію саме парасагітальних судин ТМО; для лімфоїдних судин ТМО іншої локалізації автори начебто виконують вимоги полімаркерної ідентифікації.

[4] Інші дослідження аналогічного напрямку: D. D. Sherman та співавт., 1993; R. E. Gausas та співавт., 1999. Нагадуємо, що D2–40 — моноклональне антитіло до *podoplanin*.

[5] Відповідник так званих *"сокових канальців Реклінґаузена": "Possible outflow channels were so-called "pre-lymphatic channels" ("prelymphatics"), for which the terminus technicus "tissue channels" has recently been preferred (E. Brenner, 2015)." (J. Grüntzig, F. Hollmann, 2018).*

[6] "*Finger-like vessel*."

[7] Порівняно зі звичайними прогалинами між волокнистими структурами матриксу.

[8] Стосовно верифікації лімфатичного апарату ока J. Grüntzig та F. Hollmann *(2018)* підсумовують: *"Despite knowing of lymphatic endothelial molecules, despite the discovery of the role of lymphangiogenic growth factors in diseases and the use of molecular imaging technologies, we still know too little about the anatomy and function of the lymphatic system."* ***У цій же роботі добре представлена дискусія останніх років щодо лімфографічних досліджень ока; автори також описують смисл труднощів у дослідженнях такого виду:*** *"What are the difficulties of histological identification of lymphatic vessels? Even with modern methods, the question remains as to how completely the endothelial cell*

Слід також зазначити, що И. И. Каган та співавтори *(2013)*, з посиланням на ряд праць[1], стверджують, що анатомічний шлях лімфовідтоку від орбіти пов'язаний з периневральними каналами зорового нерва, які поєднуються з *"міжоболонними просторами головного мозку"*.

Нарешті, читачу буде цікаво дізнатися, що на даний час ендотеліоцити, котрі формують стінку венозної пазухи білкової оболонки[2], відносять до лімфатичного ряду, їхнє утворення відбувається постнатально з так званих трансскліральних вен, а не з існуючих на той момент розвитку лімфатичних судин суміжних тканин; на початку формування вони інтенсивно експресують PROX-1, далі — VEGFR3, CCL21, integrin-α9, CD31, collagen IV, VE-cadherin і angiopoietin/Tie2, однак не експресують *(або дуже слабко експресують)* LYVE-1 і *podoplanin*[3]. Дефіцит дренажу у систему шлеммового каналу, ймовірно, є одним із визначальних патогенетичних факторів формування глаукоми[4].

"*царський шлях*", або обережний підхід

Повертаючись до теми лімфатичних судин ТМО, зазначимо, що ультраструктурні й витончені гістологічні дослідження середини й другої половини XX сторіччя дозволили обґрунтовано сумніватись у лімфатичній природі описаних раніше колекторів ТМО[5]. Отже, на тлі суми усіх наведених даних, нам видається найрозумнішим зважений підхід, по-перше, щодо верифікації лімфатичного русла у ТМО, по-друге, — щодо ролі описаного лімфатичного апарату ТМО у дренуванні ~LCS~[6], по-третє — щодо інтерпретації спостережень і уявлень дослідників, яким відводять історичну першість у вивченні лімфеми ТМО. На даний час важко зрозуміти, які саме причини зумовили візуалізацію P. Mascagni й рядом цитованих М. С. Співровим *(як і самим М. С. Співровим)* структур, описуваних ними як лімфатичні; відсутність якісних сучасних досліджень, виконаних на людському матеріалі, обмеженість палітри імуногістохімічної ідентифікації, застосованої у дослідженнях на експериментальних тваринах, і, нарешті, зіставлення отриманих на лінійних мишах даних з фрагментарними даними М. С. Спірова й інших авторів його часу, обґрунтовують стримане сприйняття циклу опублікованих протягом останніх років даних стосовно лімфатичного русла ТМО.

Справді, якщо лімфатичні судини ТМО дійсно є ординарною ланкою лімфатичної системи організму — чому тривалий період часу спроби її верифікації стикалися з неусувними труднощами? Чи не є виявлена численними дослідниками система судин — квазілімфатичною, такою, котру важко віднести як до традиційного лімфатичного, так і до венозного типу? Нарешті, чи відображають відомі імуногістохімічні варіанти судинних утворень увесь спектр варіацій судинного русла[7]? Іншими словами, чи можливі інші, відмінні від традиційних лімфатичних і венозних, варіанти імуногістохімічого фенотипу ендотеліоцитів? І чи достатньо

---

layer in the vessels is stained by antibodies. This cannot be guaranteed with some antibodies and methods of presentation. Therefore, "the use of more than one lymphatic endothelial marker or a marker panel is recommended […]" (Schroedl et al., 2014)." ***Причому, на думку авторів, труднощі ідентифікації менші стосовно лімфатичного русла кон'юнктиви:*** *"Exceptions in the location of these usually invisible channels are the lymphatic vessels in the conjunctiva of the eye. Here under abnormal circumstances, but also with spontaneous bleeding, these vessels can be observed with unarmed eyes."* ***Щодо релевантності власних досліджень*** *J. Grüntzig й F. Hollmann (2018)* ***зазначають:*** *"Hayreh wrote in 2016 that rabbit findings should not be transposed to primates (Hayreh, 2016). Rabbits have no lamina cribosa (LC) and thus the outflow of fluids and particles from the vitreous into the optic nerve is possible, and in addition: "the loose perivascular tissue surrounding the central artery and its branches in the optic nerve septa seen in the rabbit does not exist in man and primates." In fact, rabbits today are considered critically as experimental animals for glaucoma research because of the sparse LC."*

[1] Grujntzig J, Schicha H, Huth F. Eye and lymph drainage. Z. Lymphol. 1979;3(1):35–45; Попов В.А. О путях оттока цереброспинальной жидкости из глазницы в лимфатическую систему в норме и при системном венозном застое. Диагностика и лечение заболеваний периферических сосудов. Томск; Барнаул, 1988. С. 71–72; *Killer H. E., Laeng H. R., Groscurth P. Lymphatic capillaries in the meninges of the human optic nerve. J. Neuroophthalmol. 1999. V.19. № 4. P.222–228.*

[2] *Sinus venosus sclerae*, шлеммів канал.

[3] N. Escobedo, G. Oliver, 2016, з посиланням на: A. Aspelund та співавт., 2014; D. Y. Park та співавт., 2014. Див. також *https://en.wikipedia.org/wiki/Schlemm%27s_canal#Lymphatic-like_identity.*

[4] *https://en.wikipedia.org/wiki/Glaucoma#Pathophysiology;* V. Andres-Guerrero та співавт., 2017.

[5] Оглянуто, приміром, у: *А. А. Архипович*, 1973, дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук: *"Микроваскуляризационная система твердой оболочки головного мозга человека (макро-микроскопическое исследование)"*, виконана на кафедрі нормальної анатомії Київського медичного інституту імені академіка О. О. Богомольця; наукові консультанти: проф. М. С. Спіров та проф. І. Є. Кефелі.

[6] M. Matsumae та співавтори *(2016)* стверджують: "*The successful discovery of the meningeal lymphatic vessel in 2015 is a major accomplishment. However, the pathway in which CSF in the subarachnoid space reaches this meningeal lymphatic vessel is unknown, and further analysis including its mechanism is anticipated in the future.*"

[7] Цікаво, що, виходячи з інформації у технічній частині статті A. Louveau та співавтори *(2015 b), автори мали дискусію з V. Engelhard з питання імуногістохімічної ідентифікації лімфатичних ендотеліоцитів: "Acknowledgements. We thank S. Smith for editing the manuscript;* ***V. Engelhard for initial discussions and suggestions on lymphatic endothelial cell specific markers."*** *(виділено нами — В. М.).*

наявного спектра імуногістохімічних маркерів для виявлення таких *"проміжних"* форм? Перелік питань, вочевидь, відображає характерні обмеження імуногістохімічного методу ідентифікації клітинного фенотипу.

І насамкінець. Один із основних наслідків відкриття квазілімфатичного апарату ТМО — ліквородинамічний: цей апарат вважають чи не найспроможнішим альтернативним шляхом дренування ~LCS~. Спосіб, у котрий здійснюється такий дренаж, дуже непростий. Він торкається нутрощів мозку — його міжклітинної рідини. Більше того, цей шлях є преферентним саме стосовно дренування міжклітинного компартменту. ~LCS~ тут так, глядач-співучасник. А це означає, що ми наближаємося до найскладнішого питання, задля якого, власне кажучи, варто було пройти усе це плетиво *"рідкої інформації"*: яким чином, у який спосіб рідинна фізіологія мозку пов'язана з його мережевими нейронними функціями?

лікворне прання, або чому мозок, взагалі-то, чистий

звульгаризований обсценний вступ

Можливо, ми розчаруємо когось власним естетичним нігілізмом, але мізки мають три основні фізичні властивості: вони жирні, мокрі й м'які. І якщо жир — у даному випадку основа особливої пружної м'якості, структурованості й певної сталості[1], то вода є плинним компонентом мозку як основа крові, ліквору й внутрішньо- чи міжклітинної рідини.

У будь-яку частину нашого організму вода, як відомо, постачається кров'ю; частина її, у силу обставини, відомої як *"проникність гістогематичних бар'єрів"*, виливається за межі судин, передусім на рівні капілярів. Чому так трапляється — питання, без іронії, філософське, тому облишмо його до часу. Припустімо лише, що це пов'язано, окрім іншого, з транспортними функціями крові, котрі на етапі доставки до споживача не можуть здійснюватися виключно переносними службами ендотелію: такої кількості специфічних білків і каналів годі й назбирати. Тому використовуються також і неспецифічні, *"водовмісні"* механізми переносу, приміром, трансцитоз[2]. Та й отвори в ендотеліальній вистилці — справа часта[3]. Оскільки тиск крові на рівні капілярів додатний і становить у середньому 25 мм рт. ст.[4], а єдине місце судинного русла, де з гідродинамічної точки зору можна було б *"всотати"* розлиту воду назад, — саме капіляри, виникає інженерний цугцванг: ситуація, при котрій неможливо поєднати повноцінну *"приносну"* і *"виносну"* функцію в одному робочому елементі. Тому у кров'яному руслі акцент зроблено саме на першій із двох функцій; реалізація другої потребує додаткового інженерного рішення — улаштування дренажної, або лімфатичної системи.

Щось подібне *(ясно, що із застереженнями)* існує і у вигляді системи міського *"водообігу"*. Водогін має функцію і приносу, і каналізування води, однак з останньою справляється з різних причин не повністю, у зв'язку з чим існує окрема система вуличного дренажу, котра часто закінчується у каналізаційних колекторах, а інколи й прямо у водоймах. Хтось може зауважити, що існування такої системи збору лишньої води зумовлене додатковим, нерегульованим її привнесенням: час-по-часу падуть дощі і все таке. Але це не зовсім так, оскільки існує безліч точок зрошування й інші випадки, коли основною причиною укладення дренажної системи є значні об'єми штучного вивергання води на землю. Коротше, система вуличного дренажу — це просто, без інкрустованих кранів й унітазів у стилі рококо, однак надійно і повсюдно. Саме це й притаманне лімфатичній системі: її улаштування простіше, ніж у кровоносної, однак присутність у міжклітинних хитросплетіннях — повсюдна, фактично увесь міжклітинний простір є однією гігантською площею лімфозбору.

Тепер згадаймо, з чим у нас асоціюється те, що ми у побуті називаємо умовним терміном *"каналізація"*. Авжеж — із запахом. А він практично завжди[5] дозволяє відрізнити у природних умовах[6] *"гідне"* для споживання від *"поганого"*, часом уже спожитого. Отже, як ви уже здогадалися, основним атрибутом *"каналізації"* є *"решітки"*[7]. Причому відмінність комунальної організації *"речовино-обігу"* від його улаштування в межах організму полягає у тому, що доправлення усіляких необхідностей здійснюється не тільки водою,

[1] Усі мембрани — з тригліцеридів.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Transcytosis;* ендоцитозні й екзоцитозні міхурці *(ендо- і екзосоми)*, безсумнівно, містять воду; *https://ru.wikipedia.org/wiki/Эндосома; https://ru.wikipedia.org/wiki/Экзосомы.*

[3] Див. три типи капілярів — суцільні *(неперервні)*, фенестровані і синусоїдальні; https://en.wikipedia.org/wiki/Capillary#Types.

[4] У середньому на артеріальному кінці пересічного капіляра тіла людини тиск крові становить 30–35 мм рт. ст., у середній ділянці — 20–25 мм рт. ст., на венозному кінці — 15–20 мм рт. ст. *(Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. В кн.: Физиология человека. В 3-х томах, Т.2, Глава 20. Пер. с англ. Под. ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. М. Мир, 1996. с. 499–566, с. 511, табл. 20.4)*.

[5] І в цьому — ще одна дивовижа улаштування живого.

[6] Без продуктів хімічної промисловості.

[7] Йдеться і про *"суху каналізацію"* — систему вивезення й утилізації сміття.

а винос решток — не тільки *"каналізацією"*[1]. Так чи інакше, рештки в організмі, особливо високомолекулярні, не можуть легко потрапляти у венозну кров, отже, їх утилізація — ще одна справа лімфатичного дренажу. А оскільки рештки часто містять нові антигени, лімфатична система стає місцем особливої присутності елементів імунітету.

Таке улаштування лімфатичної дренажної системи дає множинний профіт: вона стає і окремим каналом міжклітинного зв'язку, і засобом охолодження, і засобом промивання, і каналом убіквітарного імунного нагляду.

Загалом, виходить, що будь-яка частина нашого тіла трискладова, у ній наявні топологічно упорядковані структури кровоносного[2], лімфатично-міжклітинного[3] і паренхіматозного[4] компартменту. Крім того, у будь-якій частині тіла наявна *"трубна тріада"*: артерії, вени і лімфатичні судини[5].

...А у мозку все не так. Передусім, водоносом тут виступає не стільки капілярне русло паренхіми мозку[6], скільки судинні сплетення[7], від яких через ліквор вода може потрапляти у мозок. Так само і водовідведення — дренаж здійснюється альтернативним шляхом, оскільки, підозрюємо, для улаштування традиційного лімфатичного апарату у мозку просто немає додаткового місця й засобів лімфогону: мозок — структура з точною і надскладною топологією міжнейронних зв'язків, добре витримує глобальну судинну пульсацію, але ніяк не локальні деформації, а саме вони є важливою умовою лімфотоку в інших ділянках організму. Здається, саме з міркувань економії апарат лімфатичного дренажу у мозку було вкладено у так званий суміжсудинний міжклітинний простір — у складі чи навколо стінок мозкових судин. І це — вишукане рішення: за таких умов і з огляду на екстремально високу присутність судинного компонента саме у речовині мозку можна сподіватися на міцне спряження динаміки дренажу з кров'яними пульсовими хвилями[8]. Чи так це насправді — спробуємо з'ясувати просто зараз.

просторі просторові суперечки

Стосовно улаштування стінки судин головного мозку протягом останнього часу сформувався предмет широкої і складної дискусії. Йдеться про ділянку речовини, котра немов муфтою оточує чи то інтиму *(періваскулярний простір)*, чи то серединний шар *(параваскулярний простір)* судинної стінки. Тригером дискусії слугував цикл робіт[9], у яких група вчених під керівництвом M. Nedergaard обґрунтувала існування особливого, параваскулярного шляху дренування інтерстиційної рідини мозку і *"промивання"* паренхіми мозку від найрізноманітніших решток, закодувавши все це у термін *"ґлімфатична система"*. Цікаво, що обидві ідеї — лімфеми ТМО й *"ґлімфатичного кліренсу"* паренхіми мозку — на даний час поєднані в єдину концепцію *(A. Louveau та співавт., 2017[10]; S. Da Mesquita та співавт., 2018 a[11])*, особливо і передусім стосовно її можливого значення у формуванні хвороби Альцгеймера *(S. Da Mesquita та співавт., 2018 b[12])*.

---

[1] Тобто, схожість була б вищою, якби у нас через водогінний кран вивалювалися продукти і всілякий крам, сама ж вода забиралася б у каналізацію, а твердо-м'які рештки виверталися б через вікно назовні.

[2] Артерії, вени, капіляри і різноманітні похідні.

[3] Рідина, матрикс, сполучнотканинний компонент матриксу, лімфатичний компонент.

[4] Тобто, власне основних функціональних клітинних елементів.

[5] І капіляри поміж ними у топологічному *(у послідовності між артеріальним і венозним компонентами)* чи геометричному *(між цими компонентами у тканині — лімфатичні капіляри і прелімфатика)* сенсі.

[6] Потужний гематоенцефалічний бар'єр суттєво утруднює вихід рідини за межі судинного русла.

[7] Тобто гематоліквoрний бар'єр.

[8] А ще такий підхід унікальний тим, що лімфодренаж уміщено між кров'ю і міжклітинною рідиною мозку, тоді як у більшості інших органів між кров'ю і лімфою розташовано паренхіму. Це якщо суміжсудинний дренаж — унікальний саме для мозку, у чому ми, щоправда, сумніваємось. В усякому випадку, такий стан справ значно ускладнює структуру і без того непростого гематоенцефалічного бар'єра, адже на шляху між кров'ю і міжклітинною рідиною мозку постає ще й рухоме рідинне середовище дренажного простору базальної мембрани. Тобто, з'являється ще одна складова просторової регуляції проникності. Крім того, таке улаштування, напевне, зм'якшує різницю концентрацій речовин по обидва боки *glia limatans*, адже після потрапляння у базальну мембрану речовина, завдяки рухомості рідини, стає надбанням більшого її об'єму. Водночас, ця ж особливість може зумовлювати депонування речовин: те, що не встигло у достатній кількості вийти за межі крові при проходженні капілярної ланки, континуально поповнюється новими порціями. Словом, наявність рухомого рідинного компартменту у межах гематоенцефалічного бар'єра змушує корегувати обрахункові моделі переносу речовин із крові у паренхіму мозку.

[9] J. J. Illif та співавт., 2012, 2013; L. Xie та співавт., 2013 й ряду інших.

[10] Авторський колектив цієї програмної оглядової праці включає представників обох груп, їхніх керівників: M. Nedergaard і J. Kipnis.

[11] S. Da Mesquita, Z. Fu, J. Kipnis, 2018.

[12] Фактично, на думку авторів, своєрідної *"кліренсопатії"* — S. Da Mesquita та співавт., 2018 b.

Як завжди, ключовим предметом суперечок є терміни, у даному випадку це стосується визначень двох видів суміжсудинного простору. Ось який вигляд це має.

Відомо, що стінка артерії мозку, попри видові особливості *(R. O. Weller 2005, R. O. Weller та співавт., 2009 a),* містить внутрішній *(ендотеліальний)*, середній *(шар гладких міоцитів*[1]*)* і зовнішній шар. Між гладкими міоцитами розташовані елементи базальної мембрани ендотеліоцитів, тоді як зовнішній шар — аналог адвентиційного — є продовженням елементів м'якої мозкової оболони; ще зовнішніше від нього[2] розташована базальна мембрана і астроцитарні елементи так званої межової гліальної мембрани — *glia limitans (навед. за E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

Відомі елементи гематоенцефалічного бар'єра — астроцитарні ніжки — прилягають до зовнішньої поверхні базальної мембрани ендотеліоцитів мозкових капілярів, товщина якої складає 40–100 нм *(B. Engelhardt, C. Coisne, 2011)*. Шари базальної мембрани, прилеглі до ендотеліоцита, і ті, котрі прилягають до астроцитарних ніжок, — поєднані[3] і перебувають у прямій взаємодії з міжклітинним простором мозку. У товщі базальної мембрани кровоносних капілярів мозку дискретно залягають перицити — регулятори діаметра капілярів[4].

Така комплексна, просторово розшматована базальна мембрана є локацією шляхів кліренсу інтерстиційної рідини, її елементи забезпечують просторову стійкість судин, регулюють міграцію і диференціацію клітин судинної стінки, наповнені в основному колагеном IV-го типу, ламініном, фібронектином, протеоглі-канами типу гепарансульфату й здатні до ремоделювання *(оглянуто E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

На даний час шляхи асоційованого з судиною односпрямованого переміщення міжклітинної рідини у мозку позначають[5] як *"періваскулярні"*[6] і/або *"паравaскулярні"*[7].

До періваскулярних відносять[8] інтрамуральні шляхи, тобто розташовані у стінках капілярів, артеріол, артерій і посткапілярних венул; поле руху у них — вздовж базальної мембрани та між гладкими міоцитами середнього шару[9]. За узагальненими даними[10], періваскулярний простір кортикальних артерій — вузький і не містить еластичної пластинки; у артерій, котрі розташовані в підпавутинному просторі, навпаки — широкий і містить еластичну пластинку; у людини періваскулярний простір кіркових судин і судин базальних ядер відрізняється[11], у тварин морфологія простору вивчена слабко.

---

[1] Забезпечують зміни діаметра артерій у відповідь на гідростатичні, електричні, хімічні і гормональні впливи; P. Lacolley та співавт., 2012.

[2] Фактично, у паренхімі мозку.

[3] "*Fused*."

[4] C. M. Peppiatt та співавт., 2006; R. D. Bell та співавт., 2010; E. A. Winkler та співавт., 2011.

[5] Приміром, B. Engelhardt та співавт., 2016.

[6] Дослівно — *"навколосудинний."*

[7] Дослівно — *"присудинний."* N. J. Abbott та співавтори *(2018)* дають наступні визначення обом термінам: *"'Peri" is enclosing or surrounding (as in pericardial, perimeter); "Para" has many, less specifc meanings, along or beside, e.g. parathyroid — but this does not really apply to circumferential structures. In common terms, "para" is alongside (as in paramedic) or relating to, not the structure enveloping something closely. So here we have chosen to use the term "perivascular" for the small spaces surrounding vessels in which tracer can move, and this is also its most common usage for the [blood-brain barrier (BBB)]/[neurovascular unit (NVU): pericytes and astrocyte foot processes (endfeet), together with their basal laminae]."* При цьому вони використовують саме термін *"періваскулярний"* для позначення надто загально окресленого ними *"невеликого простору, що оточує судини і є проникним для трейсерів."* Як можна бачити із подальшого тексту, автори не схильні диференціювати обидві системи транспорту: *"... glial components (astrocyte foot processes) that provide the outer boundary of the PVS [perivascular spaces] within the parenchyma have been proposed to serve a special function for CNS clearance and waste turnover, forming the basis for a so-called "glymphatic" circulation [91, 124] that may potentially allow a more complete exchange of CSF and ISF at both superfcial and deep sites spanning the entire neural axis. ... PVS is a real compartment within the vascular connective tissue space of the adventitia [63, 97, 108, 137, 158, 194, 200] and possibly also the tunica media BM of large vessels [24, 137, 189] as well as a potential compartment within the basal lamina of capillaries [74, 91, 137, 148]. ... It must be noted that the group of Weller and Carare have interpreted a number of their own more recent studies injecting tracers into the brain parenchyma as suggesting outwarddirected fow of ISF/solutes primarily confned to the capillary basal lamina and the smooth muscle basement membrane (tunica media) of arterioles/arteries [24, 120], a process they have termed an "intramural peri-arterial drainage" pathway [48, 58]. Nevertheless, most experimental work and modelling to date has been interpreted as supporting some type of inward transport process from the CSF to the brain within the vascular connective tissue space of the tunica adventitia of arteries and arterioles (see [1, 77, 137] for more discussion)."* Ймовірно, схожих позицій притримуються M. Pizzo та співавтори *(2017): "The PVS (Fig. 1) is a compartment surrounding both leptomeningeal blood vessels and parenchymal blood vessels typically described as being filled with fluid, connective tissue, scattered cells, and possibly basement membranes (BM); it is thought to be analogous to the vessel adventitia (Frederickson & Low, 1969; Jones, 1970; Krisch et al., 1984; Zhang et al., 1990; Sixt et al., 2001; Wu et al., 2009) and possibly also the BM of the tunica media (Carare et al., 2008; Weller et al., 2008)."*

[8] Див. все ту ж працю *B. Engelhardt* та співавт., 2016.

[9] Йдеться про базальну мембрану ендотеліоцитів на рівні капілярів і про середній шар стінки артеріол і артерій. Більш ранні роботи *(T. Brinker та співавт., 2014) розглядають цей шлях як приклад "прелімфеми" ("prelymphatics"): "... a "prelymphatic" pathway along the arterioles and arteries of the brain (see discussion below, reviewed by [R. O. Weller та співавт., 2010])."*

[10] *E. N. T. P. Bakker* та співавт., 2016.

[11] У судин базальних ядер муфта піального епітелію двошарова.

Параваскулярний шлях локалізований між стінкою артерії й оточуючою *glia limitans*, на рівні великих артерій він розташовується в адвентиційній оболонці; цей шлях отримав назву *"ґлімфатичного"*[1].

Відмінність інтерпретації E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*[2] терміна *"періваскулярний простір"* полягає у випинанні його компоненти між піальною муфтою і шаром гладких міоцитів, без наголошення на існуванні іншої його частини — у товщі шару гладких міоцитів; параваскулярним шляхом автори вважають такий, що розташований зовнішніше піальної муфти судини, між нею і *glia limitans*, причому періваскулярний простір у їхній схемі поблизу поверхні кори прямо з'єднаний з субпіальним примозковим простором та субпіальним простором артерій, розташованих до входу у мозок під *pia mater*, отже, є елементом адвентиційної оболонки цих артерій. Ступінь проникності для рідини епітелію і базальної мембрани м'якої оболони між підпавутинним і навколоартеріальним простором, тобто у місцях пенетрації мозку артеріями чи виходу з мозку вен, на думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*, невідома.

Група дослідників, які запропонували концепт *"ґлімфатичної"* системи і лімфеми ТМО *(A. Louveau та співавтори, 2017)* не притримуються описаної щойно номенклатури, позначаючи *"ґлімфатичні"* шляхи прикметником *"періваскулярні"*, вважаючи синонімічними поняття *"інтрамурального"* *(фактично, періваскулярного)* і ґлімфатичного *(у їхній лексиці — "періартеріального")* кліренсу[3].

N. J. Abbott та співавтори *(2018)*, у свою чергу, не диференціюють пері- і параваскулярні шляхи, розглядають єдиний, періваскулярний шлях, проникний для барвників і маркерів, котрий, за їхніми уявленнями, ззовні обмежений *glia limitans*; до цього простору автори зараховують і *"ґлімфатичний"* шлях, і шлях у товщі середнього шару судинної стінки.

Місцем безумовного поєднання пері- і параваскулярного шляху є капілярна частина кров'яного русла мозку, а саме — простір між зовнішньою поверхнею ендотеліоцита і кінцями астроцитарних ніжок. Як видно з усієї повноти літератури, присвяченої описові обох шляхів[4], на капілярному рівні їхній просторовий субстрат повинен співпадати, він заповнений елементами базальної мембрани ендотеліоцитів[5]. І це не єдина складність у питанні розмежування обох шляхів. *A. Bacyinski* та співавтори *(2017)*, посилаючись на B. Bedussi та співавторів *(2017 a)*, нагадують про відсутність піальної муфти навколо артерій кори великого мозку миші, що означає фактичну відсутність елементу сегрегації шляхів на цьому рівні судинного русла[6]. У той же час, S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2014)* погоджуються, що обидва шляхи не є взаємовиключними, а можливість їх синхронної, сегрегованої хоча б на рівні артерій і артеріол, функції припускають B. L. Sun та співавтори *(2017)*[7] й A. W. Morris та співавтори *(2016)*. Взаємозв'язність між трьома асоційованими із судинами мозку рідинними компартментами — інтра-, пара- і періваскулярним — очевидна[8] й визнається прихильниками

---

[1] Як можна довідатись з будь-якої роботи щодо *"ґлімфатичної"* системи, етимологія терміна проста: він покликаний відобразити лімфатичні, передусім дренажні функції простору, створеного гліальною *(glia limitans)* муфтою навколо судин мозку.

[2] Від робіт B. Engelhardt та співавторів *(2016, 2017)*.

[3] *"... the concept of intramural, periarterial clearance ..." (A. Louveau та співавт., 2017)*.

[4] R. O. Weller та співавт., 2010; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; A. Louveau та співавт., 2017.

[5] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; A. Bacyinski та співавт., 2017.

[6] Тим не менш, A. Bacyinski та співавтори *(2017)*, залишають питання морфологічної і функціональної сегрегації обох шляхів відкритим: "*Obviously, many questions concerning the two pathways require further elucidation. Are they distinct compartments in humans or anatomically and functionally continuous? Does normal interstitial solute clearance follow a periarterial route, a paravenous route, or both? Does this process change with disease? What are the driving forces behind these pathways? Further research and clarification is highly anticipated.*"

[7] Вони, посилаючись на S.B. Hladky й M.A. Barrand *(2014)*, стверджують, що існують два паралельні шляхи дренування паренхіми мозку — періартеріальний *(інтрамуральний, періваскулярний; на думку B.-L. Sun та співавт., 2017 — дренування цим шляхом здійснюється у ~LCS~), паравенозний (параваскулярний, ґлімфатичний; на думку B.-L. Sun та співавт., 2017, ним здійснюється дренування мікстy ~LCS~ й інтерстиційної рідини у венозну кров і назад у ~LCS~).* Автори розглядають ~LCS~ як центральну транспортну станцію *("a center transportation station")* для інтерстиційних антигенів мозку та імуноцитів, з якого через лімфему ТМО і трансетмоїдально *(через lamina cribrosa)* вони потрапляють у шийні лімфатичні вузли. Незважаючи на очевидне просторове співпадіння морфологічного субстрату обох дренажних шляхів на рівні капілярів, автори вважають їх незалежними, причому параваскулярний шлях розглядають як низькоопірний шлях потрапляння ~LCS~ у паренхіму мозку, яким не лише транспортуються метаболіти, а й регулюється перфузія мозку *('regulating blood circulation in physical health conditions")*, а також як структурну ланку для здійснення реакцій вродженого імунітету й набряку мозку. У світлі викладених у цій главі проблемних сторін сучасного уявлення про механізми й шляхи дренування паренхіми мозку, представлення схем, на зразок наведеної B.-L. Sun та співавторами *(2017, Fig. 3)*, вважаємо передчасним.

[8] До речі, стосовно традиційного шляху *"поповнення"* міжклітинної рідини мозку E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, посилаючись на S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2014)*, зауважують, що гематоенцефалічний бар'єр суттєво обмежує фільтрацію плазми крові у тканину мозку, а транспорт більшості речовин через нього зумовлений складними енергозатратними молекулярними механізмами; після проходження бар'єра молекули дифундують на відстань 8–25 мкм, причому ендотеліоцити капілярів володіють механізмами зворотного транспорту метаболічних решток, токсинів, у тому числі β-амілоїду.

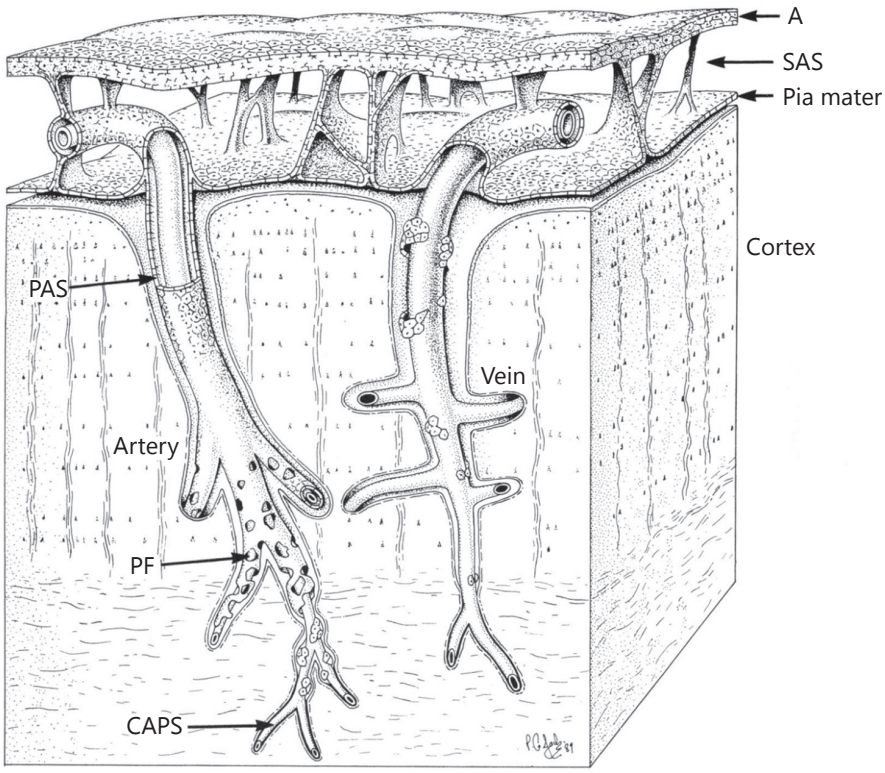


Рис. 138. Суміжсудинні і підпавутинний простір, згідно з уявленнями E.T. Zhang та співавторів *(1990)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: SAS — subarachnoid space, A — arachnoid, PAS — periarterial spaces, PF — perforated *(йдеться про шар м'якої оболони)*, CAPS — capillaries

і творцями *"ґлімфатичної"* концепції[1]. Ряд авторів[2] у контексті синтезу обох гіпотез припускають, що надходження рідини з підпавутинного простору у речовину мозку відбувається параваскулярним/*"ґлімфатичним"* шляхом, а дренаж — періваскулярним. Інші дослідники[3], апелюючи до аргументу фізіологічної доцільності, не бачать сенсу в існуванні двох схожих дренажних систем із близьким морфологічним субстратом. N. J. Abbott та співавтори *(2018)* воліють будувати нову концепцію рідинної фізіології мозку на базисі саме періваскулярної моделі, залучаючи і переосмислюючи емпіричну базу *"ґлімфатичної"*; у всякому випадку, всі суміжсудинні простори вони позначають терміном *"періваскулярні."*

Серед понять, котрі описують суміжсудинні компартменти речовини мозку, є ще одне, давнє і суперечливе — *"простір Вірхова – Робіна."* Згідно з однією із версій *(T. Brinker та співавт., 2014)*, цей простір — між зовнішньою поверхнею адвентиції, glia limitans та інвагінацією pia mater — муфтоподібно оточує судину в ділянці її переходу між речовиною мозку і підпавутинним простором; у цьому ж місці циркулярна складка м'якої мозкової оболони переходить з поверхні мозку на судину. Отже, у межах простору Вірхова – Робіна судина і поверхня мозку не вкриті м'якою оболоною *(Ibid.)*. Вважають, наприклад, що рідина з внутрішньо-

[1] J. J. Iliff та співавт., 2012, *Fig. 5 B*; B.-L. Sun та співавт., 2018. N. Jessen та співавтори *(2015)* зазначають, що базальна мембрана ендотеліоцитів мозкових капілярів є прямим продовженням *"ґлімфатичного"* простору, у їхній термінології — періваскулярного, періартеріального: *"Pial arteries in the subarachnoid space bathed in CSF become penetrating arteries upon diving into the brain parenchyma. The perivascular space around penetrating arteries is termed the Virchow – Robin space. As the penetrating arteries branch into arterioles and capillaries, the CSF-containing Virchow–Robin spaces narrow and finally disappear. CSF from the Virchow-Robin spaces continues its flow into the perivascular spaces around arterioles, capillaries and venules* ***where the extracellular matrix of the basal lamina provides a continuity of the fluid space.*** *Astrocytic vascular endfeet expressing aquaporin-4 (AQP4) surround the entire vasculature and form the boundary of the perivascular spaces." (виділено нами — В.М.).* Так чи інакше, вживаючи без спеціальних застережень лексику опонентів *(котрі запропонували для широкого вжитку терміни "параваскулярний"* і *"періваскулярний" — E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016),* хоч і відносячи її до елементів альтернативної моделі, A. Louveau та співавтори *(2017)* фактично погоджуються з існуванням обох суміжсудинних шляхів руху рідини, розглядаючи періваскулярну модель такою, котра доповнює їхню власну концепцію.

[2] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; B. Engelhardt та співавт., 2016; A. W. Morris та співавт., 2016.

[3] Оглянуто у: A. Bacyinski та співавт., 2017.

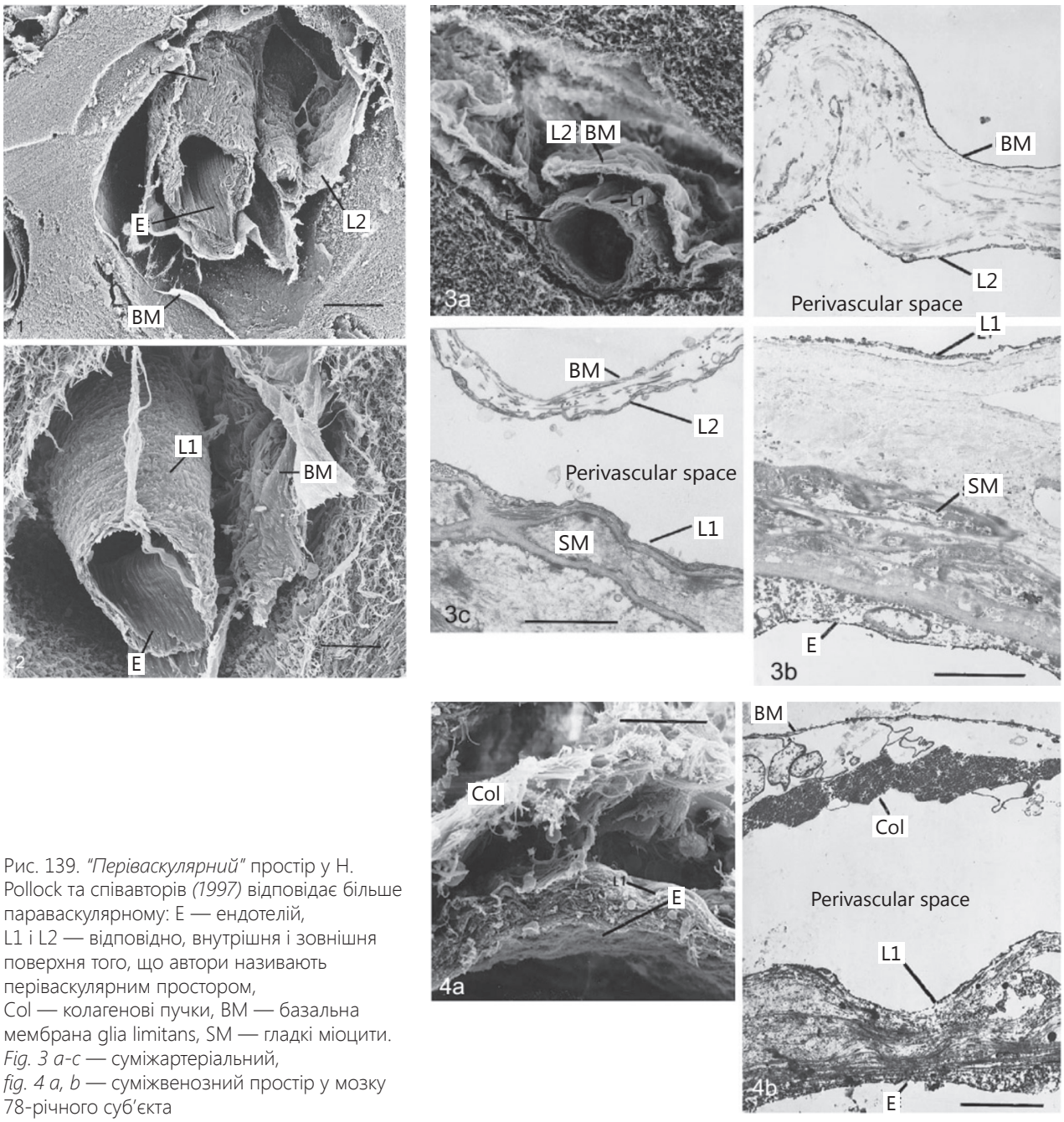


Рис. 139. *"Періваскулярний"* простір у H. Pollock та співавторів *(1997)* відповідає більше параваскулярному: E — ендотелій, L1 і L2 — відповідно, внутрішня і зовнішня поверхня того, що автори називають періваскулярним простором, Col — колагенові пучки, BM — базальна мембрана glia limitans, SM — гладкі міоцити. *Fig. 3 a-c* — суміжартеріальний, *fig. 4 a, b* — суміжвенозний простір у мозку 78-річного суб'єкта

мозкового простору між *glia limitans* і адвентицією судини[1] потрапляє у простір Вірхова – Робіна, з якого під покривом м'якої оболони вздовж підпавутинного сегмента судини може виводитись із порожнини черепа і каналізуватися у лімфатичну мережу голови і шиї *(Ibid.)*. Можливий і частково протилежний варіант розвитку подій: ~LCS~ через pia mater у ділянці її переходу з поверхні мозку на поверхню судини потрапляє у простір Вірхова – Робіна і таким чином — у речовину мозку *(Ibid.)*. Або: рідина із параваскулярного шляху потрапляє у простір Вірхова – Робіна, звідки через ту ж саму ділянку *pia mater* — у підпавутинний простір

[1] Тобто фактично йдеться про параваскулярний простір, що добре видно зі схеми, наведеної у межах *Fig. 1*; на рівні капілярів він описується авторами як щілиноподібний циркулярний *(на поперечному зрізі)*, між ніжками астроцитів і зовнішньою поверхнею капіляра, тобто базальної мембрани ендотеліоцитів.

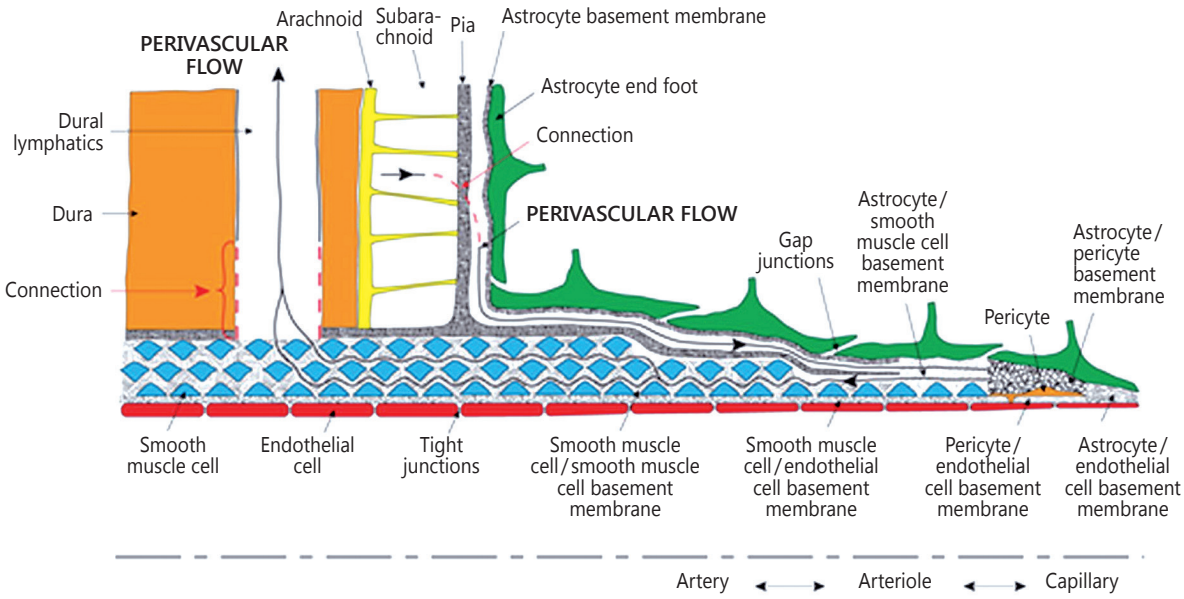


Рис. 140. Обидва шляхи — періваскулярний і параваскулярний *(відповідно, навколосудинний і присудинний)*, автори схеми — M.M. Faghih і M.K. Sharp *(2018)* — називають їх гіпотетичними. Зверніть увагу на суміщення початкових ланок для обох шляхів у лівому полюсі схеми

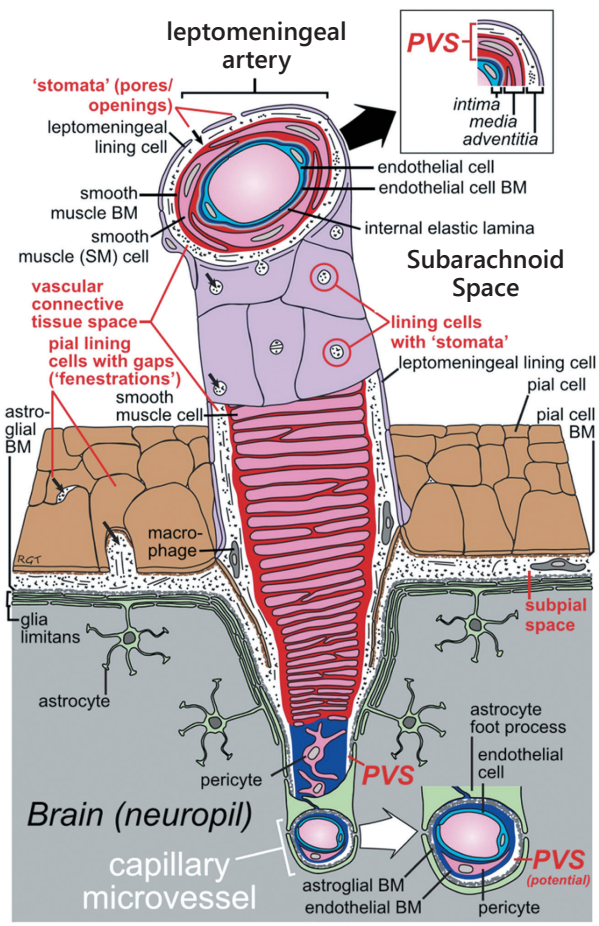


Рис. 141. Ємка схема N. J. Abbott та співавторів *(2018)*.
Лише дві абревіатури:
PVS — perivascular space,
BM — basement membrane

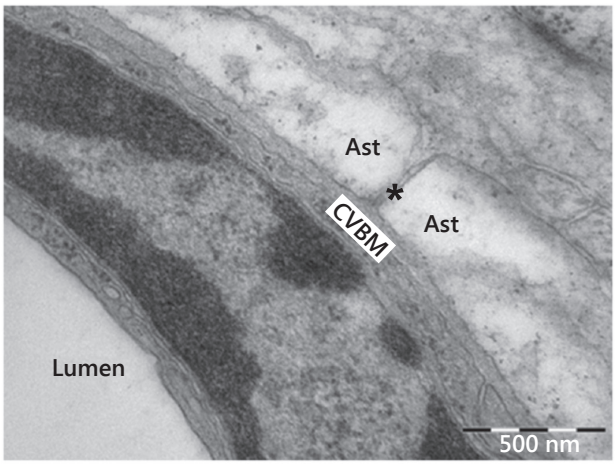


Рис. 142. Саме те місце, де обидва суміжсудинні шляхи переміщення рідини не можуть бути розмежовані. Кірковий капіляр дорослого щура і його базальна мембрана *(CVBM — cerebrovascular basement membranes)*. До речі, зірочкою (*) позначено тонкий прохід між сусідніми астроцитарними ніжками *(Ast — astrocyte end-feet)*, котрий прямо поєднує міжклітинний простір із простором базальної мембрани капіляра. E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*

(Ibid.). Щодо стану та проникності простору Вірхова – Робіна у людини — однозначних даних не існує; у гризунів його проникність для макрофагів та інших запальних клітинних елементів крові вважається доведеною *(Ibid.*[1]*)*.

Інший, більш аргументований погляд *(B. Engelhardt та співавт., 2017)* констатує ілюзорність і артефактний характер поняття *"простору Вірхова – Робіна"*; за цією версією[2] набряклі астроцитарні відростки навколо судин кори були помилково інтерпретовані як періваскулярні простори *(I. Sapsford та співавт., 1983)*, що з'ясувалося пізнішими електронно-мікроскопічними дослідженнями кори головного мозку людини і миші *(E. T. Zhang та співавт., 1990; A. W. Morris та співавт., 2016)*. E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, резюмуючи дані R. Weller *(2005)*, свідчать, що у людини піальні епітеліоцити, поєднані десмосомами і малими нексусними зв'язками, неперервним шаром вкривають переходи між повехнею мозку і підпавутинною поверхнею мозкових артерій, повністю і надійно ізольовуючи простір навколо артерій у товщі мозку від підпавутинного; ці ж клітини разом із базальною мембраною заходять у речовину мозку у вигляді муфт навколо пенетруючих артерій[3]; простір Вірхова – Робіна у такій схемі відсутній[4]. Задля повноти картини: A. Bacyinski

[1] T. Brinker та співавтори *(2014): "ISF [interstitial fluid] may drain by way of an intramural pathway along the basement membranes of capillaries and arterioles into the lymphatics at the base of the skull (green arrows)." "Since electron microscopy of human brain specimens shows that the VRS and the PVS are collapsed [68], it is a matter of debate whether these histologically-characterized compartments are actually open or just potential spaces. However, studies in rodents have demonstrated the VRS filled with fluid, electron microscopic dense material [70], macrophages and other blood born inflammatory cells [64,67]. Possibly, different fixation procedures may explain this discrepancy: rodent brains undergo intravital perfusion fixation, while the studies in man have to rely on specimens, which are fixed extra-corporally. Although pial cell layers obviously separate the VRS from the cortical subarachnoid space, physiologically there is strong evidence indicating that fluid circulates along the VRS (Figure 2). ... Since there is obviously at least some circulation of CSF into and out of the VRS, it raises the question how fluid and tracers could cross the pial membranes separating the VRS from the subarachnoid space. Ultrastructure studies have depicted the pial barrier as a delicate, sometimes single-cell layered structure [75]. There are considerable species differences: in the mouse the pial layer was found to be extremely thin, while in man its structure was significantly thicker [76]. Notably, in man the pial barrier was still described as a delicate yet apparently continuous layer of cells, which were joined by desmosomes and gap junctions but had no obvious tight junctions [77]. According to such morphological studies, it was recognized that the pia is not impermeable to fluids [61]."*

[2] B. Engelhardt та співавт., 2017; три наступні літературні посилання у основному тексті взято у цій праці. За версією авторів, будь-яка пенетруюча мозкова артерія з підпавутинного простору потрапляє у так званий субпіальний простір, одразу вкриваючись у ньому муфтою м'якої оболони *(з одношаровим її епітелієм і елементами фібрилярного матриксу — спільною базальною мембраною піального епітелію й glia limitans)*. Щонайменше у людини і гризунів *glia limitans*, *pia mater* і стінка артерії у місці її входження в речовину мозку компактифіковані, так що у нормі *"простір Вірхова – Робіна"* відсутній.

[3] Фактично, щілиноподібний простір між такою муфтою і *glia limatans* слід співвідносити з параваскулярним, він сформований базальною мембраною, спідльною для *glia limatans* і піальних епітеліоцитів, що заходять муфтою навколо артерії — E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, *Fig. 4*. Епітеліальної муфти піального походження, ймовірно, немає навколо венозних судин, котрі виходять із кори мозку *(Ibid.)*.

[4] E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016): "The description of the classical Virchow — Robin space has been subsequently challenged and modified. Studies of human brain show that leptomeningeal cells, identified by the presence of desmosomes and small nexus junctions, are reflected from the surface of the brain to coat arteries and veins in the SAS thus separating CSF in the SAS from brain and perivascular spaces (Weller 2005). Furthermore, leptomeningeal cells form a perivascular sheath around blood vessels in the brain. Peri-arterial spaces are separate from the SAS and subpial space; however, venous perivascular spaces communicate with the subpial space. Cerebral peri-arterial spaces are in direct continuation with peri-arterial spaces of leptomeningeal vessels that continue as a layer of perivascular (adventitial) connective tissue coating arteries as they pass through the skull. As the pia mater separates the SAS from the potential perivascular spaces, we do not know whether this has an effect on the composition of the CSF passing through the pia. The pia mater stops particles and, probably, neurotransmitter entering perivascular spaces, but the exact degree of selective permeability of the pia mater and underlying glia limitans is not known."*

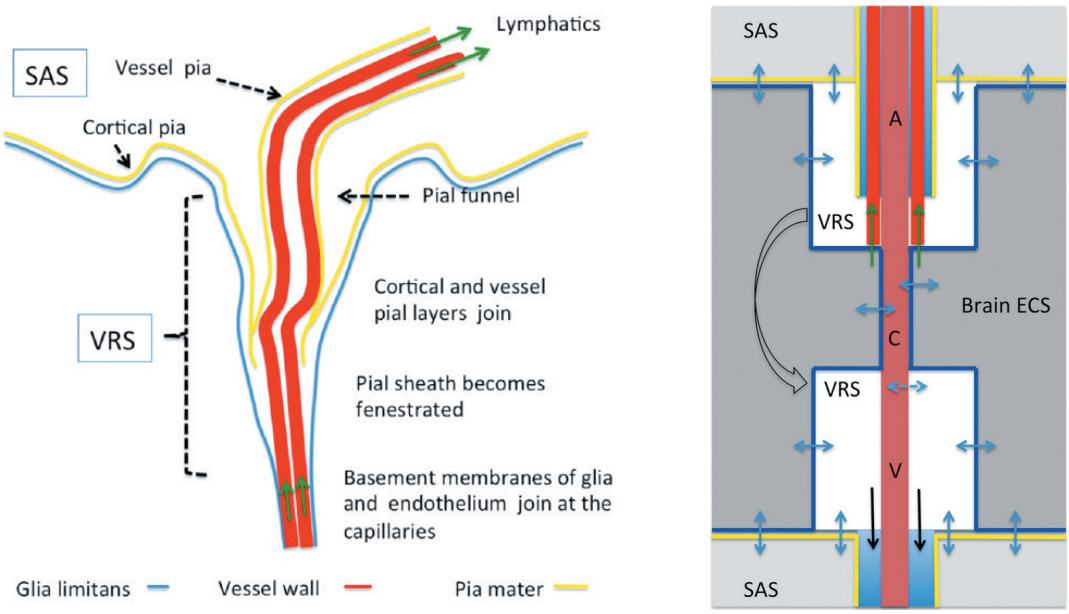


Рис. 143. Працю T. Brinker та співавторів *(2014)* написано на етапі сприйняття концепції *"глімфатичної системи"*. Автори ще демонструють існування простору Вірхова – Робіна для пенетруючих кіркових артерій і вен, а також стверджують про його суттєву роль у обміні між ~LCS~ і інтерстиційною рідиною мозку. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: A — artery; V — vein; C — capillary; ECS — extracellular space; VRS — Virchow Robin space, SAS — subarachnoid space

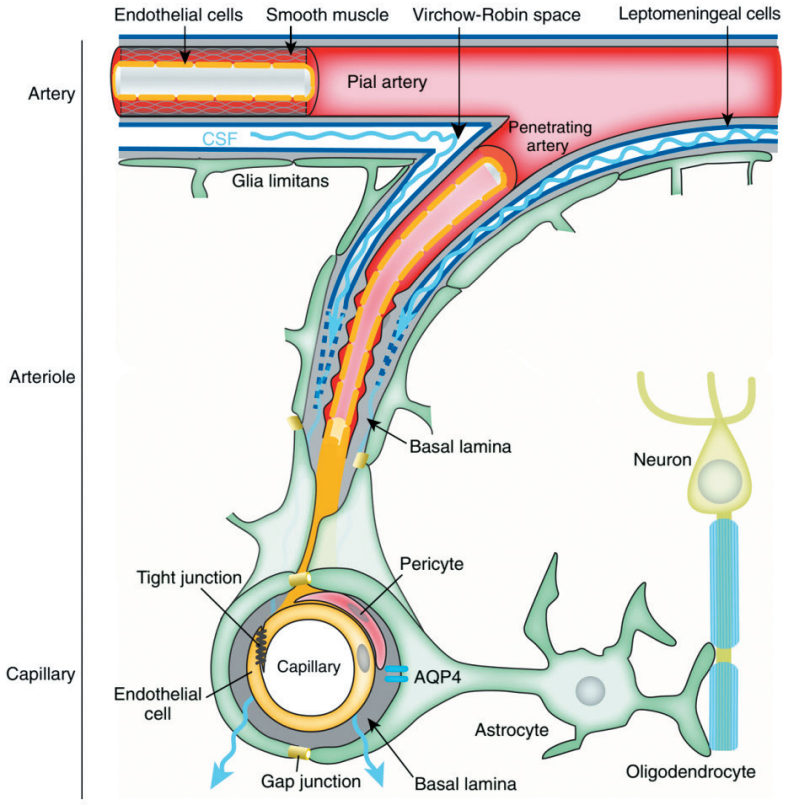


Рис. 144. Схема N. A. Jessen та співавторів *(2015)* — простір Вірхова – Робіна ще присутній. AQP4 — aquaporin-4

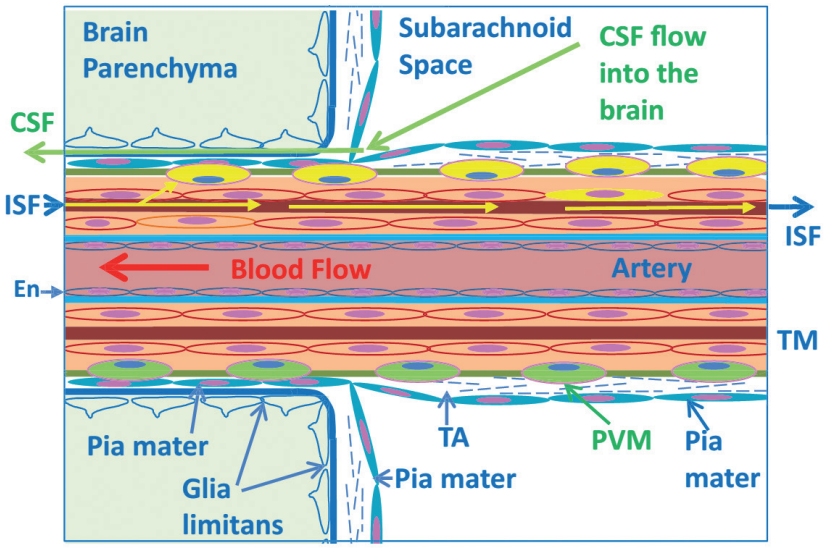


Рис. 145. Схема B. Engelhardt та співавторів *(2016)*: простор Вірхова – Робіна відсутній. Авторські абревіатури: CSF — cerebrospinal fluid, ISF — interstitial fluid, En — endothelium, TM — tunica media, PVM — perivascular macrophages, TA — tunica adventitia

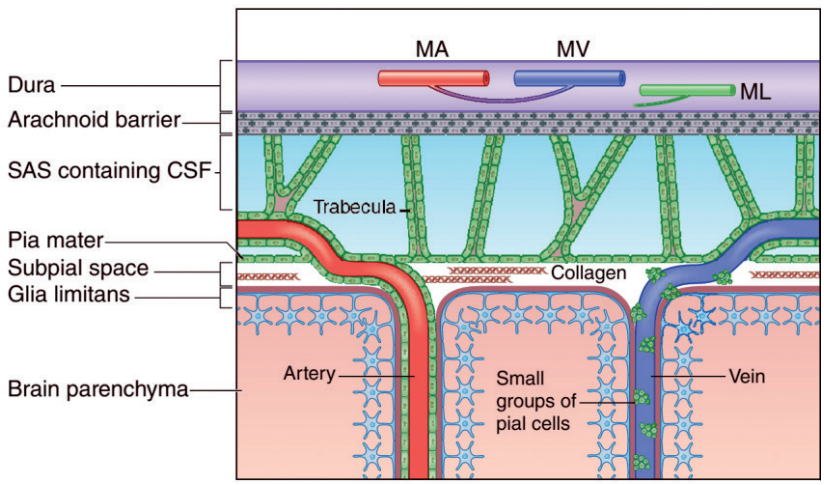


Рис. 146. Схема B. Engelhardt та співавторів *(2017)*: простір Вірхова – Робіна відсутній. MA — meningeal arteries; ML — meningeal lymphatics; MV — meningeal veins

та співавтори *(2017)*, услід за B. Bedussi та співавторами *(2017 a)*, наголошують, що у щура муфта *pia mater* не бере участі у формуванні прилеглої до судини стінки параваскулярного простору, чим суттєво полегшується комунікація параваскулярного простору з підпавутинним[1].

На даний час накопичено багато емпіричних даних щодо молекулярного складу розглядуваних компартментів суміжсудинного простору. Згідно з узагальненнями N. J. Abbott та співавторів *(2018)*, взаємодія між ендотеліоцитами і базальною мембраною, а також між астроцитарними ніжками і базальною мембраною забезпечується, відповідно, інтегринами[2] і дистрогліканом[3]; різноманітні молекулярні взаємодії описано між

[1] "*Recent evidence suggests that, in rodent models, no pial sheath is found at the internal boundary of the paravascular space (Bedussi et al., 2017), and this space forms a continuous fluid compartment with the subarachnoid space (Bedussi et al., 2015). However, as reviewed by Brinker et al. (2014) there may be structural differences between rodents and humans regarding the continuity of the paravascular and subarachnoid spaces.*"

[2] Взаємодіють з ламінінами і фібронектином базальної мембрани.

[3] Взаємодіє з ламінінами, агрином і перлеканом базальної мембрани.

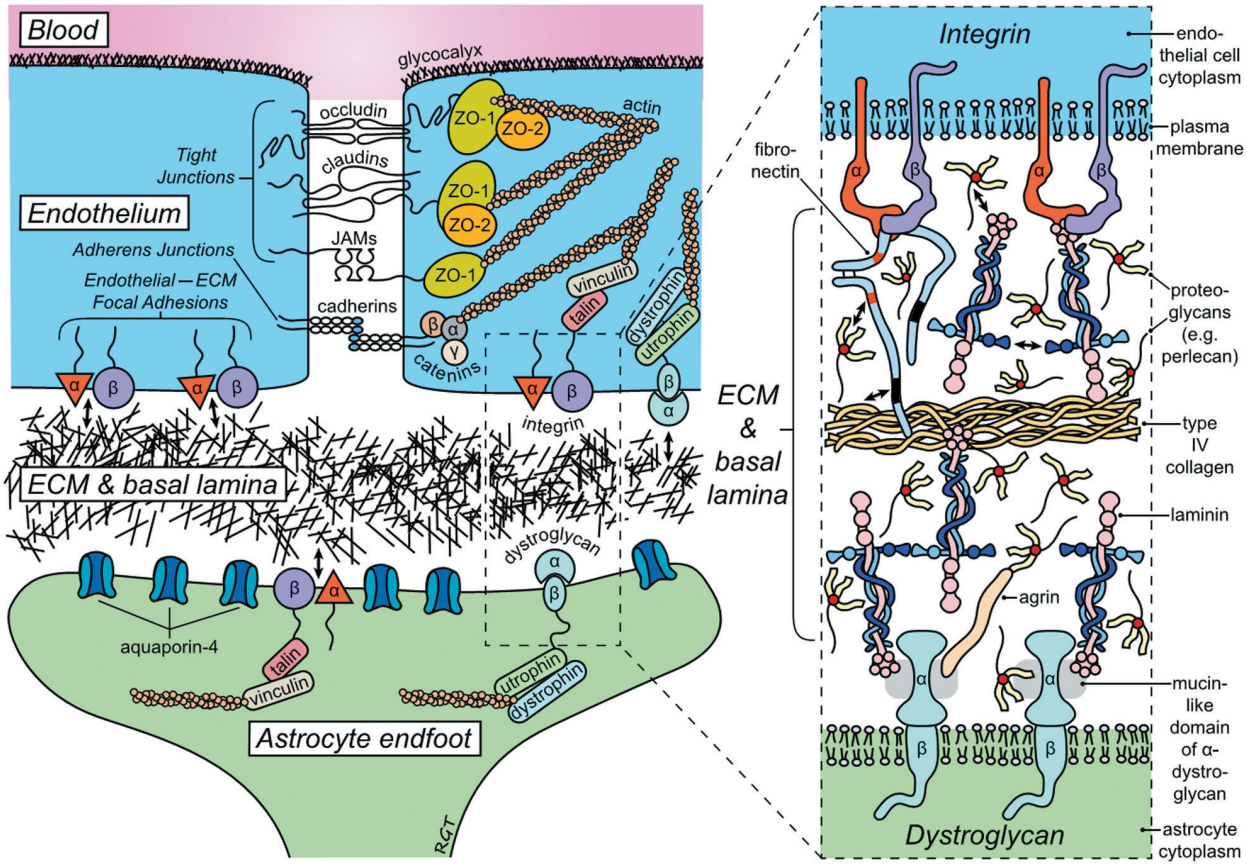


Рис. 147. Склад базальної мембрани у товщі стінки мозкової судини. N. J. Abbott та співавтори *(2018)*.
Умовні позначення: ECM — extracellular matrix, JAM — junctional adhesion molecule, ZO — zonula occludens

зазначеними компонентами базальної мембрани і колагеном IV-го типу — її основним складником. Сусідні астроцитарні ніжки зв'язані мід собою конексин-43-опосередковуваними щілинними контактами *(Ibid.)*. Макромолекулярна структура міжклітинного матриксу і базальної мембрани між зовнішньою поверхнею ендотеліоцитів та пласкими кінцями астроцитарних ніжок[1] обумовлює параметри проникності гематоенцефалічного бар'єра і показники обміну між ~LCS~ та інтерстиційною рідиною мозку[2] *(Ibid.)*. За даними M. J. Hannocks та співавторів *(2017)*, у миші плектин, Е-кадгерин, ламініни α1, α2 і α5 по-різному представлені у базальній мембрані павутинної і м'якої оболони[3], а також у базальній мембрані *glia limitans*; ламініни α4 і α5 базальних мембран ендотеліоцитів і гладких міоцитів, як і актин гладких міоцитів, відрізняються в артеріолах і венулах паренхіми мозку; періваскулярні[4] компартменти стінок артерій і вен взаємопоєднані, заповнені колагеном I-го і III-го типу.

наскільки мозок порожній, або суперечлива інтерстиційна рідина

Ще одним важливим компонентом усіх сучасних концепцій рідинної фізіології мозку є поняття інтерстиційної рідини[5], котра виповнює міжклітинний простір. Мозкова речовина являє собою товщу щільно

[1] Зокрема, наявність у складі базальної мембрани різних форм ламініну.

[2] *"The polyanionic nature and binding capacity of the ECM may signifcantly impact the difusion of certain ions and other molecules in the brain ECS (e.g., confnement or binding of ions by perineuronal nets [76] or chondroitin sulphate proteoglycans [83], sequestration of growth factors [173], and protein binding to heparan sulphate proteoglycans [179])." (N. J. Abbott та співавт., 2018)*.

[3] Тобто, по різні боки підпавутинного простору.

[4] За термінологією B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017; тобто інтрамуральні простори шару гладких міоцитів, а також між шаром гладких міоцитів і базальною мембраною піальної оболони, яка муфтоподібно супроводжує артерії паренхіми мозку.

[5] Англ. — *interstitial fluid*.

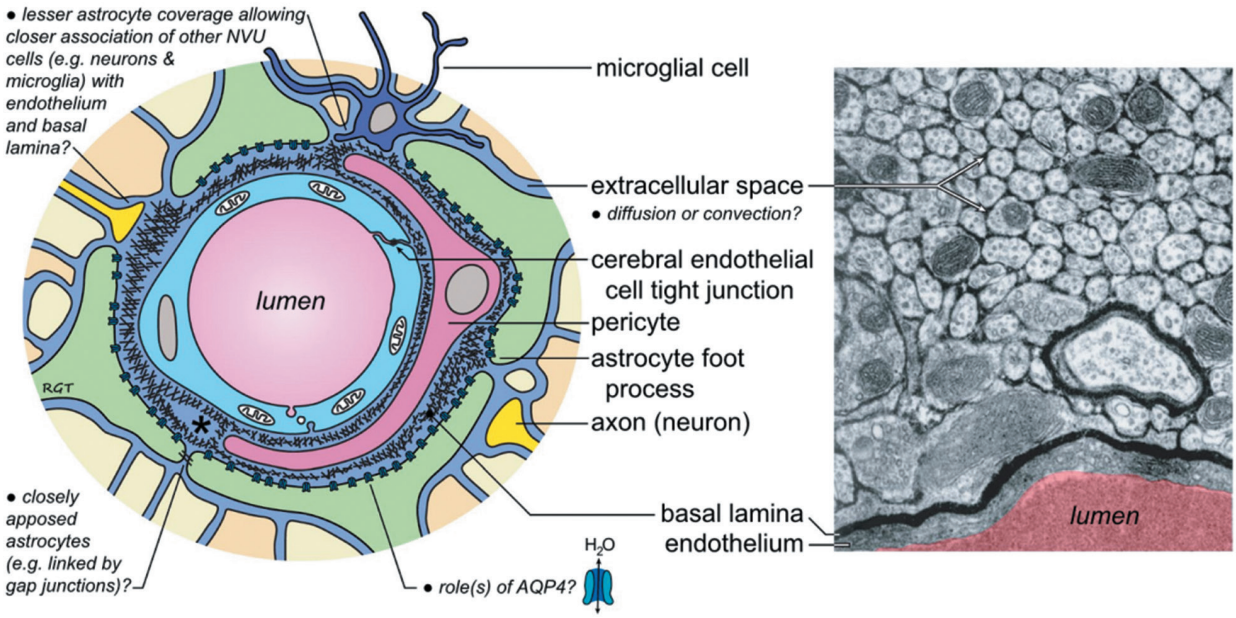


Рис. 148. Нервово-судинна одиниця — *"neurovascular unit"*, за N. J. Abbott та співавторами *(2018)*

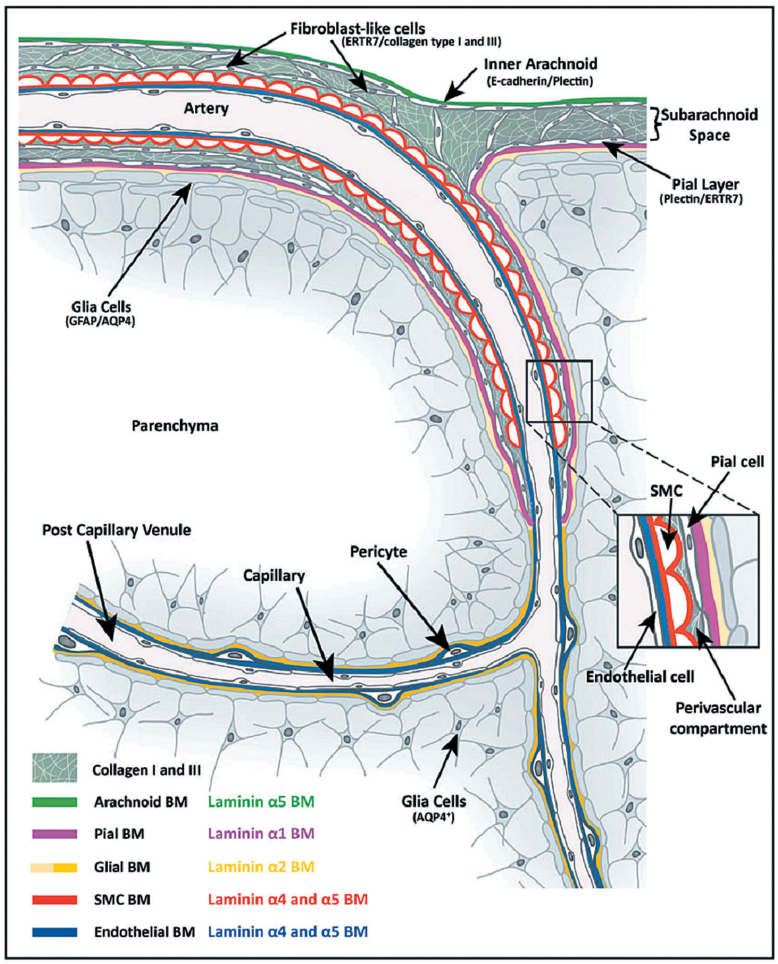


Рис. 149. Експресія важливих маркерних протеїнів у складі базальних мембран мозкових судин. M. J. Hannocks та співавтори *(2017)*

впакованих клітин — міжклітинний простір вузький, на ультраструктурних зрізах відповідає проміжкам у 40–60 нм[1]. Згідно з результатами ранніх електронно-мікроскопічних досліджень[2] — значимий міжклітинний простір узагалі не ідентифікували; отримані згодом дані[3] визначали розмір міжклітинних щілин на зрізах у 2–10 нм, а загальний об'єм міжклітинного простору мозку — у 5 % від об'єму мозку *(оглянуто у: E. Syková, C. Nicholson, 2008)*. A. Van Harreveld та співавтори *(1965)*[4] й A. Van Harreveld *(1972)*[5] на основі електронної мікроскопії зрізів приймали достовірною частку загального об'єму міжклітинного простору мозку у 15–20 %, припускаючи існування не лише щілинних просторів, величиною 20 нм, а й *"озер" (оглянуто у: E. Syková, C. Nicholson, 2008)*; протягом останніх 10-ти років розрахункова частка загального об'єму міжклітинного простору складала 20 %[6], ширина щілин міжклітинного простору на зрізах мозку щура — 38–64 нм[7], або 40 нм з локальними розширеннями — *"мертвими просторами"*[8]. Цього, на думку E. Syková та C. Nicholson *(2008)*, C. Nicholson та S. Hrabetova *(2017)*, достатньо для дифузії сполук різної маси і розміру. Враховуючи наявність розглянутих вище бар'єрів на шляху суміжсудинного переміщення рідин, ~LCS~ і міжклітинна рідина у цілому відмінні; можна припускати певну схожість ~LCS~ і міжклітинної рідини поверхневих чи пришлуночкових шарів мозку *(N. J. Abbott та співавт., 2018)*.

Джерела інтерстиційної рідини — плазма крові, ~LCS~ і глюкоза, котра, у загальному розумінні, окислюється до води і CO_2[9]. Інтерстиційна рідина містить, крім води, тканинні метаболіти, протеїни; значна частка води у контексті проходження через гематоенцефалічний бар'єр захоплюється астроцитами[10] *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

Згідно з результатами прецизійних електронно-мікроскопічних досліджень тканини нової кори головного мозку дорослої миші *(N. Korogod та співавтори, 2015)*, у випадку фіксації зразків методом глибокого заморожування[11], порівняно з методом преперфузійної фіксації сумішшю глютарового альдегіду і параформальдегіду[12] відзначають суттєво інші ультраструктурні особливості міжклітинного простору, улаштування синапсів і гліоваскулярних співвідношень. Ймовірно, при хімічних методах фіксації усунення рідини з міжклітинного компартменту обумовлює ущільнення ультраструктур[13]. Кріофіксація дозволяє зберегти об'єм міжклітинного простору, демонструє більшу кількість синаптичних везикул у пресинаптичних терміналях, менший об'єм глії, меншу площу вкриття[14] гліальними відростками синапсів та зовнішньої поверхні судин *(щонайменше — капілярів; Ibid.)*. Коментуючи ці результати, N. J. Abbott та співавтори *(2018)* зазначають, що справжні розміри параваскулярного[15] простору більші, ніж вважалось раніше, й укриття кінцевими ділян-

---

[1] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: E. Syková, C. Nicholson, 2008; R. G. Thorne, C. Nicholson, 2006.

[2] E. Syková, C. Nicholson, 2008, з посиланням на: *Wykoff RWG, Young JZ. The motor-neuron surface. Proc Royal Soc London B 1956;144:440–450*.

[3] E. Syková, C. Nicholson, 2008, з посиланням на: *Horstmann E, Meves H. Die Feinstrucktur des moleculären Rindengraues und ihre physiologisches Bedeutung. Z Zellforschung 1959;49:569–604*; *Villegas GM, Fernández J. Permeability to thorium dioxide of the intercellular spaces of the frog cerebral hemisphere. Exp Neurol 1966;15:18–36*; *Johnston, PV.; Roots, BI. Nerve Membranes. A Study of the Biological and Chemical Aspects of Neuron-Glia Relationships. Pergamon; Oxford: 1972*.

[4] Van Harreveld A, Crowell J, Malhotra SK. A study of extracellular space in central nervous tissue by freeze-substitution. J Cell Biol 1965;25:117–137; наводимо за: E. Syková, C. Nicholson, 2008.

[5] *Van Harreveld, A. The extracellular space in the vertebrate central nervous system.. In: Bourne, GH., editor. The Structure and Function of Nervous Tissue. Vol. IV. Academic Press; New York: 1972. p. 447–511*; наводимо за: E. Syková, C. Nicholson, 2008.

[6] 15–30 %, при глобальній ішемії — 5 %; E. Syková, C. Nicholson, 2008; C. Nicholson, S. Hrabetova, 2017; L. Ray та співавт., 2019.

[7] E. Syková, C. Nicholson, 2008, з посиланням на: R. G. Thorne, C. Nicholson, 2006.

[8] C. Nicholson, S. Hrabetova, 2017.

[9] Таким шляхом утворюється 10 % інтерстиціальної рідини; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на N. J. Abbott, 2004.

[10] В оригіналі — "*It has been suggested that the water crossing the BBB may in fact be taken up by astrocytes, as they express high levels of AQP4.*" *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

[11] Процедура отримання замороженого зразка тривала 90 с від моменту декапітації тварини.

[12] "*7 ml/min with 2.5 % glutaradehyde, and 2 % paraformaldehyde, in phosphate buffer (0.1 M, pH 7.4, 250–300 ml per animal)" (N. Korogod та співавт., 2015)*.

[13] N. Korogod та співавтори *(2015)*: "*... the standard method for fixing brain tissue uses chemical 'fixatives", even though these cause shrinkage, and distort the cells. Korogod et al. used an alternative method of fixation — freezing — to better preserve tiny pieces of mouse brain in their natural state. This was achieved with a technique called 'high pressure freezing" that combines jets of liquid nitrogen with very high pressures to instantaneously preserve small samples without causing damage through the formation of ice crystals, or any shrinkage and distortion. Once frozen, the samples of mouse brain are encased in resin, and then imaged with the electron microscope. A comparison between the two preservation techniques showed that chemical fixatives remove the watery environment, or extracellular fluid, that surrounds the cells in the brain, squashing them together."* У резюме роботи: "*Cryo fixation is thought to give a truer representation of biological structures, and here we use rapid, high-pressure freezing on adult mouse neocortex to quantify the extent to which these two fixation methods differ in terms of their preservation of the different cellular compartments, and the arrangement of membranes at the synapse and around blood vessels*."

[14] В оригіналі — *"coverage*."

[15] Чи періваскулярного ? — В. М.

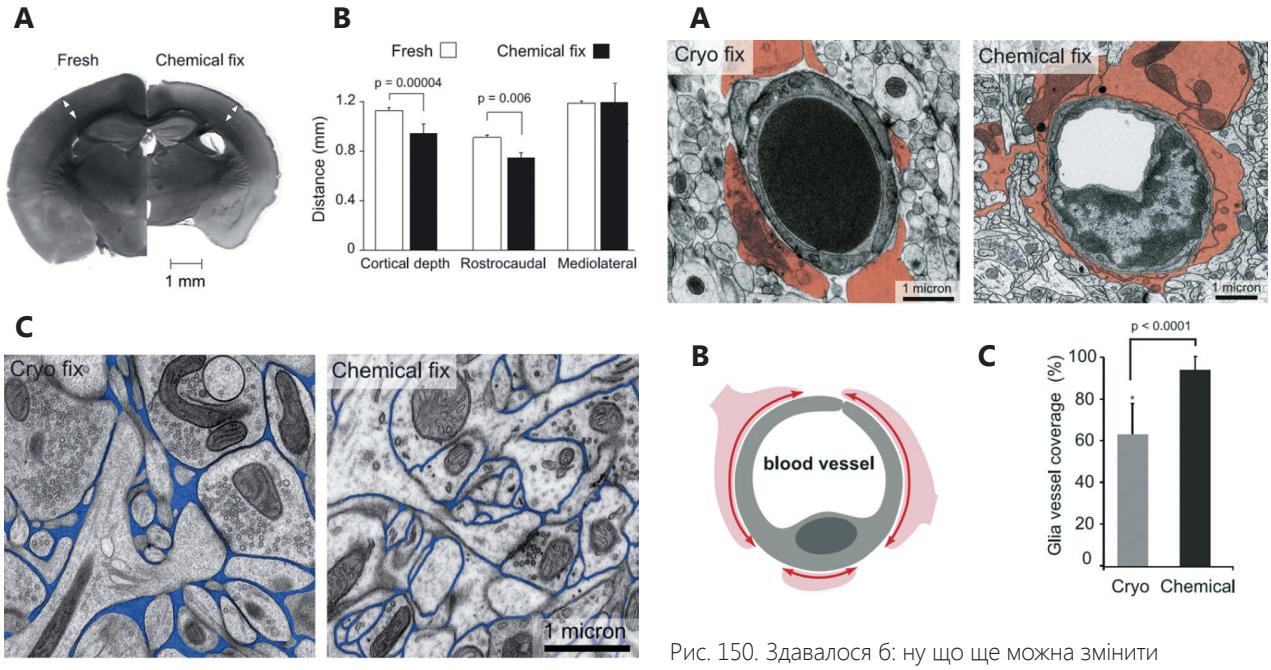


Рис. 150. Здавалося б: ну що ще можна змінити у такому рутинному методі, як трансмісійна електронна мікроскопія? Виявляється, ніщо не вічне. Такий висновок робимо, бачачи результати дослідження N. Korogod та співавторів *(2015)*. Зверніть увагу на разючу об'ємну різницю зразків мозку за обох відтворених у дослідженні методів фіксації: хімічна фіксація явно ущільнює речовину мозку. Наслідки такого ефекту стосовно нашого розуміння рідинної біології мозку — наведено одразу ж нижче. Спершу ви бачите, як в об'ємному *(тобто площинному, з котрого ви можете уявити об'ємний)* відношенні відрізняється візуалізація міжклітинного простору при двох методах фіксації: у випадку кріофіксації він більший. Нижче ви можете переконатися у тому, як змінюється уявлення щодо гематоенцефалічного бар'єра: якщо все дійсно так, то ні про яку його виняткову герметичність не може бути й мови

ками астроцитарних ніжок судин мозку неповне[1]. Останній висновок кардинально змінює наші уявлення щодо структури й проникності гематоенцефалічного бар'єра. Саме через це N. J. Abbott та співавтори *(2018)* демонструють обережне відношення до результатів N. Korogod та співавторів *(2015)*, припускаючи, що кріофіксація, насправді, через кристалізаційні зміни водного середовища руйнує ряд просторових зв'язків, приміром, бічні щільні контакти між кінцями астроцитарних ніжок, чим обумовлює картину неповного укриття ними капілярів[2]. Отже, варто почекати верифікації озвучених результатів.

[1] До речі, при хімічній фіксації тканини покриття кінцевими ділянками астроцитарних ніжок судин мозку теж неповне, однак меншою мірою *(N. Korogod та співавт., 2015, Fig. 3C)*.

[2] Логіка N. J. Abbott та співавторів *(2018)* бімодальна: *"While the close proximity of adjacent cells and the small size of the extracellular spaces in conventionally fixed brain tissue would not seem to accurately refect the living condition, it is possible that the organization of adjacent perivascular astrocyte foot processes is captured more efectively in aldehyde-preserved tissue than in the TEM images captured after cryopreservation, where ice crystals may disrupt the fragile cell: cell associations in the neurovascular unit and perivascular space. More research is needed to resolve this question. The conclusion is that it is important to bear in mind the physiology when interpreting microscopic images, especially those potentially subject to fxation/freezing artefacts."* *Тобто, N.J. Abbott та співавтори (2018) вважають, що, оскільки тісне міжклітинне улаштування паренхіми мозку, відображене конвенційними (потоковими, класичними, альдегід-опосередкованими) засобами фіксації, не відповідає дійсному стану у живому мозку, саме ці класичні методи й повинні фіксувати тісні міжклітинні зв'язки. Виникає питання: тоді, можливо, засвідчені цими методами тісні міжклітинні зв'язки, як і малий розмір міжклітинних просторів, є помилковим уявленням? Чи можна вважати метод кріофіксації адекватнішим стосовно збереження реальних розмірів міжклітинного простору, якщо він (через збереження необхідної об'ємної частки рідини у тканині) створює фізико-хімічні передумови для реалізації руйнівної щодо міжклітин-*

"ґлімфатична" система?

pro et contra

Перед тим як приступити до оглядин чергової ідеологеми, конструйованої на наших очах, оцінимо когнітивну дислокацію. Отже, ймовірними шляхами дренування ~LCS~ з порожнини черепа є: **1)** у венозну кров з підпавутинного простору через — а) пахіонові грануляції у пазухах та лакунах пазух; б) через венозний апарат ТМО; **2)** у лімфу і шийні лімфатичні вузли через — а) лімфатичний апарат оболонок транскраніальних нервів, передусім нюхових ниток, а також, можливо, б) через адвентицію і лімфатичний апарат судин мозку; в) через лімфатичний апарат ТМО *(оглянуто у: И. И. Каган та співавт., 2013; B. Engelhardt та співавт., 2016)*. Завдяки A. Louveau та співавторам *(2017)*, дізнаємося, що більшість зазначених шляхів на даний час вважаються загальновизнаними[1], їхня фізіологічна значимість[2], а також компенсаторна вага за патологічних умов[3] — верифікованою[4]. І ось, зв'язки цієї черепної *"мультиканалізації"* з інтерстиційною рідиною мозку залишаються предметом завзятої дискусії. Останнє речення у лапідарній формі розкриває ситуацію навколо гіпотези *"ґлімфатичного очищення"*, або кліренсу мозку. Детальніше це має такий вигляд.

Цитовані нами раніше у контексті ідеї параваскулярного простору авангардні роботи J. J. Illif та співавторів *(2012, 2013),* L. Хіе та співавторів *(2013)* та ряд інших, стали підмурками ідеї *"ґлімфатичної системи мозку."* У викладі A. Louveau та співавторів *(2017)* ця гіпотеза має наступний вигляд. Завдяки фізіологічним з'єднанням[5] рідина з підпавутинного простору потрапляє у параваскулярний/*"ґлімфатичний"*, далі, через щілини між ніжками й іншими елементами *glia limitans*, а також через канали аквапорину-4 упоперек до параваскулярного переміщення виходить у міжклітинний простір мозку[6]; цей процес залежить від пульсації крові в артеріях[7] і ~LCS~. У подальшому вона просочується через міжклітинний простір у напрямку венозних судин мозку, далі по параваскулярному простору вен — у ділянки, відомі колись як *"простори Вірхова – Робіна"*, й через кути *pia mater* у місцях виходу вен з мозку — повертається у підпавутинний простір, з якого

них зв'язків (які й визначають розміри простору) дії кристалізаційного процесу?

[1] "*Numerous groups reported the lymphatic clearance route after observing the transfer of macromolecules and tracers from brain parenchyma or CSF space into the extracranial lymphatic vasculature in various animal species (47, 50, 55–59). Until recently, clearance from the intracranial side was thought to occur via perineural sheaths of cranial and spinal nerves (58, 60, 61). Observations of CSF tracers entering the lymphatic vessels of nasal mucous membranes through the cribriform plate suggested that the most important CSF outflow mechanism into extracranial lymphatic system would be via perineural SAS enveloping the olfactory nerve sheaths (47, 61–63). Besides cranial perineural flow, tracer studies also suggested that CSF from the spinal SAS would terminate in the regional lymphatics outside of the spinal canal via perineural pathways (64, 65). The latest addition into the ISF/CSF outflow system is the recently discovered meningeal lymphatic vasculature along the cranial nerves, arteries, and veins that traverse together through the cranial foramina and serve as a direct, continuous connection between the intracranial space and extracranial lymphatic vasculature (refs. 45, 46, and Figure 2, A and B)" (A. Louveau та співавт., 2017)*.

[2] Передусім, у підтриманні внутрішньочерепного тиску; "*Blockade of different outflow routes has demonstrated the importance of the lymphatic outflow route in maintaining normal intracranial fluid homeostasis. Surgical blockade of the perineural cribriform pathway was previously reported to cause rapid and sustained increase in intracranial pressure (66). Moreover, in dogs, acute interruption of lymphatic outflow by ligation of the cervical lymphatic vessels leading to cervical lymph nodes caused profound intracranial consequences, including a rise in intracranial pressure (47)" (A. Louveau та співавт., 2017)*.

[3] "*Cserr et al. estimated that between 14 % and 47 % of albumin tracer injected into the brain or CSF passes through the extracranial lymphatic system (59). However, the exact proportion of clearance along the meningeal lymphatics adjacent to blood vessels and spinal and cranial nerves is not yet known and may vary between species as well as in response to the functional dynamics of other outflow routes (45, 46). Arachnoid villi mature during late fetal and early postnatal periods and start to degenerate along with the choroid plexus in senescence (67–70), suggesting that adaptive changes in CSF clearance also occur via the different routes. Moreover, mice born without meningeal lymphatic vessels did not show any quantitative changes in brain interstitial fluid pressure or water content, further suggesting effective compensatory or adaptive mechanisms in the unchallenged state (46)." (A. Louveau та співавт., 2017)*.

[4] Ймовірний додатковий шлях дренування ~LCS~ — всмоктування епендимою, судинними сплетеннями і речовиною мозку через м'яку мозкову оболону *(D. Oreškovic та співавт., 2011, 2015, 2016 a, 2016 b, 2017)*.

[5] Структурний механізм такого з'єднання — хоча б так звані *"стомати"*, або отвори на поверхні піальної оболони, котрими підпавутинний простір прямо поєднаний з субпіальним, середній діаметр на поверхні м'якої оболони — 0.88 ± 0.35 мкм *(J. Li та співавт., 1996)*. Детальніше про них ітиметься у наступній главі.

[6] Ось як цей процес для низькомолекулярних барвників описують B. Engelhardt та співавтори *(2017)*: "*Low-molecular-weight tracers injected into the CSF mix with the ISF by passing through the glia limitans on the surface of the brain. Furthermore, tracers penetrate into the brain along the outer aspects of arteries[15,26] and enter the brain parenchyma through the perivascular glia limitans[15,62]. It has been proposed that this process, originally termed convective tracer influx[62], should be renamed the "glymphatic system"[15], because the entry of tracers into the CNS parenchyma from the CSF is regulated by the water channel aquaporin 4 in astroglial end-feet of the glia limitans, and because the CSF–ISF mixture most probably drains to regional lymph nodes. Tracers that have passed from the CSF into the ISF may drain back into the CSF of the SAS or drain along the walls of veins[15], although the* ***anatomical route for drainage to regional lymph nodes along the walls of cerebral veins has not been fully documented***." *(виділено нами – В. М.)*

[7] Попри це, як буде продемонстровано нижче, ряд коментаторів аргументовано вважають, що судинна пульсація не є ані тригером, ані умовою переміщення рідини вздовж шляху *"ґлімфатичної"* системи, натомість створює умови для локального перемішування інтерстиційної рідини поблизу артерій, що збільшує інтенсивність дифузійного кліренсу метаболічних та інших решток у речовині мозку.

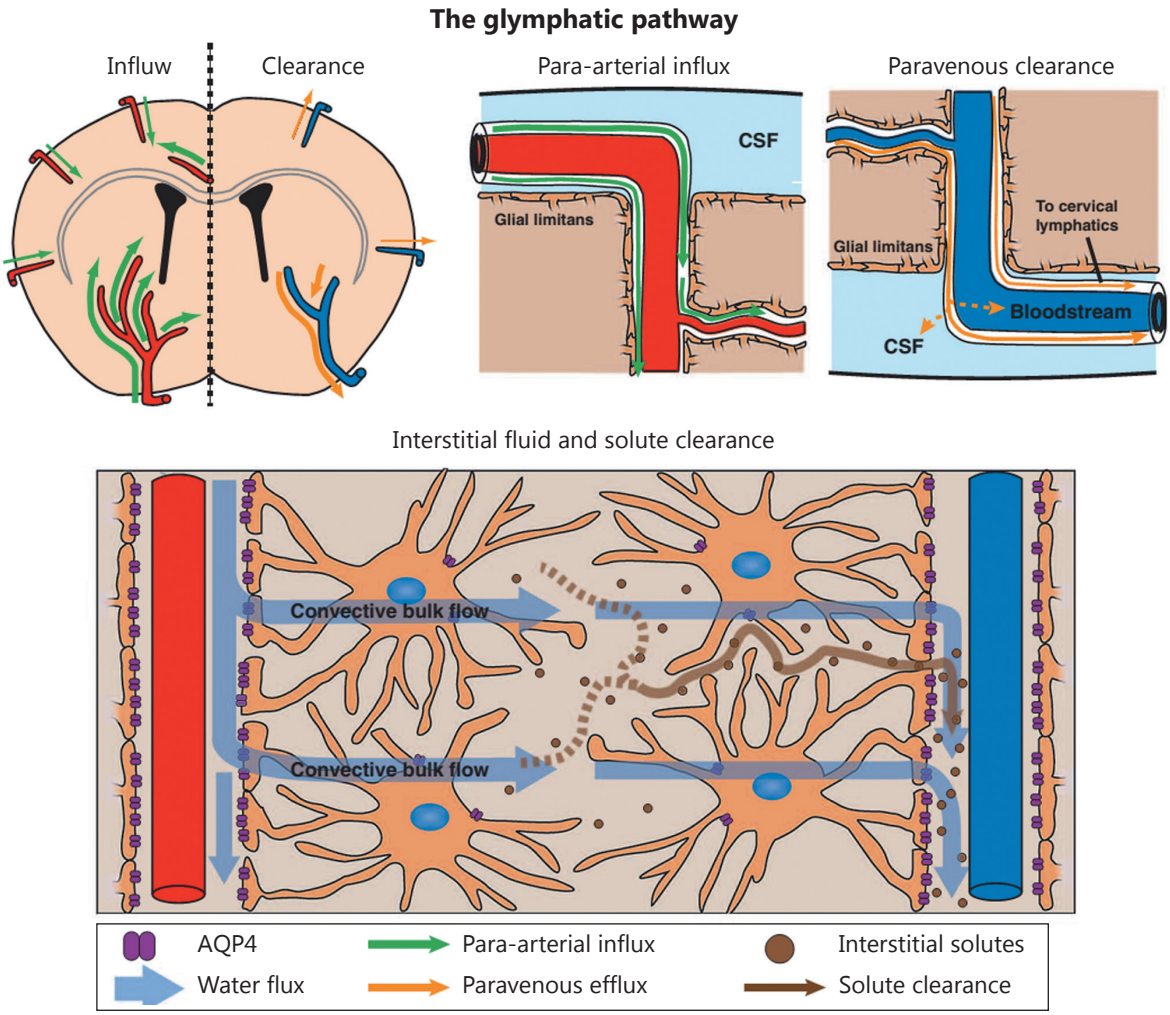


Рис. 151. Одна із перших схем *"глімфатичного"* кліренсу речовини мозку. J. J. Iliff та співавтори *(2012)*. AQP4 — aquaporin-4

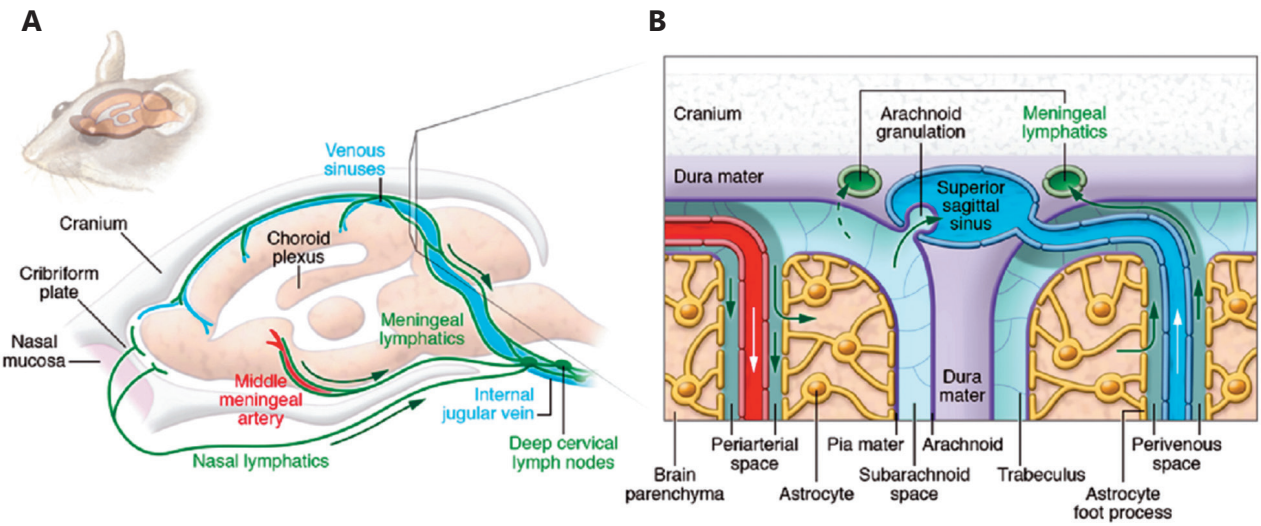


Рис. 152. Те саме, але доєднано концепцію лімфеми ТМО — A. Louveau та співавтори *(2017)*

через лімфему ТМО дренується у лімфатичні колектори й вузли шиї або через *granulationes arachnoideae* — у венозні пазухи[1]. Таким чином здійснюється промивне очищення, кліренс мозку від решток, найінтенсивніший вночі — коли об'єм міжклітинного простору значно збільшується[2].

Фахівці, котрі до оприлюднення *"ґлімфатичної"* гіпотези тривалий час мурували концепцію періваскулярного шляху дренування рідини мозкової паренхіми[3], не зволікаючи, вкотре заявили, що хоча б на рівні артерій мозку періваскулярна система, найімовірніше, дренує міжклітинну рідину, однак у напрямку, протилежному течії крові; цей шлях без усіляких трансмембранних переходів продовжується у середньому шарі внутрішньочерепних мозкових артерій великого калібру і закінчується каналізуванням у регіонарні лімфатичні колектори і вузли шиї[4]. Тим не менш, E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* у цілому приймають дані L. Xie та співавторів *(2013)* щодо драматичного збільшення об'єму міжклітинного простору у дорослої миші під час сну, зауважуючи, однак, що фізико-хімічний стан цього компартменту за таких умов залишається нез'ясованим.

Більшість коментаторів, оцінивши ґрунтовність емпіричного фундаменту обох моделей, вирішили не розкривати власні симпатії і, вбравшись у постмодерну одіж, задекларували співіснування обох шляхів дренування міжклітинної рідини мозку. І, варто визнати, мали для цього вагомі підстави. Думаємо, не введемо читача в оману, якщо зазначимо, що преферентною функцією параваскулярної/*"ґлімфатичної"* системи є кліренс *(очищення)* речовини мозку[5], періваскулярної — швидке дренування міжклітинної рідини[6]. Цілком

---

[1] На жаль, як відмічають B. Engelhardt та співавтори *(2017)*, *"... the anatomical route for drainage to regional lymph nodes along the walls of cerebral veins has not been fully documented."*

[2] Саме таку обставину розкрито L. Xie та співавторами *(2013)*. N. A. Jessen та співавтори *(2015)*: "*Multiple studies indicating that sleep enhances memory consolidation, which could be important for competition amongst species [75–78], however, the basic biological need for sleep is unclear [79]. Brain energy metabolism only declines by 15–25 % during sleep suggesting that sleep does not simply serve to conserve energy [80]. Recent analysis shows that the sleep state is unique in the sense that glymphatic activity is dramatically enhanced, while its function is suppressed during wakefulness. In vivo 2-photon imaging of glymphatic function showed that the CSF influx in the awake state was reduced by 90 % compared to anesthetized mice [81]. In order to test if this was specific to the unconscious state or a side effect of the anesthetics used, the same experiment was performed in naturally sleeping mice. This analysis of CSF influx showed a striking similarity between true sleep and anesthetized mice. The sleepwake difference in glymphatic influx correlated with the volume fraction of interstitial space that was 13–15 % in the awake state an expanded to 22–24 % in both sleep and anesthetized mice [81]. This observation indicates that the sleep state is particularly conducive to convective fluid fluxes and thereby to clearance of metabolites. Thus, a major function of sleep appears to be that the glymphatic system is turned on and that the brain clears itself of neurotoxic waste products produced during wakefulness. ... A major driver of arousal is the neuromodulator norepinephrine [82]. Our analysis showed that norepinephrine also is a key regulator of glymphatic activity and that norepinephrine might be responsible for suppression of glymphatic during wakefulness. ... Thus the burst release of norepinephrine during arousal increases the cellular volume fraction resulting in a decrease in the interstitial space [83]. In turn, the resistance toward convective exchange of CSF and ISF increases and this results in a suppression of glymphatic fluxes during wakefulness*."

[3] R. O. Weller та співавт., 2010; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; A. W. Morris та співавт., 2016; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017.

[4] Ймовірно, саме через слабкість м'язової частини стінок венозних судин автори обмежують цей системний шлях дренування рідини артеріальними судинами, за винятком венул, які, ймовірно, беруть участь у первинному дренуванні інтерстиційної рідини у товщу судини. Для цього є емпіричні підстави: *"... the anatomical route for drainage to regional lymph nodes along the walls of cerebral veins has not been fully documented." (B. Engelhardt та співавт., 2017)*.

[5] На кшталт β-амілоїду *(A. Louveau та співавт., 2017)*. Ця функція стосується не тільки і не стільки дрібних органічних речовин, скільки масивних макромолекул, котрі, з очевидних міркувань, начебто потребують видалення швидким вимиванням, тобто об'ємним потоком рідини, а не дифузійно: *"Molecules of vastly different molecular weights, such as albumin (69 kDa) and polyethylene glycols (900 Da and 4 kDa), all cleared from brain with nearly identical halftimes of disappearance, leading to the conclusion that the efflux of ISF and its constituent solutes was by bulk fluid flow and not diffusion (12)" (A. Louveau та співавт., 2017)*. Однак це також означає й можливість параваскулярного потрапляння у тканину головного мозку і за її межі активних макромолекул, що трансформує уявлення про функцію *"ґлімфатичної"* системи з очищувальної у швидку комунікативно-регуляторну: *"... [horseradish peroxidase] injected into the CSF of cats was found to use these same perivascular conduits to rapidly enter the brain, **penetrating to the level of capillary basement membranes within 4 to 10 minutes of injection** (13, 14). ... The glymphatic pathway is important for the brain-wide delivery of nutrients, specifically glucose (17), the circulation and distribution of apolipoprotein E isoforms produced by the choroid plexus (18), and even astrocytic paracrine signaling with lipid molecules (19); however, its most fundamental role is the "lymphatic" function it serves in clearing extracellular metabolites and waste products from the parenchyma into the CSF." (A. Louveau та співавт., 2017, виділено нами — В. М.)*. Цікаво також, що, незважаючи на зафіксоване посилення обміну між ~LCS~ і міжклітинною рідиною мозку на тлі підвищення пульсації мозкових артерій зрілої миші *(після введення адренергічного агоністу добутаміну; J. J. Iliff та співавт., 2013)* чи під час сну *(зокрема з укладкою голови "на бік")*, на даний час жоден із цих факторів не верифіковано у якості збільшувачів кліренсу речовини мозку при патологічних станах *(приміром, при хворобі Альцгеймера)*, що ставить питання про значимість описаного механізму у патогенезі цих захворювань: *"While CSF-ISF exchange within the glymphatic pathway is improved by increased cerebral penetrating arterial pulsatility (27), the sleep state (20), and a lateral head position during sleep (28), none of these regulatory factors have yet been demonstrated to improve waste clearance in any of the above disease states." (A. Louveau та співавт., 2017)*. Нарешті, неоднозначною з близького розгляду виявляється сама очищувальна функція *"ґлімфатичної"* системи: *"As the above-discussed experiments were all conducted ex vivo lacking temporal resolution, **it is difficult to conclude that periarterial spaces are the most immediate site of parenchymal solute drainage.** Rather, it is equally possible that waste accumulation around arteries represents a recirculation event, where interstitial metabolites, including Aб, first clear via glymphatic perivenous spaces to the subarachnoid CSF compartment. **Subsequently, Aβ reenters brain within periarterial spaces**, and begins depositing after coming in contact with the adhesive smooth muscle and capillary basement membranes. Like that seen in other small vessel diseases, such as CADASIL (35), altered protein expression in periarterial spaces may increase molecular affinity for Aб and thereby precipitate pathological accumulation." (A. Louveau та співавт., 2017; виділено нами — В. М.)*.

[6] B. Engelhardt та співавтори *(2016)*: *"... rapid, direct drainage of ISF from the brain parenchyma along the basement membranes in the walls of cerebral arteries (intramural perivascular drainage) to cervical lymph nodes ..."*.

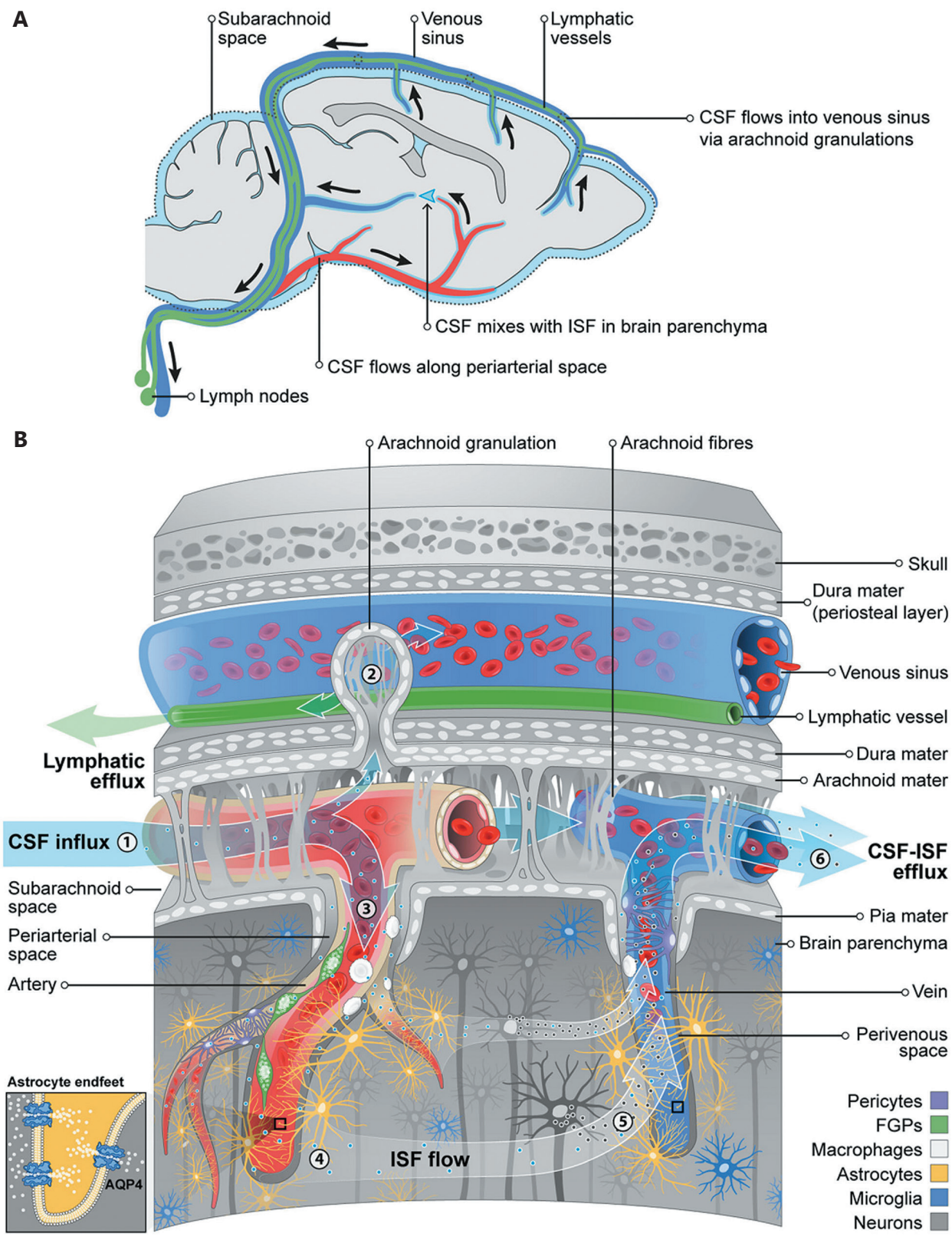


Рис. 153. І, нарешті, схему суттєво вдосконалено естетично — N. I. Bower і B. M. Hogan *(2018)*. AQP4 — aquaporin-4. *"Глімфатична"* гіпотеза: *"мікроеволюція"* схеми

очевидно, що обидві ролі повинні бути ключовими для двох систем, позаяк безперечним є суміщення їхніх ланок на рівні капілярів, у просторі між зовнішньою поверхнею ендотеліоцитів і кінцями астроцитарних ніжок, котрий заповнений типовими елементами базальної мембрани[1]. До речі, якщо вірити L. Xie та співавторам *(2013)*, на тлі глибокого сну і втрати значного об'єму цитоплазми клітинами кори головного мозку[2], цей спільний компартмент повинен збільшуватися із частковим розпушенням фібрилярного матриксу базальної мембрани[3], що суттєво полегшуватиме кліренс мозку. Ізоляція параваскулярного і періваскулярного шляхів у судинах більшого калібру теж малоймовірна.

Автори *"глімфатичної"* гіпотези у відповідь продемонстрували у найзагальніших рисах схильність до корекції власної моделі[4], вважаючи, щоправда, альтернативну, періваскулярну модель далекою від істини[5], а також розкрили прагнення асоціювати власну гіпотезу із концептом лімфеми ТМО[6]. Вони також виявили доволі критичне відношення до одного з варіантів синтетичної моделі, згідно з яким надходження рідини

[1] R. O. Weller та співавт., 2010; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; A. Louveau та співавт., 2017.

[2] Більш ніж на 60 %; "*Our analysis indicates that the cortical interstitial space increases by more than 60 % during sleep*" *(A. Louveau та співавт., 2017, з посиланням на L. Xie та співавт., 2013). Вид клітин, з котрими стається така пертурбація, залишається нез'ясованим: "... additional analysis is clearly required to determine which cell types contribute to expansion of the interstitial space volume during sleep, anesthesia, or blockade of NE receptors (Figs. 2, B to D, and 4D)" (L. Xie та співавт., 2013)*.

[3] L. Xie та співавтори *(2013);* миші; стан сну або наркозу; зміни об'єму клітин, об'єму міжклітинного простору і кліренс маркера залежать, щонайменше, від блокування норадренергічної активності: *"[Noepinephrine] triggers rapid changes in neural activity [C. M. Constantinople, R. M. Bruno, 2011; J. O'Donnell та співавт., 2012], which in turn can modulate the volume of the interstitial space volume [C. J. McBain та співавт., 1990]."* В останньому цитованому авторами дослідженні зв'язок між явищами протилежний: зменшення міжклітинного простору *(без змін його заплутаності! — "with no significant change in tortuosity")* на тлі штучного збільшення позаклітинної концентрації калію у пірамідному шарі поля CA1 і поля CA3 прижиттєвих гіпокампальних зрізів зрілого щура може бути однією з причин синхронізації електричної активності у контексті формування судомного стану *(це припущення у цитованому дослідженні не верифікували, автори подають посилання на ряд попередніх досліджень, які у списку використаних джерел наведені під номерами (4, 6))*.

[4] Важко припускати, наскільки це далеко від формального лексичного трафарету у межах наукової дискусії, але фраза звучить так: "*A more inclusive and validated model must therefore be established under healthy and pathological conditions to further demonstrate the contribution of periarterial and perivenous drainage*." Зауважимо: *"періваскулярна"* термінологія авторами вживається зовсім не у тому смисловому полі, котре було запропоноване їхніми опонентами *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*.

[5] "*... it was postulated that once within the arterial wall, parenchymal solutes travel in a direction opposite to blood flow toward larger and more proximal vessels until they ultimately reach the internal cerebral artery (ICA), where solute can be drained by deep cervical lymph nodes (dcLNs) (30, 32, 33). While Aв has been detected within the walls of intracerebral arteries, including those of young individuals (34), intramural Aв has never been identified within the ICA immediately outside the skull (32), challenging the notion that solutes use periarterial pathways to exit the cranium, and instead suggesting that arterial walls may be vulnerable to metabolite accumulation. As the above-discussed experiments were all conducted ex vivo lacking temporal resolution, it is difficult to conclude that periarterial spaces are the most immediate site of parenchymal solute drainage. Rather, it is equally possible that waste accumulation around arteries represents a recirculation event, where interstitial metabolites, including Aв, first clear via glymphatic perivenous spaces to the subarachnoid CSF compartment. Subsequently, Aв reenters brain within periarterial spaces, and begins depositing after coming in contact with the adhesive smooth muscle and capillary basement membranes. Like that seen in other small vessel diseases, such as CADASIL (35), altered protein expression in periarterial spaces may increase molecular affinity for Aв and thereby precipitate pathological accumulation.*" Відповідаючи критикам *(B. Engelhardt та співавт., 2017)* на їхні натяки щодо віртуальності *"глімфатичного"* простору, A. Louveau та співавтори *(2017)* намагаються цитувати дані, котрі стосуються проникності *(і тому, на їхню думку — наявності)* не лише періваскулярного, а й параваскулярного простору, називаючи його, за власним звичаєм, періваскулярним: *"Finally, to further bolster the concept of intramural, periarterial clearance, one study suggests that, as a result of close compaction of astrocyte end-foot processes, the glial basement membrane, pial membrane, and outer smooth muscle basement membrane, perivascular spaces do not exist within either the murine or the human cortex (33 — B. Engelhardt та співавт., 2017). However, data from this same group seem to refute this contention, demonstrating the presence of fluorescent microspheres ranging from 20 nm to 100 μm in size within perivascular distributions (30 — R. O. Carare та співавт., 2008). Additionally, Iliff and colleagues identified CSF-based tracer within both the endothelial basement membrane and the perivascular space between the arterial smooth muscle and the astrocyte end-foot of the glial limiting membrane (15). More recent studies propose a model of bidirectional fluid and solute movement within periarterial spaces — CSF influx within the outer glymphatic pathway and ISF efflux via the inner intramural pathway (32)."* Цікаво, що у згаданій праці R. O. Carare та співавторів *(2008)* виявлено накопичення декстранів у періваскулярному просторі — базальних мембранах середнього шару артерій (інтрамурально), тоді як флуоросфери накопичувалися саме параваскулярно *(див. fig. 3 і fig. 4)*. Однак автори у підписі до *fig. 4* уточнюють: *"Fluospheres split the capillary basement membrane (coloured pink as in fig. 3)* ***and create a perivascular space between the wall of the artery and the surrounding glia limitans****; a space where the fluospheres are ingested by perivascular macrophages (pvm). Fluospheres do not enter the basement membranes of arteries (coloured pink)." (виділено нами — В. М.).* Тобто флуоросфери, будучи більшими за розмірами, ніж декстранові частки, *"створюють для себе"* простір розташування, який співпадає з тим, що зараз називають параваскулярним. Отже, цим самим R. O. Carare та співавтори *(2008)* визнають параваскулярний простір таким, що в нормальних умовах не існує.

[6] A. Louveau та співавтори *(2017): "The location of the lymphatic vessels close to the SAS suggests that they absorb CSF from the arachnoid mater; however, the direct mechanism of fluid and macromolecular uptake into dural lymphatics is still unknown. It has been speculated that some of the CSF transported across the arachnoid barrier layer collects in the dural border interstitium and into "unlined channels" for further transportation or absorption into the endothelial-lined parasagittal plexus (50). Intraparenchymally injected tracers translocated to the dcLNs were also observed in the glymphatic space, suggesting a connection between the glymphatic and meningeal lymphatic systems (46). Considering that the glymphatic exit pathway from the brain interstitium is along veins (see "The glymphatic system: anatomy and function in health and disease" above) and that the dural lymphatics in many locations flank communicating veins, some glymphatics may be closely associated with absorptive lymphatic vessels, whose intercellular junctions are compatible with fluid entry."*

з підпавутинного простору у мозок відбувається *"ґлімфатичним"* шляхом, а дренування міжклітинної рідини мозку — інтрамурально *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016)*[1]. А згідно зі свіжими даними *"ґлімфатичний"* механізм кліренсу видається ще й скандально примхливим: хто б міг подумати, що сама лише трепанація черепа[2] пригнічує його принаймні на місяць, обумовлюючи активацію астроцитарної глії і мікроглії з поведінковим дефіцитом *(B. A. Plog та співавт., 2019)*.

Своєю чергою, виступаючи опонентами *"ґлімфатичної"* гіпотези[3], точніше, її визначальної ролі в ув'язуванні ~LCS~ і міжклітинної рідини мозку, сумніваючись у можливості потокового переміщення рідини поміж мозкових клітин[4], B. Engelhardt та співавтори *(2016, 2017)* все-таки визнають можливість чи навіть існування параваскулярного шляху[5], однак відмежовують його від швидкого періваскулярного, пов'язаного з лімфатичними колекторами шиї, констатуючи загалом нез'ясованість їхньої імунологічної значимості і взаємозв'язків[6]. M. Matsumae та співавтори *(2019)*, спираючись на висновки E. N. Bakker та співавторів *(2016)*, відзначають дискусійність *"ґлімфатичної"* гіпотези, випинаючи тезу про нефізіологічні умови отримання її емпіричних аргументів, зокрема, спотворюючого впливу процедури введення барвників на рівень внутрішньочерепного тиску і тому — на ліквородинаміку. C. Nicholson і S. Hrabetova *(2017)*, узагальнюючи, звертають увагу на такі проблемні питання *"ґлімфатичної"* гіпотези, як відсутність загального, біофізичного розуміння ролі глії як посередника між параваскулярним і міжклітинним компартментами, нез'ясованість ролі пульсації крові у формуванні параваскулярного потоку рідини[7], недослідженість шляхів відведення розчинених у міжклітинній рідині речовин[8], а також відсутність уявлень щодо зв'язку між ґлімфатичною системою і лімфемою ТМО. A S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018)*, узагалі, стверджуючи гіпотетичний характер *"ґлімфатичної"* схеми, розглядають — хто б міг подумати — *"публікабельність"* матеріалів під парасолькою

---

[1] A. Louveau та співавтори *(2017): "More recent studies propose a model of bidirectional fluid and solute movement within periarterial spaces — CSF influx within the outer glymphatic pathway and ISF efflux via the inner intramural pathway (32). Computational modeling studies support this idea, suggesting that the orientation of basement membrane structures and reflection of the cardiac pulse wave at arterial branch points may play a role in promoting this reverse transport process (36, 37), but at present there are no empirical data to support either mechanism. It is here important to note that no tracers have been observed in the periarterial space moving against the direction of blood flow or the pulsatility of the vascular wall in 2-photon live-imaging experiments. Similarly, the computational modeling studies have suggested that glymphatic trans port of solutes is mediated by diffusion (36–38). These reports are, however, contradicted by the classical studies from Cserr's group, which observed that transport velocity of intraparenchymal tracers was independent of their molecular size and therefore concluded that solute transport is mediated by convective flow (10–12). A more inclusive and validated model must therefore be established under healthy and pathological conditions to further demonstrate the contribution of periarterial and perivenous drainage*."

[2] В даному випадку — у миші.

[3] B. Engelhardt та співавтори *(2017): "**At present the contribution of a glymphatic system to the drainage of antigens from the CNS parenchyma to regional lymph nodes is unclear. A number of observations have challenged the glymphatic concept. The existence of a bulk water flow from arterial to venous paravascular spaces of the CNS, proposed to underlie the glymphatic system, has been questioned** [S.B. Hladky, M.A. Barrand, 2014; M. Asgari та співавт., 2016]" (виділено нами — В. М.). M. Asgari та співавтори (2016) аргументовано вважають, що судинна пульсація не є ініціатором рідинного потоку вздовж ґлімфатичної системи і такого ж засобу кліренсу інтерстиційного простору, натомість створює умови для локального перемішування інтерстиційної рідини поблизу артерій (дисперсії)*, що збільшує інтенсивність дифузійного кліренсу метаболічних та інших решток.

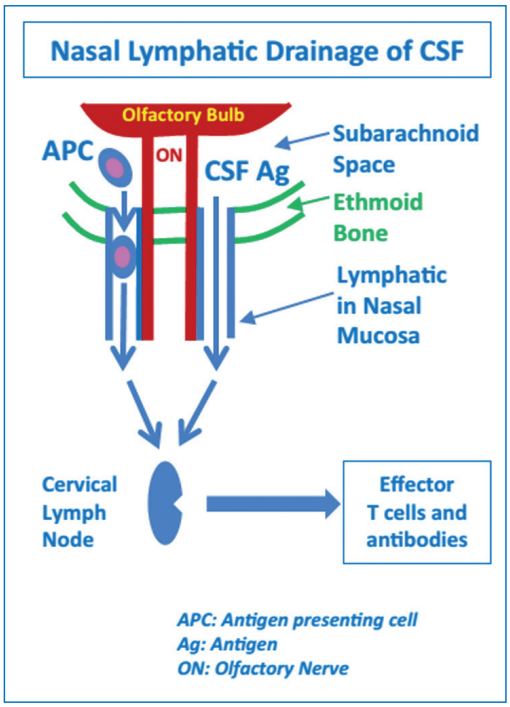
[4] Англ. — *bulk water flow*, можливий синонім вітчизняного відповідника — об'ємний потік води.

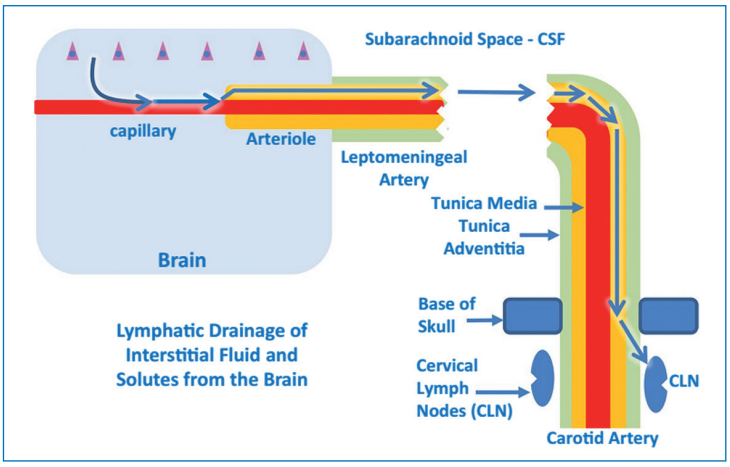
[5] Точніше, визнають можливість проходження низькомолекулярних барвників з ~LCS~ у речовину мозку прямо через піальну оболонку і *glia limitans* або через піальну вистилку у параваскулярний простір *["along the outer aspects of arteries"]* і звідти — через *glia limitans* у речовину мозку *(B. Engelhardt та співавт., 2017): "Low-molecular-weight tracers injected into the CSF mix with the ISF by passing through the glia limitans on the surface of the brain. Furthermore, tracers penetrate into the brain along the outer aspects of arteries[15, 26] and enter the brain parenchyma through the perivascular glia limitans[15,62]. It has been proposed that this process, originally termed convective tracer influx[62], should be renamed the "glymphatic system"[15], because the entry of tracers into the CNS parenchyma from the CSF is regulated by the water channel aquaporin 4 in astroglial end-feet of the glia limitans, and because the CSF–ISF mixture most probably drains to regional lymph nodes. Tracers that have passed from the CSF into the ISF may drain back into the CSF of the SAS or drain along the walls of veins[15], although the **anatomical route for drainage to regional lymph nodes along the walls of cerebral veins has not been fully documented."** (виділено нами — В. М.)***.

[6] B. Engelhardt та співавтори *(2016): "CSF has been shown to circulate through the brain and mix with ISF. When horseradish peroxidase or fluorescent tracers are infused into the cerebral CSF, they enter the surface of the brain along the outer aspects of penetrating arteries and mix with ISF in the ECS of the brain parenchyma [62, 113]. Entry of tracers in the CSF into the brain is along basement membranes between the outer pial coating of the artery and glia limitans [91] (Fig. 4) and appears to be driven by arterial pulsations [62, 113]. Mixing of CSF with ISF is dependent upon the presence of astrocytic aquaporin 4 [62]. Clearance of tracers that enter the brain from the CSF appears to be via paravenous flow either into the CSF or possibly to cervical lymph nodes [62]. **The immunological significance of the convective tracer influx/glymphatic system [62, 113] is unclear**. Fluid and tissue metabolites in this system appear to drain back into the CSF and may reach lymph nodes via the CSF. **The convective tracer influx/glymphatic system is largely separate from the rapid, direct drainage of ISF from the brain parenchyma along the basement membranes in the walls of cerebral arteries (intramural perivascular drainage) to cervical lymph nodes (Fig. 4). The exact relationship between the two systems, however, requires further investigation.**" (виділено нами — В. М.)*.

[7] При цьому автори підкреслюють, що, на їхню думку, для *"ґлімфатичної"* гіпотези існування навколосудинного потоку не критичне.

[8] "*... the routes by which molecules leave the neuropil have been questioned (59)*."





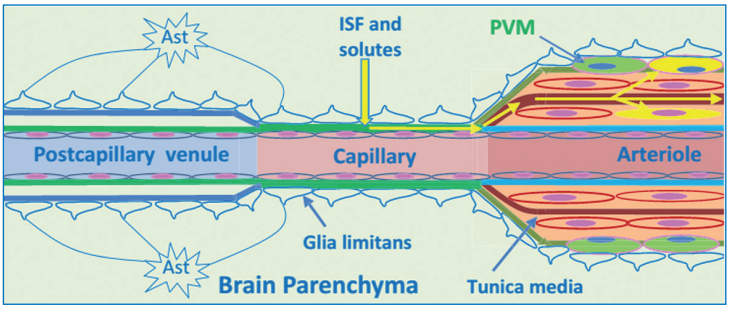


Рис. 154. *"Швидкий"*, за словами авторів[1], періваскулярний шлях дренування *(і кліренсу — а чому б і ні?)* міжклітинної рідини мозку. Причому, зауважте: ніякої *"ґлімфатики"* і лімфеми ТМО, лише традиційні артерії і шийні лімфатичні колектори. B. Engelhardt та співавтори *(2016)*

[1] B. Engelhardt та співавтори *(2016): "... rapid, direct drainage of ISF from the brain parenchyma along the basement membranes in the walls of cerebral arteries (intramural perivascular drainage) to cervical lymph nodes ..."*.

"ґлімфатичної" гіпотези як ілюстрацію парадигмального, *"догматичного"* її сприйняття спільнотою, без критичної й неупередженої верифікації[1].

Своєю чергою, незважаючи на значну кількість зауважень, автори *"ґлімфатичної"* гіпотези демонструють впевненість у її реалістичності, щосили асоціюються з іншим популярним концептом — лімфеми ТМО, пропонують неологізми на кшталт *"постґлімфатичні"* шляхи кліренсу внутрішньочерепного вмісту, до яких зараховують лімфатичні елементи ТМО і шиї *(B. A. Plog, M. Nedergaard, 2018)*[2].

Дискусія триває.

[1] S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018): "While there have now been hundreds of references to the glymphatic mechanism,* ***almost all of these treat it as accepted dogma*** *and do not test the assumptions or the evidence on which it is based. At present it would be better to refer to perivascular elimination and delivery of substances without prejudice to the mechanism(s) by which these are achieved." "As discussed in this review there is convincing evidence for perivascular routes of access to the parenchyma from CSF and also exit from the parenchyma to CSF and/or lymph.* ***However, the balance of available evidence does not support a "glymphatic pathway" for flow through the parenchyma.****" (виділено нами — В. М.).* Згадуючи *"компліменти"*, котрими співавторів творців *"ґлімфатичної"* гіпотези *(S. Da Mesquita та співавт., 2018, оглядова публікація)* обсипають критично налаштованих науковців минулого, констатуємо, що бумеранг таки повертається...

[2] Схожий підхід бачимо і у I. Lundgaard та співавторів *(2017); у цій роботі автори також стверджують, що серед кінцевих точок транскраніального лімфодренажу у миші наявні не лише глибокі шийні лімфатичні вузли, а й піднижньощелепні (субмандибулярні) і привушні (паротидні)* вузли.

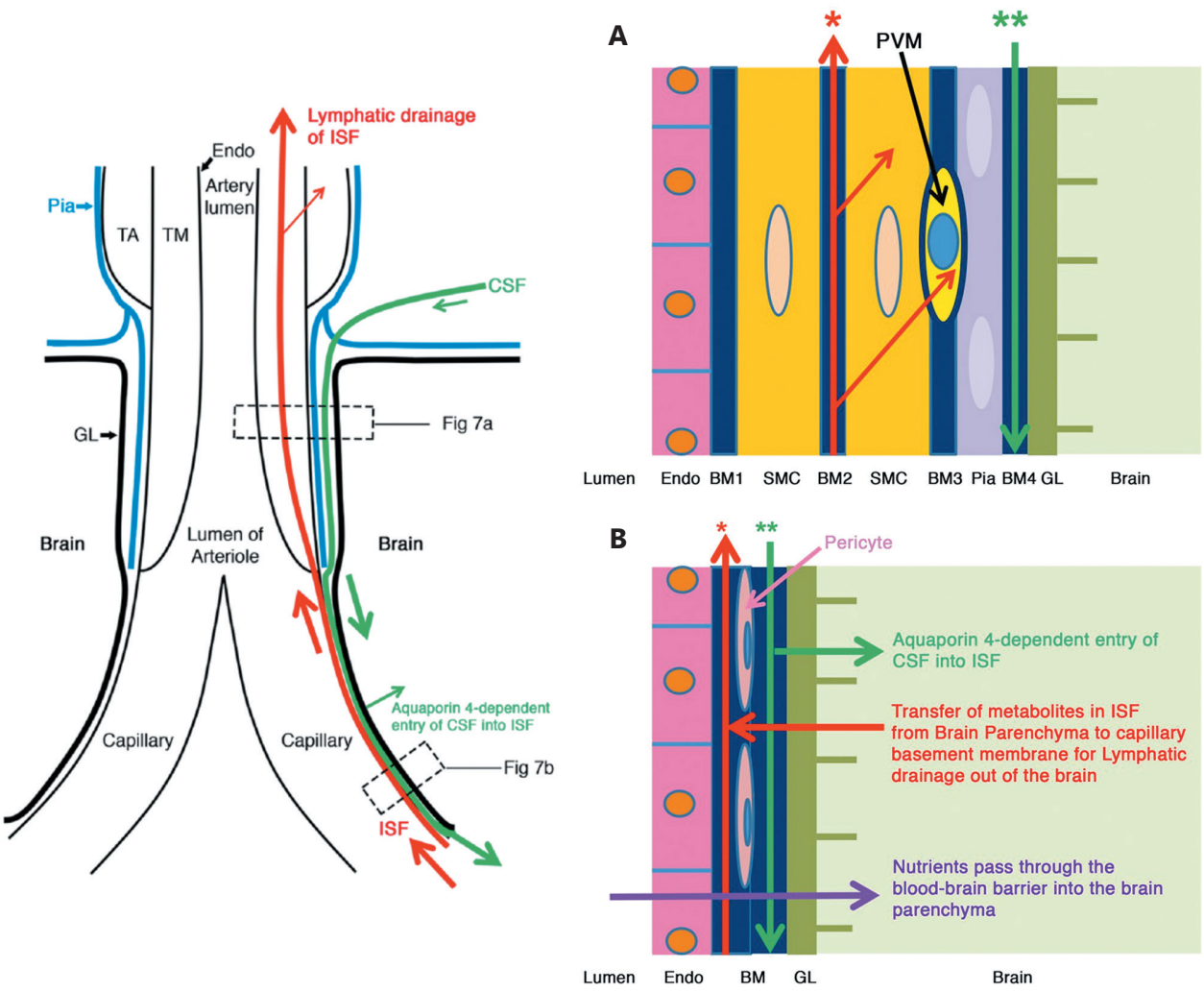


Рис. 155. Співіснування обох моделей у паралельному вимірі *"рисованої біології"*[1]. Версія A. W. Morris та співавторів *(2016)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: BM — basement membrane, CSF — cerebrospinal fluid, Endo — endothelium, GL — glia limitans, ISF — interstitial fluid, Pia — pia-arachnoid, PVM — perivascular macrophages, SMC — smooth muscle cells, TM — tunica media, TA — tunica adventitia. Ділянки схеми, обведені прямокутною рамкою збільшено і подано окремо

[1] © В. А. Кордюм.

течія, дифузія чи змішування

A. Bacyinski та співавтори *(2017)*[1] зазначають, що концепція потокового переміщення рідини[2], яка лежить в основі моделі *"ґлімфатичного"* кліренсу міжклітинного простору мозку, є дискусійною. На переконання E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*[3], потокове переміщення реалізується вздовж базальної мембрани мозкових капілярів, періваскулярно, а також вздовж аксонів білої речовини[4]; у щура його швидкість складає 0.1–0.3 мкл/хв × г[5]. Натомість переміщення міжклітинної рідини навколо клітин мозку залежить від меха-

[1] Посилаючись на: S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014; M. Asgari та співавт., 2016.

[2] Англ. — *bulk water flow*, можливий синонім вітчизняного відповідника — об'ємний потік води, простіше — рідинний потік.

[3] З посиланням на: H. Cserr та співавт., 1977, 1981; D. Schley та співавт., 2006; R. O. Carare та співавт., 2008.

[4] Посилання на: N. J. Abbott, 2004.

[5] Посилання на: N. J. Abbott, 2004.

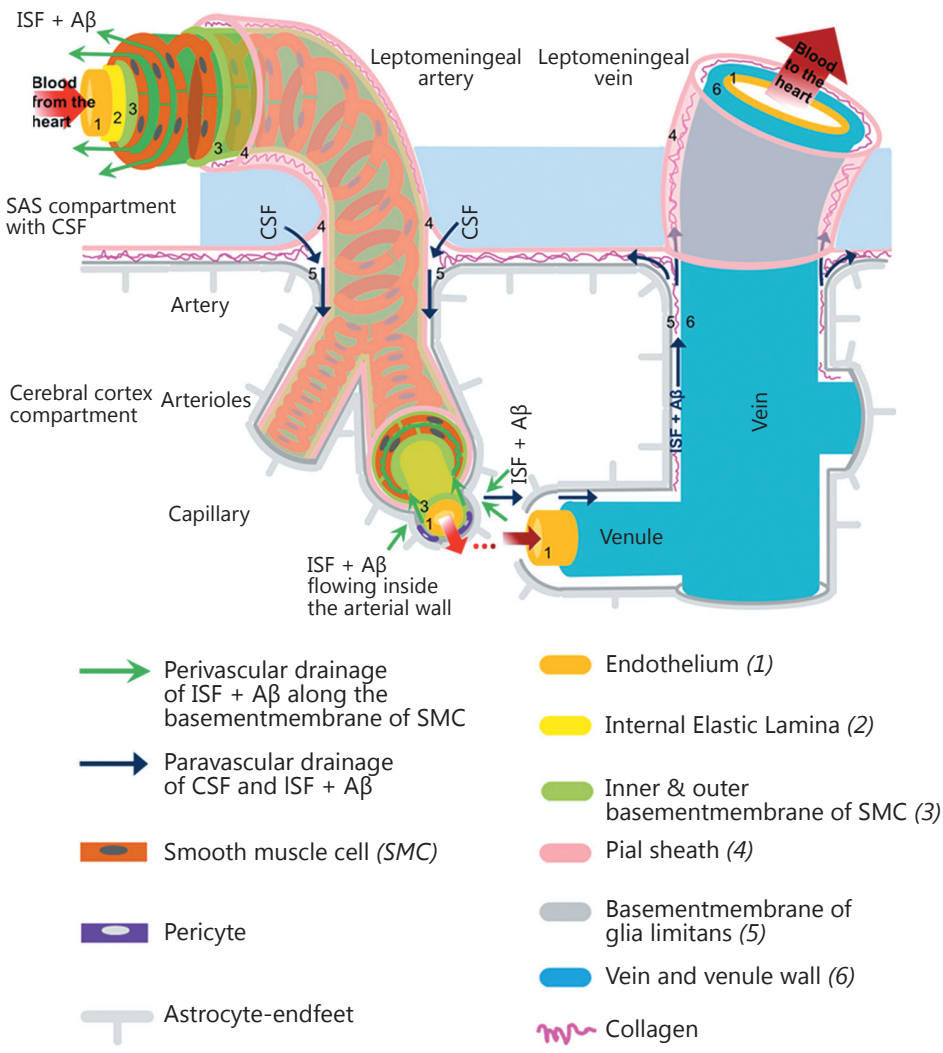


Рис. 156. Синтетична схема E.N.T.P. Bakker та співавторів *(2016)*. У підписі до рисунку автори послуговуються термінами *"параваскулярний простір"* і *"простір Вірхова – Робіна"* у такий спосіб: *"The narrow perivascular space has also been presented under the nomenclature of "paravascular space" and it has been proposed to be part of the glymphatic pathway (dark blue arrows). The cortical para-arterial pathway was referred to as the Virchow–Robin space (VRS). However, in the era of electron microscopy the exact boundaries of the VRS are not clearly defined (Color figure online)"*. Умовні позначення: Aβ — β-амілоїдний білок, CSF — cerebrospinal fluid, ISF — interstitial fluid, SAS — subarachnoid space, SMC — smooth muscle cell. Цифрами позначено шари судинної стінки задля співставлення їх у артерій і вен.

нізму дифузії[1], причому умови релізації цього механізму у сірій речовині загалом гірші, ніж у білій[2]. Із таких позицій, оглянувши фізіологію аквапоринів у мозку[3], E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* з'ясовують істотне протиріччя між дифузійною і потоковою/*"ґлімфатичною"* гіпотезами кліренсу міжклітинного простору кори головного мозку. Справа у тому, що одним із наріжних каменів *"ґлімфатичної"* гіпотези є аквапорин-4-залежне переміщення рідини з параваскулярного простору у паренхіму мозку через ніжки астроцитів *(glia*

[1] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: E. Sykova, C. Nicholson, 2008; C. Nicholson та співавт., 2011. *"Nonetheless, the movement of ISF through the ECS surrounding the cells of nervous system depends on diffusion ..."*.

[2] Крім того, ступінь *"звивистості" [tortuosity]* — показник, що ускладнює дифузію, — більший у новій корі, ніж у гіпокампі *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на R. G. Thorne та співавт., 2004)*.

[3] За їхнім узагальненням, аквапорин-1 експресується епітеліальними клітинами судинного сплетення, аквапорин-4 — ніжковими відростками астроцитів, їхніми кінцевими ділянками й епендимоцитами, аквапорин-9 — кінцевими ділянками ніжок астроцитів і таніцитами.

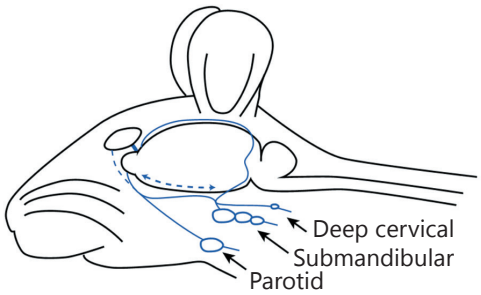


Рис. 157. Схема лімфодренажу порожнини черепа у дорослої миші згідно з I. Lundgaard та співавтори *(2017)*, котру вони позначають як *"Pathways from the glymphatic system in the brain to the lymph system"*

limitans)[1]. Однак за умов, що використовуються для доказу аквапорин-4-залежного рідинного кліренсу паренхіми мозку — виключення його експресії — значимість дифузії, як це не дивно, повинна збільшуватися, оскільки переміщення розчинених речовин у міжклітинному просторі обернено пропорційне його об'єму, тобто загального вмісту води у ньому[2]. Більш того, за аналогічних умов зменшується рух рідини вздовж стінок артерій у напрямку паренхіми мозку[3] і порушується продукція ~LCS~ судинними сплетеннями[4]. Отже виникає питання: чи вірною є заявлена авторами *"глімфатичної"* гіпотези роль аквапорину-4, як фактора, що забезпечує саме протоковий, а не, приміром, дифузійний, механізм кліренсу? Крім того, значимість градієнта осмотичного й гідростатичного тиску у спрямуванні потоку води через кінцеві відділи ніжок астроцитів залишається не з'ясованою[5]. І ще: опосередкованим доказом важливості дифузії у кліренсі міжклітинного простору мозку, на думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*, є її ускладнення на тлі ішемії[6].

Коментуючи роботу J. J. Iliff та співавторів *(2012),* E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* визнають, що шлях виявленого ними поширення флуоресцентного маркера залишається не з'ясованим; його параваскулярну локалізацію — між піальною муфтою судин і *glia limatans* — слід вважати високоймовірною. Згідно з J. J. Iliff та співавторами *(2012),* потрапляння барвників із підпавутинного у параваскулярний простір залежить від експресії аквапорину-4 і пульсації крові. Однак, згідно з даними V. Rangroo Thrane та співавторів *(2013),* на котрі посилаються E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, рух ліпофільних прослідників[7] з молекулярною масою менше 1 кДа з ~LCS~ у параваскулярний простір і їх поширення у паренхімі мозку не залежить від аквапорину-4. E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* вважають, що повільного переміщення рідини через піальну мембрану і *glia limitans* у параваскулярний простір, ймовірно, недостатньо для пояснення кліренсу певних решток з паренхіми мозку *(наприклад, β-амілоїду)*, тоді як інтрамуральний/періваскулярний шлях забезпе-

[1] J. J. Iliff та співавт., 2012; M. Nedergaard, 2013; L. Xie та співавт., 2013; A. Louveau та співавт., 2017; I. Lundgaard та співавт., 2017; H. Mestre та співавт., 2018.

[2] "*... movement of solutes is inversely proportional to the water content of the ECS (E. A. Nagelhus, O. P. Ottersen, 2013)*."

[3] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на J. J. Iliff та співавт., 2012.

[4] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на X. Li та співавт., 2009.

[5] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: A. S. Thrane та співавт., 2015; A. J. Smith та співавт., 2015.

[6] Йдеться про зменшення дифузійної проникності; посилання на: S. Hrabetova та співавт., 2003; A. D. Sherpa та співавт., 2014. Це твердження неоднозначне. Якщо набряк мозку пов'язаний саме з набубнявінням клітин, міжклітинний простір зменшується і умови для дифузії дійсно ускладнюються. Однак, за узагальненими даними N. J. Abbott та співавторів *(2018),* виокремлюють цитотоксичний *(клітинний; накопичення надмірної кількості рідини у клітинах)* і вазогенний *(міжклітинний, інтерстиційний; накопичення надміру рідини у міжклітинному просторі)* набряк мозку *(з посиланням на S. Nag та співавт., 2009);* обидві форми у більшості випадків співіндентні *(з посиланням на: R. C. Tasker та співавт., 2014; J. P. Dreier та співавт., 2017).* При цитотоксичному набряку гематоенцефалічний бар'єр може залишатися інтактним, однак порушення клітинного метаболізму призводить до ушкодження транспорту йонів через цитолеми гліоцитів, зокрема, до накопичення у цитоплазмі астроцитів сірої і білої речовини надмірної кількості йонів натрію і, відповідно, води. Причина вазогенного набряку — пов'язане з різноманітною патологією збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра і поява у міжклітинному просторі сироваткових білків та інших речовин; утилізація надмірної кількості рідини може здійснюватися потоковим механізмом періваскулярними шляхами і вздовж волокон білої речовини *(посилання на M. E. Pizzo та співавт., 2017);* у цьому процесі важливу роль відіграє аквапорин-4. Ряд даних МРТ свідчить про збільшення об'єму просторів навколо судин паренхіми мозку на тлі черепно-мозкової травми *(посилання на: M. Inglese та співавт., 2005),* ішемічного інсульту *(посилання на: F. N. Doubal та співавт., 2010)* чи мукополісахаридозів *(посилання на: Y. Matsubara та співавт., 2017; D. I. Zafeiriou та співавт., 2013),* що може мати найрізноманітніші патофізіологічні пояснення. Так чи інакше, зменшення кліренсу паренхіми мозку на тлі його набряку *(через зменшення об'єму міжклітинного простору чи порушення суміжсудинного дренажу)* з очевидних міркувань замикає ще одне вадне коло: збільшення концентрації решток у міжклітинному просторі мозку може збільшувати або змінювати осмотичну активність, порушувати метаболізм клітин, змінювати співвідношення осмотичного тиску міжклітинної рідини і цитоплазми *(наведено за N. J. Abbott та співавт., 2018)*.

[7] Англ. — *tracer*, українською — *прослідник*.

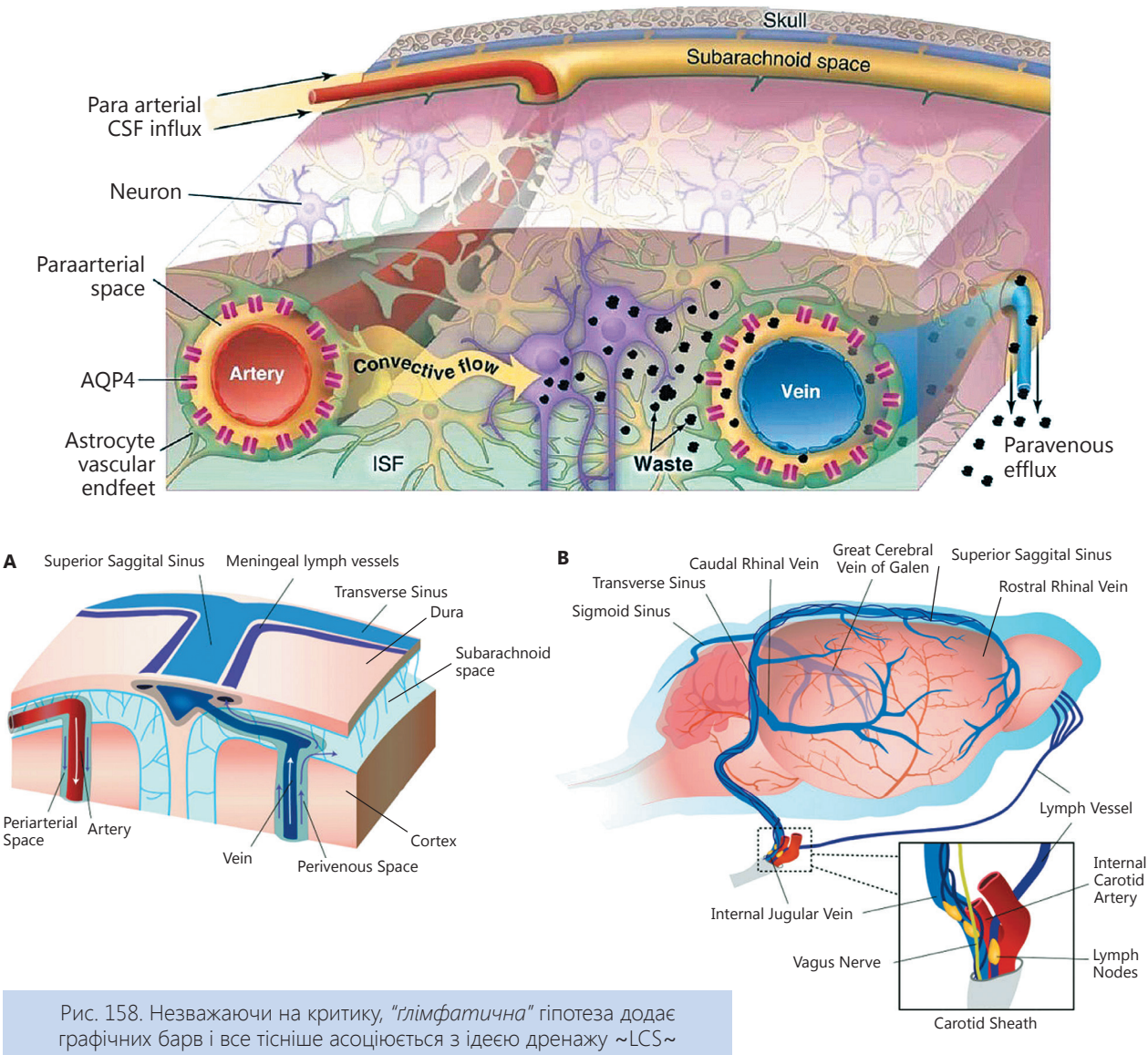


Рис. 158. Незважаючи на критику, *"глімфатична"* гіпотеза додає графічних барв і все тісніше асоціюється з ідеєю дренажу ~LCS~ лімфемою ТМО. Нещодавна ілюстрація, зказати б, *"суперконцепції глімфо-лімфодренажу"* у виконанні B. A. Plog і M. Nedergaard *(2018)*. AQP4 — aquaporin-4; CSF — cerebrospinal fluid; ISF — interstitial fluid

чує швидке, протягом кількох десятків хвилин[1] виведення прослідників, причому кліренс, ймовірно, здійснюється проточним, а не дифузійним механізмом, однак періваскулярно. Виведення тяжких прослідників[2] із паренхіми мозку здійснюється у товщі базальних мембран капілярів і між гладкими міоцитами *tunica media* мозкових артерій[3]. Частки флуоресцентного декстрану інколи захоплюються гладкими міоцитами *tunica media* і періваскулярними макрофагами зовнішньої частини стінки артерій; частки розміром 20 нм — 1 мкм не дренуються вздовж базальних мембран, натомість захоплюються періваскулярними макрофагами[4]. Ціка-

[1] 30 хв до повного кліренсу із паренхіми мозку і судинної стінки — E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: R. O. Carare та співавт., 2008; M. Arbel-Ornath та співавт., 2013.

[2] *Fluorescent dextran* — 3 кДа, *ovalbumin* — 49 кДа; E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на R. O. Carare та співавт., 2008.

[3] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на R. O. Carare та співавт., 2008; причому прослідники не заповнюють базальну мембрану ендотеліоцитів чи зовнішню оболонку артерій — E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на C. A. Hawkes та співавт., 2014.

[4] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: E. T. Zhang та співавт., 1992; R. O. Carare та співавт., 2008.

во, що і періваскулярні, й паравaскулярні простори можуть колапсувати після забиття тварини, що обумовлює недооцінку їх справжніх розмірів і значення *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, Fig. 2)*.

Існуванню емпіричних даних щодо різноспрямованості руху рідини по пара- і періваскулярному шляху, E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*, окрім можливого анатомічного[1], надають ще й дотепне методологічне пояснення. Так, якщо пристати на позицію, що пульсація крові створює механічні передумови не стільки для проштовхування рідини підпавутинного, суміжсудинного чи міжклітинного компартментів, скільки для перемішування їх розчинених елементів, введення прослідника у підпавутинний простір створюватиме враження його проникнення через паравaскулярний[2] простір у міжклітинний і далі — у паравaскулярний простір венозної частини; при введенні ж прослідника у паренхіму мозку з тієї ж причини спостерігатимуть поступове його проникнення у чимвіддаленіші частини періваскулярного простору[3], що створюватиме враження ретроградного переміщення рідини цим шляхом[4]. Така ідея пертурбативної[5] природи переміщення складників поміж зазначеними чотирма компартментами внутрішньочерепного вмісту чимось нагадує уявлення T. Ichimura та співавторів *(1991)*, згідно з якими течія рідини періваскулярним шляхом вздовж осі судини — маятникоподібна[6]. Однак чи стосується вона переміщення рідини, а чи вичерпується лише описом поширення розчинених елементів?

E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* звертають увагу й на інші проблемні точки *"ґлімфатичної"* гіпотези. По-перше, згідно з цією концептуальною схемою кліренс β-амілоїду у лімфатичні колектори повинен здійснюватися вздовж кіркових вен, однак його накопичення спостерігають переважно в артеріях, а не у венах[7]. По-друге, пульсація артерій сама по собі, без додаткових інженерних елементів[8], може створювати умови для змішування й коливання, але не для односпрямованого потокового руху рідини. По-третє, збільшення об'єму міжклітинного простору, яке автори *"ґлімфатичної"* гіпотези пов'язують з таємничим механізмом зменшення об'єму клітинного компонента мозку, насправді може бути наслідком збільшення продукції ~LCS~ під час сну *(C. Nilsson та співавт., 1992)*. По-четверте, нез'ясованим чином кінетика кліренсу крупних прослідників, які при первинному потраплянні у паравaскулярний простір не проникають у паренхіму мозку, не відрізняється від кінетики кліренсу паренхіми від малих прослідників *(J. J. Iliff та співавт., 2013 a)*. По-п'яте, залишається нез'ясованим морфологічне підґрунтя гіпотези.

Власні дослідження *(B. Bedussi та співавт., 2017 b)*, на думку авторів, демонструють наявність шляху швидкого[9] поширення полістиренових мікросфер[10] у миші переважно у складі параартеріального простору, а не паравенозного; їх концентрація на момент спостереження[11] була максимальною навколо артерій м'якої мозкової оболони, але не у підпавутинному просторі і не навколо артерій паренхіми мозку. Автори зафіксували маятникові рухи часток у паравaскулярному просторі поверхневих артерій мозку, синфазні серцевим скороченням із повільнішим загальним, чистим їх переміщенням у напрямку руху крові. Загалом, вони припускають, що рушійною силою кліренсу речовин з паренхіми мозку, а також обміну між ~LCS~ та інтерстиційною рідиною є перемішування, спричинене пульсовими деформаціями судин[12].

---

[1] Розмежованість муфтою м'якої оболони, котра заходить у паренхіму мозку вздовж артерій; однак на рівні капілярів, як уже зазначалося вище, обидва шляхи анатомічно, просторово суміщені єдиною базальною мембраною, тобто простором, виповненим нею. Порівняйте цей висновок з твердженням A. Bacyinski та співавторів *(2017),* котрі, з посиланням на B. Bedussi та співавторів *(2017 a)*, нагадують про відсутність піальної муфти навколо артерій кори великого мозку миші, тобто фактичної відсутності засобу просторового розмежування обох шляхів.

[2] Але й теж і через періваскулярний простір, що навряд чи доведено експериментально. — В. М.

[3] Однак повинен реєструватися і паравaскулярно, наприклад, навколо венозних судин. — В. М.

[4] Також, певне значення може мати швидкість й загальна кількість введеного барвника: в експериментах J. J. Iliff та співавторів *(2012)* — відповідно, 2 мкл/хв і 10 мкл, за загальної розрахункової продукції ~LCS~ у миші — < 1 мкл/хв та загального об'єму ліквора — 37 мкл *(!; R. A. Rudick та співавт., 1982),* що може призводити до суттєвого порушення фізіологічного обміну рідиною між інтерстиційним і підпавутинним просторами *(S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014)*, тобто до каналізації надмірної кількості ~LCS~ паравaскулярно у паренхіму мозку і повернення прийнятого у себе надлишкового об'єму рідини через певний період часу назад у підпавутинний простір.

[5] Тобто такої, в основі котрої лежить перемішування *(mixing)*, шляхом локальних збурень — пертурбацій.

[6] Подаємо за E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*.

[7] Посилання на: C. A. Hawkes та співавт., 2011, 2014.

[8] Приміром, клапанів чи клапаноподібних структур.

[9] З наявних у статті даних важко зрозуміти, через який період часу після інтратекального введення автори здійснювали фінальну фото- чи відеофіксацію й підрахунок розподілу мікросфер.

[10] *"Polystyrene microspheres (1 µm fluoSpheres, Ex.495/Em. 515)"*; розчин із прослідниками уводили у велику потиличну цистерну миші.

[11] Початок спостереження після введення прослідника чітко не розкрито; можна лише здогадуватися, що відеофіксація здійснювалася уже під час введення.

[12] "*However, we do believe that pulsatile flow at the brain surface may be important for waste removal from the brain parenchyma. Thus, we speculate that arterial pulsations generate mixing in the PVS of penetrating arteries. In this manner,* ***mixing without bulk flow into or out of the***

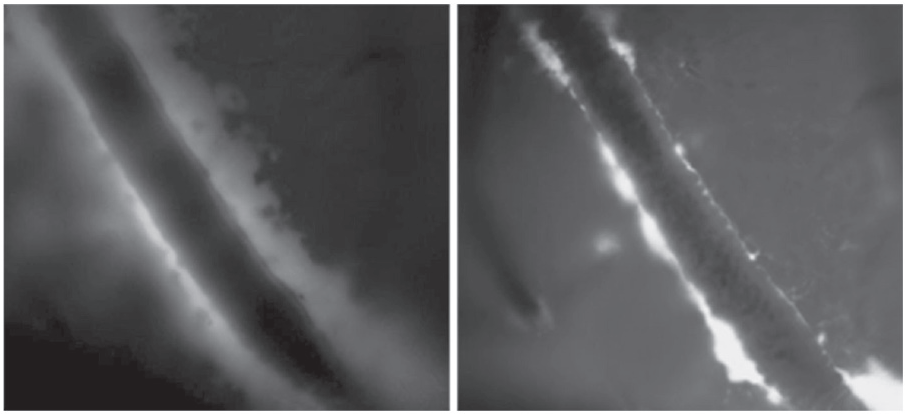


Рис. 159. Суміжсудинні простори кіркової артерії миші in vivo *(ліворуч)* і після забиття тварини *(праворуч)*. E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)*

У пізнішій роботі E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2019)* помітно м'якшають, за замовчуванням підвищують статус *"ґлімфатичної"* гіпотези до рівня теорії, стверджують про наявність істотних аргументів на користь існування параваскулярного простору навколо поверхневих артерій головного мозку, нагадують про необхідність з'ясування ролі артеріальної пульсації у потоковому переміщенні рідини цим шляхом. Стосовно розглядуваної проблематики загалом автори рисують таку картину. Навколо артерій паренхіми мозку наявний параваскулярний простір, однак загальне[1] переміщення рідини у ньому не встановлено; найістотнішим, ймовірно, є пертурбативний механізм обміну між ~LCS~ і міжклітинною рідиною мозку; параваскулярний простір поверхневих вен мозку, швидше за все, існує, однак можливість дренування за його участю міжклітинної рідини не з'ясована; одним із механізмів поповнення міжклітинної рідини є проникність гематоенцефалічного бар'єра, у випадку збільшення його проникності надлишок цієї рідинної фракції мозку може каналізуватися у ~LCS~, ймовірно, параваскулярним шляхом, із затриманням, однак, високомолекулярних сполук на рівні навколосудинного астроцитарного компартменту[2].

Ще однією групою критиків *"ґлімфатичної"* гіпотези є N. J. Abbott та співавтори *(2018)*. На їхню думку, чи не основним слабким місцем гіпотези *"ґлімфатичного"* кліренсу паренхіми мозку є декларована у ній роль аквапорину-4[3]: не зрозуміло, яким чином ці молекулярні канали, розташовані трансмембранно на поверхні астроцитів та їхніх ніжок[4], полегшують потокове переміщення міжклітинної рідини мозку, котре може обумовлюватися лише гідростатичним та/або осмотичним градієнтом між параартеріальним і паравенозним просторами[5]. Автори резюмують: канали аквапорину-4 — непроникні для макромолекул; міжклітинний простір мозку володіє високим гідравлічним спротивом і більше придатний для дифузійного, а не конвекційного *(потокового)* переміщення[6]. Більш того, якщо вимальована *"ґлімфатичною"* гіпотезою картина перфузії міжклітинного простору мозку вірна, виникає ще менш приємне питання: як це впливає на функцію синапсів та інших відкритих, однак гомеостазованих мікрокомпартментів міжклітинного простору.

***parenchyma**, may still increase ISF–CSF exchange in the PVS of penetrating arteries. Via the direct physical connection of these PVS with the PVS of the leptomeningeal vessels, solutes, and waste products may be subsequently swept away by bulk flow of CSF at the brain surface." (E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016; виділено нами — В. М.).*

[1] Чисте, понадпульсове.

[2] "*There is strong evidence for the existence of paravascular spaces along arteries on the brain surface. Several studies confirmed a pulsatile flow pattern in these channels, but further evidence is needed to prove whether or not pulsations drive bulk flow. ... Paravascular spaces continue along penetrating arteries into the parenchyma, but the presence of (pulsatile) net flow herein is unclear. If net flow is absent or very small, mixing could facilitate CSF-ISF exchange in these extensions of the CSF compartment. Paravascular spaces around veins are present on the brain surface, but the evidence for paravenous efflux from the brain lacks confirmation. We speculate that leakage and/or secretion of water and solutes from capillaries, contributes to the formation of ISF. The amount of this fluid is likely to be relatively small in comparison to other tissues, due to the restrictions provided by the BBB. Yet, in the case of BBB dysfunction, this could provide a net outflow of ISF from the brain parenchyma to the CSF with sieving of larger solutes, such as amyloid-β, at barriers formed by astrocytes, including those formed by astrocyte endfeet around arteries." (E. N. T. P. Bakker ma співавт., 2016).*

[3] "*The key question for the "glymphatic" concept is just what role astrocytic AQP4 may play in the circulation of fuid in perivascular compartments and how its deletion afects such circulation." (N. J. Abbott ma співавт., 2018).*

[4] Котрі, нагадаємо, є основним компонентом *glia limitans*.

[5] Що тяжко уявити — з посиланням на: A. J. Smith та співавт., 2015.

[6] Посилання на: K. E. Holter та співавт., 2017; M. E. Pizzo, R. G. Thorne, 2017; D. J. Wolak, R. G. Thorne, 2013.

Далі. якщо у ~LCS~ *"ґлімфатичним"* механізмом потрапляє значна кількість решток і водночас саме ~LCS~ є джерелом поповнення міжклітинної рідини мозку, як забезпечується очищення мозку?[1] Але ж існує масив даних стосовно продукції міжклітинної рідини капілярами, тобто крізь гематоенцефалічний бар'єр — поповнення, котрого може виявитися достатньо для формування цієї рідинної фракції мозку.

На думку N. J. Abbott та співавторів *(2018)*, обмін між ~LCS~ і міжклітинною рідиною мозку лімітований розміром молекул, їхньою взаємодією з міжклітинним матриксом чи поверхневими клітинними рецепторами, агрегаційними властивостями тощо. Параметри такого обміну, його механізми і регуляція потребують подальшого вивчення. На стан і динаміку ~LCS~ в умовах експерименту чинять суттєвий вплив хімічні засоби загального знеболення і сам цей стан, а також циркадний ритм, наявність супутніх запальних процесів, оперативне втручання як таке, об'єм уведення розчину, що містить прослідник, вік біологічного об'єкта тощо. Автори вважають недослідженим і механізм дренування рідини лімфемою ТМО: транскраніальне каналізування рідини топічно компартментизоване; у всякому випадку, прослідники, локально введені у паренхіму мозку, дренуються суміжсудинними шляхами в іпсилатеральні лімфатичні вузли шиї[2]. Численні дослідження з використанням різноманітних прослідників переконують авторів, що адекватна модель рідинної фізіології мозку повинна враховувати дифузійний механізм розповсюдження речовин у міжклітинному просторі і потокового періваскулярного переміщення рідини[3]. У підсумку N. J. Abbott та співавтори *(2018)*, апелюючи до багатьох експериментальних даних, сумніваються в існуванні *"ґлімфатичного"* аквапорин-4-залежного механізму потокового кліренсу[4] сірої речовини мозку за нормальних умов; натомість, вони схиляються до існування певної періваскулярної[5] системи, у межах якої здійснюється суміжсудинний конвекційний чи дисперсивний механізм пертурбативного розподілу розчинених речовин з подальшою їх дифузією інтерстиційним простором. Конвекційні процеси у товщі базальної мембрани капілярів і поблизу артеріол і венул за такої схеми можуть дійсно з'єднувати навколоартеріальні й навколовенозні простори, реалізуючи певну подобу *"ґлімфатичного"* шляху, але ніяк не його основний механізм протокового кліренсу міжклітинного простору[6]. Основою обміну розчиненими речовинами поміж ~LCS~ і міжклітинною рідиною мозку, а також у міжклітинному просторі, N. J. Abbott та співавтори *(2018)* визнають дифузію[7]. При цьому вони залишають за навколовенозною частиною речовини мозку функцію дренування рідини у підпавутинний простір і, ймовірно, у лімфатичну систему, не забуваючи й про можливий трансепендимарний шлях дренування міжклітинного простору.

---

[1] Іншими словами, речовини, що виводяться з мозку в ~LCS~, повинні у значній кількості знову потрапляти з ~LCS~ назад у паренхіму мозку: "*If a large percentage of the ISF were provided from recirculated CSF as might be implied by the "glymphatic" hypothesis, this would contain waste products from all the upstream sites exposed to that CSF, a much less suitable medium for optimal neural function*."

[2] Посилання на: M. W. Bradbury та співавт., 1981; I. Szentistványi та співавт., 1984.

[3] Причому середня розрахункова товщина міжклітинних щілин на зрізі для адекватного пояснення даних стосовно розповсюдження мічених декстранів і квантових точок величиною 3–35 нм повинна складати 40–60 нм — N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: *R. G. Thorne*, C. Nicholson, 2006. *N. J. Abbott* та співавтори *(2018)*: "*In summary, it seems increasingly likely that a great many studied macromolecule tracers as well as endogenous proteins in the CSF distribute into brain tissue via transport processes that may be adequately described by some combination of difusion in the ECS and convection in the perivascular spaces [68, 137, 142, 148, 185].*"

[4] У лексиці авторів — промивання, *"bathing*."

[5] Не у сенсі, який вкладають у цей термін *B. Engelhardt* та співавтори *(2016, 2017)*, а у певному узагальнюючому сенсі щодо обох суміжсудинних дренажних систем.

[6] Зазначаємо, що автори *"ґлімфатичної"* гіпотези *(L. Ray та співавт., 2019)* урівнюють конвекційний і потоковий механізми переносу розчинених речовин: "*Convection is the transport of a substance by bulk fow, where bulk fow is often the movement of fuid down a pressure gradient.*", і протиставляють лише конвекційний і дифузійний механізми: "*Controversies exist regarding the relative importance of difusive versus convective solute transport in the brain interstitium [4–7].*"

[7] N. J. Abbott та співавтори *(2018): "Therefore, to return to the question — does the "glymphatic" system exist, in the form of AQP4-dependent convective fow pathways bathing neurons, synapses and glia in the parenchyma? It is becoming increasingly apparent that under normal conditions, such flows likely do notexist in the neuropil of the gray matter. Rather than a "glymphatic" system as originally proposed [91, 124, 125], the weight of the evidence now suggests the existence of a perivascular fluid system for the CNS, with convective flow or dispersion along the perivascular spaces of larger vessels and then difusion predominantly regulating CSF/ISF exchange at the level of the neurovascular unit associated with CNS microvessels, as now proposed by several groups [6, 74, 80, 96, 137, 161, 162, 192]. It remains possible that pericapillary convection occurs in the basal lamina in addition to difusion to formally link up the arteriolar and venular perivascular fuid compartments and allow a fully convective circulation pathway [74, 137]; regardless, CSF/ISF exchange may at least partly occur through the neuropil of the gray matter at the capillary level by difusion, as neurons and all the other constituents of the NVU [neuro-vascular unit — B.M.] are not located further than about 10–20 μm from the pericapillary spaces, a distance that has likely been optimized for the efective difusion of glucose, oxygen, and countless other substances from the circulation [3, 192]. In summary, the classical view of the system (pre-2012) together with recent studies supports the evidence for diffusion (not bulk fow) from capillaries and throughout the interstitium, the optimal arrangement for homeostasis of the neuronal microenvironment. This acts together with a well-regulated system of convective fow channels, where they are most needed and will least disturb neural function: (a) in the vascular system supplying arteries and ultimately capillaries and (b) in the perivascular space around large arteries and arterioles, extending down to the capillary level, carrying fow of a small volume of CSF from the brain surface into the brain*."

A. J. Smith та співавтори *(2017)* у контексті верифікації *"ґлімфатичної"* гіпотези дійшли висновку, що у зрілої миші транспаренхіматозне переміщення й видалення флюоресцентних декстранів при їх уведенні у підпавутинний простір чи у речовину мозку забезпечується дифузією, залежить від величини молекул прослідника, не порушується одразу ж після зупинки серцевої діяльності і зовнішнього дихання[1], а делеція гена аквапорину-4 не впливає на транспорт флюоресцентних прослідників із ~LCS~ у та крізь паренхіму мозку[2]. Відповідаючи на ці незадовільні щодо верифікації *"ґлімфатичної"* гіпотези результати, H. Mestre та співавтори *(2018)*[3] стверджують[4], що вони можуть відображати вплив віку і статі тварин, а також методу введення прослідника. Виявляється, уже сама процедура імплантації скляної піпетки для подання прослідника у паренхіму мозку[5] суттєво зменшує спроможність *"ґлімфатичного"* шляху[6] *(H. Mestre та співавт., 2018)*. Більш того, проаналізувавши результати чотирьох незалежних досліджень впливу різних видів делеції гена аквапорину-4 на *"ґлімфатичний"* механізм кліренсу і одного дослідження наслідків виключення навколосудинної його експресії, H. Mestre та співавтори *(2018)* доводять помилковість висновків A. J. Smith та співавторів *(2017)*, припускаючи методологічні вади[7]. Загалом, автори, незважаючи на існування численних торпедуючих результатів, наполягають на традиційній архітектурі *"ґлімфатичної"* гіпотези, підкреслюючи значну роль саме потокового, а не дифузійного механізму переносу речовин у мозку, а також апелюючи до результатів візуалізації руху рідини у параваскулярному просторі, синфазного серцевому циклу[8]. Щоправда, вони зазначають, що модель, яка б інтерпретувала дані, отримані A. J. Smith та співавторами *(2017)*, повинна бути складнішою, ніж запропонована ними *"ґлімфатична"*[9]. Вони також критикують думку A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018)*, згідно з якою залежність транспаренхіматозного переносу речовин від їхнього молекулярного розміру підтверджує реалістичність дифузійного, а не потокового механізму, вказуючи на нерелевантність використаного літературного першоджерела[10] й апелюючи до складності самої проблеми[11].

---

[1] Англ. — *cardiorespiratory arrest*.

[2] У миші та щура.

[3] Група авторів *"ґлімфатичної"* гіпотези під керівництвом M. Nedergaard.

[4] На основі регресійного кореляційного аналізу.

[5] У ділянку стріатума.

[6] "*As expected, our analysis showed that insertion of glass pipettes into the brain markedly reduced brain-wide CSF tracer influx*." *(H. Mestre та співавт., 2018)*.

[7] "*Their [Smith et al. (2017) — B. M.] findings are in general agreement with recent modeling studies suggesting that at the smallest microscopic scales, encompassing small numbers of vessels and the interposed neuropil, diffusion is sufficient to account for observed solute movement (Asgari et al., 2016; Jin et al., 2016; Holter et al., 2017).* ***However, it is important to note that these findings do not exclude a contribution of bulk flow within the entire interstitium, and do not determine whether the experimental approaches used to detect flow on the microscopic scale are sufficiently sensitive to detect bulk flow occurring at very low flow rates. Also, the majority of the studies contradicting the glymphatic model are based on theoretical modeling and not experimental evidence (Asgari et al., 2016; Jin et al., 2016; Faghih and Sharp, 2018). We suspected that the surgical procedures required for intraparenchymal tracer injections utilized in Smith et al. (2017) might suppress influx of CSF tracers.*** *To formally test this potential caveat, CSF tracer influx was analyzed in mice in which a glass pipette was inserted in striatum 1 hr earlier (Fig. 7). The analysis showed that insertion of a glass pipette suppressed CSF tracer influx significantly and independently of intrastriatal injection of aCSF with or without HiLyte 488-amyloid-b1–40 compared to non-surgical controls.* ***We conclude that dispersion of tracers in CNS should not be studied using invasive procedures.*** *Thus, as articulated by Holter et al. in their recent modeling study (Holter et al., 2017), there is a need to develop more appropriate technical approaches for evaluating slow interstitial bulk flow over long distances (Ratner et al., 2017), such as DCE-MRI in nonhuman primates or human subjects." (H. Mestre та співавт., 2018; виділено нами — B. M.)*.

[8] На жаль, у більшості випадків йдеться про верифкацію рухів маркованої прослідниками рідини у суміжсудинних просторах поверхневих конвекситальних судин півкуль мозку, оскільки аналогічне прижиттєве двофотонне флюоресцентне спостереження щодо перфорантних внутрішньокіркових судин з очевидних причин неможливе. "*A large body of indirect experimental evidence supports the occurrence of bulk flow in the periarterial space in the brain (see reviews by Hladky and Barrand, 2014 and Nicholson and Hrabetova, 2017). Smith et al. (2017) themselves provide such evidence, stating that "occasionally, when the injected dextran entered the perivascular space of vessels near the injection site, both large and small dextrans traveled substantial distances away from the injection site" (Smith et al., 2017). There is also indirect evidence that this flow is peristaltic, propelled by pulsations of the arterial walls (e.g. Hadaczek et al. (2006)). This mechanism has recently been confirmed by direct observations of pulsatile flow in periarterial spaces (Bedussi et al., 2018; Mestre et al., 2018). Using two-photon microscopy and particle-tracking velocimetry, Mestre et al. gathered hundreds of thousands of velocity measurements at sampling rates up to 30 Hz over half hour experiments, mapping the perivascular flow in space and time in great detail: their results show that the flow pulses in synchrony with the heartbeat, is driven by pulsations of the arterial wall, and produces a net (average) flow in the same direction as the blood flow. This flow is in accordance with several earlier fluid-dynamic models and experimental studies (Bilston et al., 2003; Schley et al., 2006; Wang and Olbricht, 2011; Rennels et al., 1985; Iliff et al., 2013b), and with in vivo dynamic imaging studies, including MRI experiments in human subjects, demonstrating the rapid distribution of CSF tracers into and through the brain interstitium along peri-arterial routes (Iliff et al., 2013a; Eide and Ringstad, 2015; Ringstad et al., 2017). In addition to perivascular spaces, white matter tracts also serve as permissive routes for interstitial solute and fluid movement (Ohata and Marmarou, 1992; Rosenberg and Kyner, 1980)." (H. Mestre та співавт., 2018)*.

[9] "*Hence, it would require a very sophisticated theoretical model to evaluate the role of bulk flow in the transport observed experimentally by Smith et al. (2017).*"

[10] Йдеться про працю P. Dechadilok та W. M. Deen *(2009)*.

[11] H. Mestre та співавтори *(2018): "The claim by Smith and Verkman (2018) that solute transport in the parenchyma is primarily driven by diffusion*

Слід зазначити, що A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018),* як і N. J. Abbott та співавтори *(2018)*, притримуються складнішого, на наш погляд, компромісного[1] й реалістичнішого сценарію: конвекційно-дисперсійного локального перемішування, вище позначеного нами як пертурбативний. Його реалізація, ймовірно, забезпечується механічними деформаціями судинних стінок, синфазними серцевому циклу, аквапорин-4-залежними мікропотоками й маятниковими рухами рідини у параваскулярному й міжклітинному просторі. *"Пертурбативність"* покращує передумови дифузії за наявності градієнта концентрацій речовин між парартеріальним, міжклітинним і паравенозним компартментами. Більш того, автори пропонують відмовитись від терміна *"ґлімфатичний"* на користь терміна *"параваскулярний"*[2]. Ще одним важливим моментом є констатація ними розмежованості шляхів переміщення з параваскулярного у міжклітинний простір розчинів різноманітних речовин і більш-менш очищеної[3] води — через прогалини між ступнями астроцитарних ніжок і через канали акавапорину-4, відповідно[4]. Принагідно зазначимо, що автори *"ґлімфатичної"* гіпотези[5] урівнюють конвекційний і потоковий способи переміщення розчинених речовин[6], протиставляючи конвекцію і дифузію. Істина, на наш погляд, і в цьому питанні виявляється складнішою[7].

Напевне, найвідвертішими критиками *"ґлімфатичної"* гіпотези є S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2014, 2018)*. У першій своїй праці *(S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014)* вони розглядають три можливі схеми суміжсудинної циркуляції: *"ґлімфатично"*-потокову[8], параваскулярну пертурбативну[9] і пара/періваскулярну[10]. Згодом *(S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2018)* автори у контексті інтерпретації результатів, отриманих при вивченні поширення прослідників суміжсудинними просторами, модифікували цю схему. Першою вони пропонують модель, згідно з якою вихід рідини за межі гематоенцефалічного бар'єра створює надмір міжклітинної рідини та її дренування відбувається у підпавутинний простір, далі — через періваскулярні простори[11]

---

rather than convection (bulk flow) is based on their finding of a dependence of this transport on the size of the solute particles. They claim that diffusive transport depends strongly on particle size, whereas convective transport does not, so long as the ratio of the particle size to the pore or channel size is less than about 0.5. In support of this claim, they cite a single reference (Dechadilok and Deen, 2009), which does not actually support their claim, but instead shows a significant dependence of flow resistance on particle size for much smaller particles. The influence of solutes or suspended particles on flow through narrow channels is a complicated problem in hydrodynamics, entailing many factors, including solute concentration, electrical charge, shape of the particle, channel geometry, tortuosity, and possible obstructions (Nicholson and Hrabetova, 2017)."

[1] *"Conv**e**ntional"*, не плутати з *"conv**e**ctional"*; у цитованій роботі автори, ймовірно, щоб підкреслити компромісність запропонованої ними моделі, вживають для її назви саме *"conv**e**ntional"* поряд з *"conv**e**ctional"* у якості одного з механізмів, на якому вона ґрунтується *(див. Fig. 1)*.

[2] Не дивно, що ця робота отримала від творців *"ґлімфатичної"* гіпотези уже цитовану вище *(H. Mestre та співавт., 2018)* гостру відповідь з констатацією нерелевантних і кількісно обмежених посилань на першоджерела *(йдеться про посилання на P. Dechadilok, W. M. Deen, 2009);* тон висновків A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018),* хоч там як, задиркуватий: *"The popularization of the glymphatic hypothesis has brought welcomed attention toaneglectedandimportant area of neurophysiology, and the term "glymphatic system" has become widely applied to describe the paravascular system in the brain. However, a number of researchers have expressed concern that the use of terms such as "glymphatic"and"brain lymphatics"invites confusion, as brain ISF and lymph are substantially different (36, 85). We would add to these concerns that the major mechanistic aspects of the glymphatic hypothesis are highly speculative and perhaps incorrect; therefore, the use of the term"paravascular system"may be more appropriate."*

[3] Визначається проникністю аквапорину-4, яка, ймовірно, обмежена молекулами води *(https://en.wikipedia.org/wiki/Aquaporin_4)*.

[4] Див. *Fig. 2*.

[5] Йдеться про роботу H. Mestre та співавтори *(2018),* а також L. Ray та співавторів *(2019)*.

[6] *"Controversies exist regarding the relative importance of difusive versus convective solute transport in the brain interstitium [4–7]. ... Convection is the transport of a substance by bulk fow, where bulk fow is often the movement of fuid down a pressure gradient." (L. Ray та співавт., 2019)*.

[7] Приміром, тепловою конвекцією вважають механізм, що реалізується завдяки співприсутності різноспрямованих дрібних адвекційних потоків середовища і/або дифузії *(https://en.wikipedia.org/wiki/Convection); за видом просторового впорядкування теплової конвекції газу розрізняють ламінарну і турбулентну (https://uk.wikipedia.org/wiki/Конвекція).* Виходячи з визначення *(https://en.wikipedia.org/wiki/Advection), механізми переносу рідини у паренхімі мозку слід називати конкретнішим терміном — адвекція; хоча можлива синонімічна інтерпретація або вжиток терміна "конвекція" для опису руху рідини, тоді як терміна "адвекція" — для позначення руху розчинених у ній речовин: "The term advection often serves as a synonym for convection, and this correspondence of terms is used in the literature. More technically, convection applies to the movement of a fluid (often due to density gradients created by thermal gradients), whereas advection is the movement of some material by the velocity of the fluid." (https://en.wikipedia.org/wiki/Advection)*. У будь-якому випадку, протиставлення конвекції і дифузії навряд чи вірне.

[8] *Fig. 9 a*.

[9] *Fig. 9 b*; відрізняється від першої констатацією маятникового руху рідини у параваскулярних просторах і між ними та міжклітинним простором; є найближчою до схеми, акцептованої A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018),* N. J. Abbott та співавторами *(2018)*.

[10] *Fig. 9 c*.

[11] На *Fig. 7a* цьому терміну відповідають простори між базальною мембраною м'якої мозкової оболони і стінкою судини, тобто власне періваскулярні простори у розумінні E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016);* однак з тексту роботи, а також підпису під Fig. 5 опосередковано випливає, що під цим терміном розуміють і інтрамуральний/періваскулярний простір, і параваскулярний простір, і простір, заповнений базальною мембраною капілярів. Цим самим автори створюють заплутану, невдалу, можливо, навіть помилково відображену на *Fig. 5,* трипартитну схему. Наприклад, елементи базальної мембрани між гладкими міоцитами артерій E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2016)* розглядають як періваскулярний/інтрамуральний шлях; натомість у даній роботі з базальною мембраною, яка зображена поверх шару гладких міоцитів, асоційовано певний *"екстрамуральний"* періваскулярний шлях *(відмінний від інтрамурального/періваскулярного);* саме цей шлях, а не інтрамуральний, прямо продовжено у періваскулярний шлях капілярів *(у E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016 — шлях базальної мембрани капілярів продовжується в інтрамуральний/періваскулярний)*. Ймовірно параваскулярний, *"ґлімфатичний"* шлях на цій схемі позначено

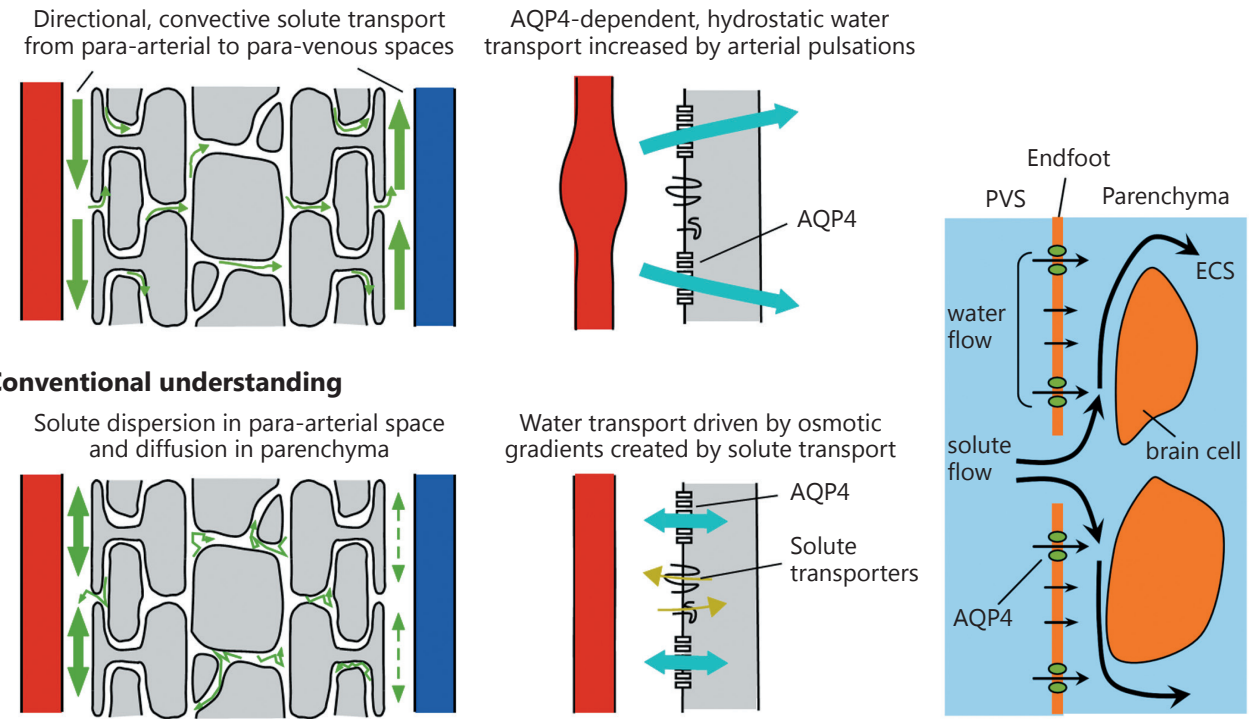


Рис. 160. Порівняння ґлімфатичної і конвенційної *(компромісної, дифузійно-конвекційної)* моделей. Розмежованість переміщення води і водних розчинів із параваскулярного *(paravascular space, PVS)* у міжклітинний простір в уявленні A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018)*. AQP4 — aquaporin-4; PVS — paravascular space

транскраніальних артерій і вен у лімфатичні колектори шиї. Друга модель базується на пертурбативному механізмі — маятникові рухи рідини у періваскулярному просторі артерій і, можливо, вен призводить до її дисперсивно-мікроконвекційного змішувального обміну з міжклітинною рідиною, а також з ~LCS~[1]; надлишок міжклітинної рідини дренується періваскулярними шляхами. Третя модель ілюструє традиційну *"ґлімфатичну"* гіпотезу, котру автори вважають на даний час не верифікованою. Вони досить затято переконані у відсутності *"ґлімфатичної"* системи, у всякому випадку в її визначенні, поданому M. Nedergaard *(2013)*[2], тобто як системи, котра забезпечує конвекційне[3] переміщення ~LCS~ у міжклітинний простір[4] і винесення решток із речовини мозку паравенозним шляхом. Якщо ж під *"ґлімфатичною"* системою[5] розуміти лише морфологічну передумову для забезпечення загального входження[6] рідини у паренхіму мозку періартеріальними просторами і загального її дренування[7] перівенозними просторами з певною комунікацією між обома ланками — її існування все ще гіпотетично можливе. S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018)* демонструють прихильність до ряду робіт, котрі доводять можливість інтерпретації відомих емпіричних даних без залучення *"ґлімфатичної"* гіпотези. При цьому автори констатують, що на даний час залишається гіпотетичним чисте переміщення[8] рідини періваскулярним простором, співнапрямлене струменю крові. Цей шлях, на думку авторів, може бути важливим для дистантного поширення речовин

як *"періваскулярний екстрамуральний"*, і саме з ним пов'язано можливість рідинної комінукації з міжклітинним простором мозку.

[1] Стосується судин підпавутинного простору.

[2] На даний час саме таке розуміння *"ґлімфатичної"* гіпотези її авторами й прихильниками залишається чинним *(див., наприклад: H. Benveniste та співавт., 2018; B. A. Plog, M. Nedergaard, 2018)*.

[3] Тобто потокове — В. М.

[4] Тобто у міжклітинну рідину.

[5] В оригіналі вжито термін "*glymphatic circulation*."

[6] Англ. — *net influx*.

[7] Англ. — *net efflux*.

[8] Англ. — *net flow*.

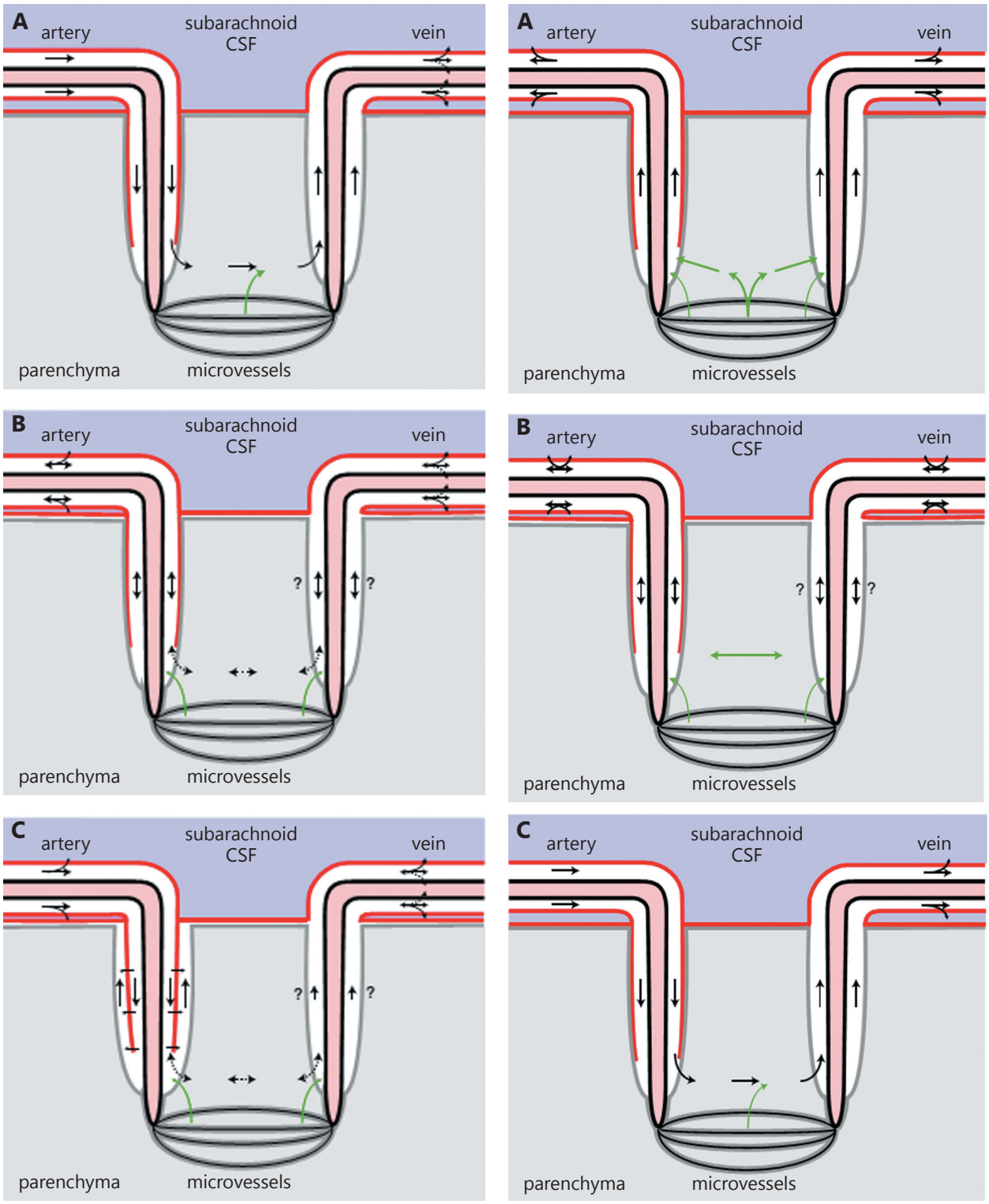


Рис. 161. Дві трипартитні схеми S. B. Hladky та M. A. Barrand з проміжком у 4 роки *(2014 і 2018)*

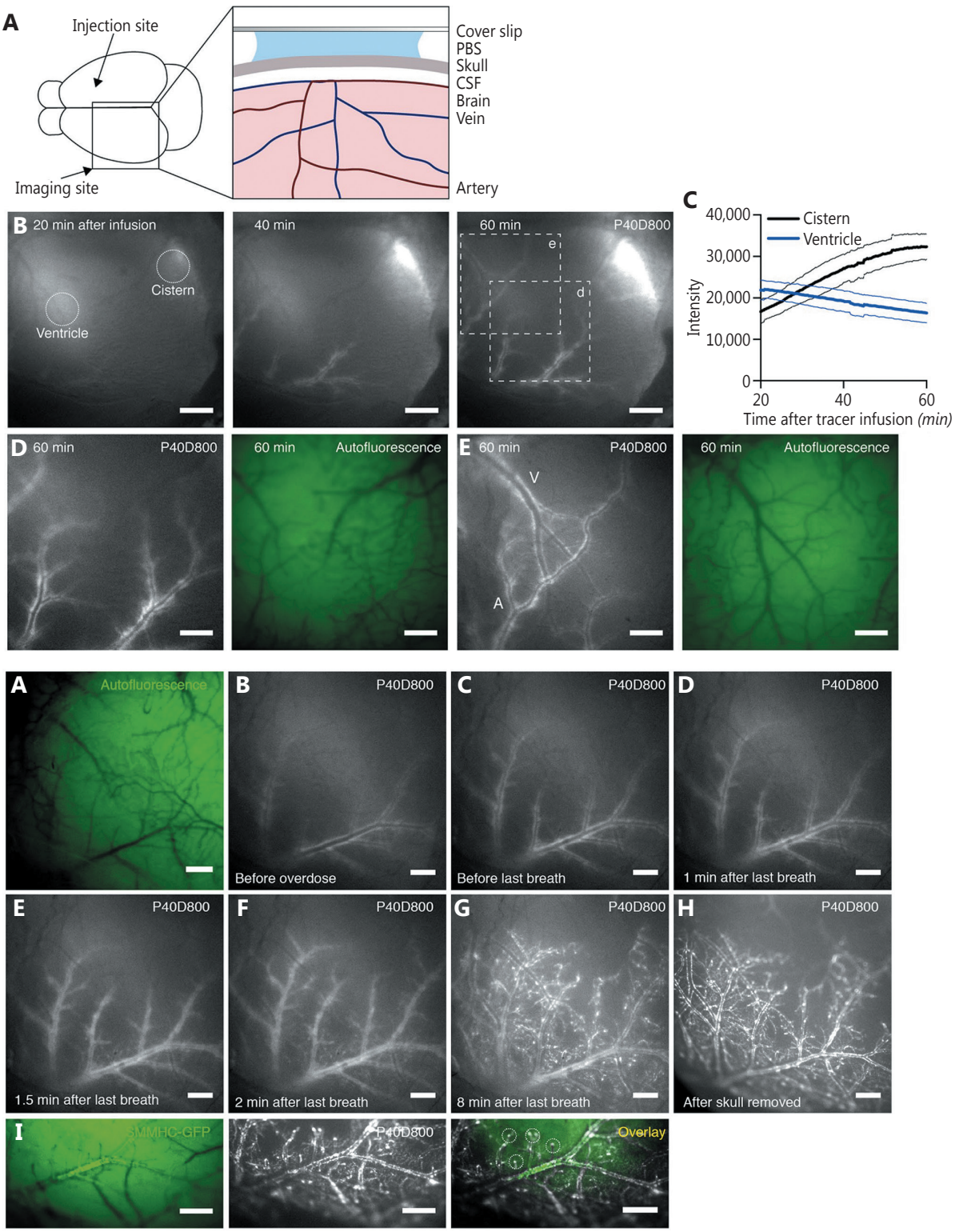


Рис. 162. Витримки з праці Q. Ma та співавторів *(2019)*, котра торпедує одну з позицій *"ґлімфатичної"* гіпотези.

Згори *(три ряди ілюстрацій)* — демонстрація обмеженості розповсюдження прослідника P40D800 пулом поверхневих судин мозку, внизу *(два ряди ілюстрацій)* — поширення того ж прослідника параваскулярними просторами пенетруючих гілок, тобто таких, що заходять у товщу кори, одразу ж після смерті тварини

з низькою дифузійною здатністю[1]. Зміни динаміки кліренсу паренхіми мозку під час сну S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018)* пов'язують як із трансформаціями періваскулярних просторів та астроцитарних ніжок, що їх облямовують *(S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2016)*, так і з іншими механізми, відмінними від *"ґлімфатичних"*. У загальному, автори визнають істотну роль дифузії у забезпеченні транспорту речовин через паренхіму мозку, пов'язують зі швидким, періваскулярним шляхом виведення сахарози, інуліну й сироваткового альбуміну, а гематоенцефалічному бар'єрові відводять ключову роль у виведенні з мозку CO_2, O_2, глюкози, молочної кислоти, йонів калію, амінокислот, жирів тощо. Обидва шляхи, на їхню думку, важливі для транспорту йонів натрію, хлору й молекул води; більш того, за винятком йонів натрію і хлору, автори стверджують, що преферентний транспорт речовини у паренхіму мозку гематоенцефалічним бар'єром означає перевагу аналогічного шляху в її виведенні[2].

чи дійсно клітини мозку під час сну *"всихаються"*

Чи не найчастіше згадуваний і нетривіальний момент *"ґлімфатичної"* гіпотези — її реалізація протягом сну або загального знеболення[3]. І саме він виявився суттєво торпедованим. Так, N. J. Abbott та співавтори *(2018)* вважають не з'ясованими механізми впливу циклу *"сон – неспання"* на кліренс речовини мозку: потрапляння прослідників із ~LCS~ у мозок добре верифіковано при різних видах загального знеболення тварини[4], однак суттєве збільшення об'єму міжклітинного простору, описане L. Xie та співавторами *(2013)* на тлі наркотизації, потребує ґрунтовної верифікації, оскільки зменшення транспорту речовин з ~LCS~ у паренхіму і зменшення об'єму міжклітинного простору мозку на тлі неспання спростовується концептуально[5] й експериментально[6]. Зокрема, за даними C. Gakuba та співавторів *(2018)*, на тлі ізофлюранового, катамін/ксилазинового чи кетамінового наркозу у миші надходження прослідників різної величини з ~LCS~ у паренхіму мозку зменшується порівняно зі станом неспання. Більш того, за даними Q. Ma та співавторів *(2019)*, у стані неспання дренаж маркованого флюоресцентним прослідником[7] ліквору у лімфатичні колектори шиї

[1] S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018): "The answer depends partly on what one means by glymphatic circulation. If the meaning is "Convective glymphatic fluxes of CSF and ISF propel the waste products of neuron metabolism into the paravenous space" [136], then the answer is almost certainly no (compare [40, 140], though it should be noted that [54, 137] still argue in favour of the original glymphatic hypothesis). However, if glymphatic circulation is taken to mean only that there is a net inward periarterial flow, a net outward perivenous flow, and some connection between them, then the answer still isn't known with any certainty. The results discussed above [24, 76, 79, 142, 143] provide powerful experimental support for the widely held view that a glymphatic circulation is not needed to explain solute movements over the short distances that are important in the parenchyma. Furthermore the calculations of Asgari et al. [73, 78], Jin et al. [77] and Holter et al. [80] (see also Footnote 8) suggest that flow through the interstitial spaces of grey matter or along the basement membranes of microvessels in the parenchyma is negligible. However, it is not yet clear that the available experimental results exclude the possibility that there is a net flow between the perivascular spaces of arterioles and venules that is large enough to complete a recirculation pathway inwards from CSF via periarterial routes and back to CSF via perivenous routes [9]. If that flow exists it could be important for transport of solutes over the relatively large distances encountered along the perivascular spaces (see e.g. [76]) while still being negligible relative to difusion for transport over the relatively short distances within the parenchyma. Interestingly this scenario was proposed recently by Coles et al. [1] (see also Illif et al. [145]) based on detailed consideration of the evidence available even before publication of the results in [16, 79]."*

[2] S. B. Hladky та M. A. Barrand *(2018): "Perivascular pathways are the principal routes of elimination of sucrose, inulin, and serum albumin. The blood–brain barrier is the principal site of eflux of many solutes including CO_2, O_2, glucose, lactate, K^+, amino acids, many lipid soluble substances, many substrates of the SLC transporters (Sect. 4.2.2) and a few substrates carried across the endothelial cells by transcytosis. Both routes are important for movements of Na^+, Cl^- and water and both will be important in processes like the development and resolution of oedema (not considered in this review). With important exceptions including Na^+, and Cl^-, the available evidence can be summarized with a broad generalization: if there is a transport mechanism for a substance at the blood–brain barrier, then the blood–brain barrier is more important than perivascular pathways for the elimination of that substance*."

[3] Причому, за даними L. Xie та співавторів *(2013),* котрі ми вже згадували раніше, у миші це відбувається завдяки збільшенню об'єму міжклітинного простору мозку чи не на 60 %. Одне з останніх досліджень, виконане у цьому контексті групою під керівництвом M. Nedergaard: L. M. Hablitz та співавтори *(2019)* на тлі кетамін/ксилазинового наркозу, порівняно з іншими варіантами наркотизації *(ізофлюран/дексмедетомідинова [dexmedetomidine], ізофлюранова, пентобарбіталова, α-chloralose, авертинова)* у миші спостерігали найбільший перехід прослідника з ~LCS~ у паренхіму мозку, причому величина надходження позитивно корелювала з часткою δ-активності у спектральній структурі ЕЕГ *(показник "delta power", максимальний на тлі кетамін/ксилазинового знеболення),* негативно — з часткою β-активності у спектральній структурі ЕЕГ *(показник "beta power")* та частотою серцевих скорочень *(максимальні, відповідно, на тлі ізофлюранової й ізофлюранової та авертинової анестезії)*.

[4] Кетамін/ксилазин, ізофлюран, авертин і уретан; посилання на: M. Pizzo та співавт., 2017.

[5] Посилання на: S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014.

[6] Посилання на: C. Gakuba та співавт., 2018.

[7] P40D680 або P40D800; виходячи з даних, наведених у цитованому авторами першоджерелі *(S. T. Proulx та співавт., 2013)*, молекулярна маса прослідника становить 40 кДа, середній молекулярний розмір часток, найімовірніше, не зазначено.

миші суттєво обмежує вхід ~LCS~ у параваскулярний[1] простір[2]; найважливіше, що на тлі загального знеболення *(ізофлюран або кетамін + медетомідин)*, згідно з результатами МРТ й прижиттєвої відеореєстрації, прослідник поширюється у параваскулярний простір лише поверхневих судин мозку[3], одразу після смерті тварини — марковані частки дуже швидко з'являються у параваскулярних просторах гілок кіркових артерій, занурених у паренхіму мозку[4]. Отже, хоча б у миші, за нормальних умов, незалежно від загального стану мозку, лімфатичний дренаж інтенсивно каналізує ~LCS~ й цим самим суттєво обмежує *(якщо не виключає)* надходження рідини з підпавутинного простору у параваскулярний[5].

серце як праля

На думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*[6], досить швидке порівняно з виявленим для інших органів транскраніальне дренування прослідників із паренхіми мозку по середній і зовнішній оболонці великих мозкових артерій у глибокі шийні лімфатичні вузли[7] здійснюється в тому числі завдяки пульсації крові[8], однак, ймовірно, зворотними стосовно пульсових, хвилями[9]. Можливо, вікові чи інші, патологічні зміни стінок артерій обумовлюють слабшання періваскулярного дренажу[10]; приміром, на тлі фокального ішемічного ураження мозку спостерігають суттєве зменшення періваскулярного дренажу закупореними судинами[11], а гіпоперфузія мозку на моделі хвороби Альцгеймера прискорює накопиченням β-амілоїду у судинах м'якої оболони мозку[12]. У цілому схожу роль пульсової активності у промоції суміжсудинного переміщення рідини розглядають і у межах *"глімфатичної"* гіпотези *(J. J. Iliff та співавт., 2013 b)*.

---

[1] Автори стосовно механізму потокового дренування міжклітинної рідини у ~LCS~ згадують обидва шляхи — пара- та періваскулярний, цитуючи праці, котрі свідчать про можливість зворотного переміщення рідини цими шляхами, а також про неспроможність *"глімфатичної"* гіпотези загалом: "*Pathways for a bulk flow of ISF from the brain parenchyma were found to be along peri-(or para-) vascular spaces (PVS) to reach the subarachnoid space (SAS) [13, 24, 53, 57] or along white matter fber tracts to reach the ventricles [13, 46, 48]. However, several reports were published that ran counter to this view and suggested that a fow of CSF could occur from the SAS into the brain [H.L. Borison та співавт., 1980; J.B. Brierley, 1950; F.W. Mott, 1910; M.L. Rennels та співавт., 1985; H.J. Wagner та співавт., 1974]. Of special note, Rennels et al. proposed a rapid CSF microcirculation to the brain with paravascular infux around arteries and efux along veins. Although this concept was not fully accepted at the time [27], this work was recently cited as supporting evidence for a proposed glymphatic system of fow by Ilif et al. [29]. In experimental studies, tracers injected into the cisterna magna in mice were found with 2-photon imaging through a cranial window to enter the PVS around arteries penetrating into the cortex. At later time points tracers were also present in the PVS around veins. It was proposed that an astrocyte-facilitated convective fow existed through the parenchyma with infux along arteries and efux along veins. Interestingly, this system was found to be more active during sleeping or anesthetized conditions compared to awake conditions [54].* ***However, at this time, these studies remain highly controversial and several groups have challenged various aspects of the concept [1, 3, 5, 19, 21, 25, 26, 50, 51].***" *(Q. Ma та співавт., 2019; виділення тексту і розкриття посилань на літературу здійснено нами — В. М.)*.

[2] *"Signifcantly limiting their spread to the paravascular spaces of the brain" (Q. Ma та співавт., 2019)*.

[3] Q. Ma та співавтори *(2019)*: "*However, we were unable to demonstrate any paravascular infux of CSF into the brain during anesthetized in vivo conditions and we have found signifcantly increased clearance of CSF under waking conditions. Therefore, at this point, it is difcult to imagine how an increased brain fushing during sleep via a bulk CSF infux through the glymphatic system could be occurring as originally envisaged.*" Причому авторам вдалося зареєструвати їхнє поширення від параартеріального до паравенозного простору поверхневих судин мозку: "*We have also observed a spread of tracer from the PVS of arteries to the PVS of veins on the brain surface, consistent with the recently published concept of low resistance pathways for CSF fow at this location [6].*"

[4] Q. Ma та співавтори *(2019)*: "*This observation was predicted by the prominent neuroscientist Lewis Weed who wrote in 1914 that "ordinarily, after death, cerebrospinal fuid is aspirated by the brain" [53]. One might expect that the substantial loss of blood pressure that occurs within the brain at death would establish a gradient for fow from the CSF to the brain parenchyma [53]. Thus, quantifcations of tracer that are performed within the PVS or parenchyma of the brain ex vivo are likely overestimates of the levels that are present in vivo. This phenomenon may also account for some of the previous fndings based on ex vivo assessments that have concluded that CSF infux was occurring into the brain within minutes of tracer administration [2, 8, 45, 52].*"

[5] Q. Ma та співавтори *(2019): "In sum,* ***our data support the conclusion that a bulk fow of CSF into the brain along the PVS likely does not occur under physiological conditions*** *and that the rate of outfow of CSF is a major factor determining whether substances within CSF can spread to the brain." (виділено нами — В. М.)*.

[6] З посиланням на ряд першоджерел.

[7] З посиланням на: I. Szentistvanyi та співавт., 1984; R. O. Weller та співавт., 2009 b.

[8] З посиланням на: R. Carare та співавт., 2008.

[9] З посиланням на: D. Schley та співавт., 2006.

[10] З посиланням на: R. O. Weller та співавт., 2009 a.

[11] Посилання на: M. Arbel-Ornath та співавт., 2013. На думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*, це може свідчити про роль у суміжсудинному дренуванні не лише фазного пульсового розтягнення судинної стінки, а й переміщення крові як такого: "*... it was shown that, immediately after a stroke, there is a marked impairment of clearance along occluded vessels compared to the nonoccluded vessels, suggesting that not only pulsations, but also patent blood flow is necessary for perivascular transport*." Це твердження видається нам сумнівним, оскільки обидва явища — пульсові деформації стінки і переміщення крові просвітом судини — спряжені: нижче рівня оклюзії відсутні і гемоперфузія, і фазне пульсове розтягнення.

[12] Посилання на: Y. Okamoto та співавт., 2012.

E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2019)* визнають, що основною проблемою гіпотези пульсової промоції руху рідини суміжсудинними просторами є відсутність засобів односпрямованості; її прагнули пов'язувати з улаштуванням матриксу у межах шляху переміщення рідини[1], однак безрезультатно[2]. Тим не менш, на підставі результатів математичного моделювання *R. Aldea* та співавтори *(2019)* стверджують, що циклічне скорочення гладких міоцитів може виявитися достатньою умовою для формування періваскулярного, інтрамурального потоку рідини.

На думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2019)*, наявність чистого потоку[3] у параваскулярному просторі поверхневих судин мозку на тлі пульсації ~LCS~ ніяк не свідчить про реальність чистого входу[4] рідини цим шляхом у міжклітинний простір мозку; за даними Q. Ma та співавторів *(2019),* у нормі швидкий, опосередкований лімфатичними колекторами шиї дренаж рідини з підпавутинного простору унеможливлює надходження елементів ~LCS~ у паренхіму мозку, що, на думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2019)*, свідчить на користь пертурбативної моделі обміну розчиненими речовинами між внутрішньочерепними рідинними компартментами[5]. Як уже зазначалося раніше, фазово-контрастна МРТ[6] і МРТ у реальному часі[7] верифікують[8] у людини пульсуючий, спряжений із серцевим циклом характер руху ~LCS~; під час систоли у ділянці водогону спостерігають рух ~LCS~ у задньому напрямку зі швидкістю 8 мм/с, під час діастоли — у зворотному напрямку зі швидкістю 5 мм/с, причому напрямок чистого переміщення — каудальний[9]. Важливим наслідком такого характеру руху N. J. Abbott та співавтори *(2018)* вважають перемішування ~LCS~[10], причому спряження систолічного поштовху крові у внутрішньочерепних судинах і поштовху ~LCS~ сприяє дренуванню ліквору[11].

що каже математика

M. M. Faghih та M. K. Sharp *(2018)*, беручи до уваги дві гіпотетичні схеми суміжсудинного потокового руху рідини у головному мозку ссавців — *"глімфатичну"*/параваскулярну[12] і періваскулярну[13], на моделі одновимірного біфуркативного улаштування судинного русла показали, що за відомих з літературних джерел значень гідростатичного тиску на початку та в кінці розглядуваних траєкторій постійне переміщення рідини за жодною зі схем неможливе.

---

[1] З посиланням на: D. Schley та співавт., 2006.

[2] "*However, a fundamental problem with this hypothesis is that oscillations in vascular diameter that result from these pressure fluctuations, require a valve in the paravascular space to generate bulk flow in this compartment. This is analogous to the generation of blood flow by the heart, which requires valves to operate effectively. At present, such valves have not been identified.*"

[3] Англ. — *net flow*.

[4] Англ. — *net influx*.

[5] E. N. T. P. Bakker та співавтори *(2019): "In our opinion, the paravascular flow that is observed at the brain surface could simply be explained by the production of CSF, which leaves the ventricular system along the foramen of Magendie and flows in a rostral direction towards the cribriform plate along the brain surface. Thus, oscillations imposed by the ventilation and heart beat could modulate the flow pattern, but not necessarily drive net flow. Again, net flow at the brain surface does not provide evidence for inflow along paravascular spaces around arteries into the brain. In fact, recent work shows that tracers do not appreciably enter the brain parenchyma after injection into the cisterna magna and rapidly leave the brain via the cribriform plate and other perineural pathways (Ma et al., 2018). However, the oscillations in pressure in the CSF compartment could play a role in the transport of solutes along paravascular spaces of penetrating arteries. Thus, in the case of stagnant, or very low net flow, pressure oscillations could induce mixing in theseparavascular spaces. Theoretical work indicates that such mixing facilitates the efflux of waste from the parenchyma, by accelerating ISF- CSF exchange (Asgari, de Zelicourt, & Kurtcuoglu, 2016)."*

[6] Магнітно-резонансна ангіографія; *https://en.wikipedia.org/wiki/Phase_contrast_magnetic_resonance_imaging.*

[7] *https://en.wikipedia.org/wiki/Real-time_MRI.*

[8] З певними застереженнями технічного характеру — N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: T. Brinker та співавт., 2014.

[9] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на C. Nilsson та співавт., 1992. Згідно з моделлю B. Sweetman та A. A. Linninger *(2011),* на котру посилаються N. J. Abbott та співавтори *(2018),* систолічне розширення торкається передусім магістральних артерій на основі черепа, що обумовлює синхронне вивільнення *(витискання)* ~LCS~ з *(навколостовбурових — В. М.)* цистерн; наступне розширення артеріол паренхіми мозку призводить до збільшення його об'єму і зменшення підпавутинного простору та бічних шлуночків за рахунок виштовхування ~LCS~ у зворотному, каудальному напрямку.

[10] "*... pulsatility would act to mix CSF contents between ventricles and encourage the sink action of CSF (illustrative video can be seen at Wikimedia creative commons; [49].*"

[11] "*Because peak CSF pulse velocity corresponds with the elevated systolic blood pressure during each heart beat, the increased volume and pressure of blood entering the brain tissue and plexuses is thought to cause transient tissue swelling, squeezing the ventricles and subarachnoid space (SAS), mixing and moving the bulk CSF toward drainage sites.*"

[12] З ~LCS~ через *"простори Вірхова – Робіна"* у параартеріальний простір, далі — у паравенозний простір і назад у ~LCS~.

[13] З міжклітинного простору мозку, у товщі базальних мембран артерій — транскраніально у лімфатичні колектори шиї.

За доволі реалістичного моделювання геометрії міжклітинного простору, параартеріального і паравенозного тиску, конвекційно-дифузійного механізму обміну у контексті рівнянь Navier – Stokes, водної проникності астроцитарних ніжок B. J. Jin та співавтори *(2016)* встановили, що: **а)** потоковий механізм кліренсу потребує постійного градієнта тиску між параартеріальним і паравенозним компартментами міжклітинного простору і не залежить від пульсових флуктуацій у параартеріальному просторі; **б)** водна проникність астроцитарних ніжок не чинить значимого впливу на рівень потокового транспорту міжклітинним простором, оскільки опір потоку астроцитарних ніжок набагато вищий, ніж бічних з'єднань між ними; **в)** дифузійний, а не потоковий механізм є адекватним базисом для розрахунку й інтерпретації експериментальних даних щодо переміщення речовин міжклітинним простором мозку. Вердикт — потоковий1 механізм переміщення міжклітинної рідини не має фізіологічної значимості[2].

Результати математичного моделювання рідинного обміну між параваскулярним[3] та міжклітинним компартментами на тлі пульсової активності[4] *(J. Rey, M. Sarntinoranont, 2018)* вповні узгоджуються з описаними раніше уявленнями N. J. Abbott та співавторів *(2018),* а також A. J. Smith та A. S. Verkman *(2018)*: періодична пульсація обумовлює осциляційні рухи рідини у суміжсудинних просторах і у паренхімі мозку з піковою швидкістю 10 мкм/с і 1 нм/с, відповідно, однак без чистої односпрямованості[5]. Пікові показники швидкості демонструють тенденцію до зростання на тлі збільшення амплітуди пульсової хвилі й розміру судини, а також асимптотичні зв'язки з гідравлічною провідністю. Автори підсумовують, що транспорт розчинених речовин через міжклітинний простір кори головного мозку визначається найімовірніше дифузійним, а не потоковим механізмом, з ключовою роллю пов'язаного з судинною пульсацією змішування і розсіяння, тобто пертурбативної дисперсії.

Одна з останніх симуляційних робіт від співавторів *"глімфатичної"* гіпотези *(L. Ray та співавт., 2019)* здійснена для моделі ділянки кори головного мозку миші між умовною артеріолою і венулою[6], за величини об'ємної частки міжклітинного простору 20 %, коефіцієнта його заплутаності[7] для дрібних молекул — 1.6, швидкості транспаренхіматозного руху рідини — 50 мкм/хв показала рівнозначимість потокового[8] і дифузійного механізмів переміщення молекул калібру β-амілоїду і реалістичність обміну ними поміж параваскулярним[9] та міжклітинним компартментами. У підсумковій фразі автори фактично визнають обмеженість, однак патофізіологічну суттєвість потокового механізму переносу розчинених речовин міжклітинним простором[10].

пристрасна морфологічна безпристрасність

Оглянувши наявні дані, можна стверджувати, що уявлення про суміжсудинні механізми дренування міжклітинної рідини мозку отримано не стільки прецизійними морфологічними, скільки комбінованими методами, зокрема, у контексті хронічного експерименту, шляхом прижиттєвої візуалізації переміщення спе-

---

[1] В оригіналі — конвекційний.

[2] B. J. Jin та співавтори *(2016): "The principal and robust conclusions of the model are as follows: (a) significant convective transport requires a sustained pressure difference of several mmHg between the para-arterial and paravenous fluid and is not affected by pulsatile pressure fluctuations; (b) astrocyte endfoot water permeability does not substantially alter the rate of convective transport in ECS as the resistance to flow across endfeet is far greater than in the gaps surrounding them; and (c) diffusion (without convection) in the ECS is adequate to account for experimental transport studies in brain parenchyma. Therefore, our modeling results do not support a physiologically important role for local parenchymal convective flow in solute transport through brain ECS."* Виходячи з інтерпретацій N. J. Abbott та співавторів *(2018),* схожі результати отримано K.E. Holter та співавторами *(2017)* й рядом інших груп.

[3] J. Rey та M. Sarntinoranont *(2018): "The [perivascular spaces] are extracellular spaces* ***formed by cylindrical arrangements of glial cells that surround intracortical arterioles and veins*** *[N. J. Abbott та співавт., 2018]. Rennels et al. [2] and more recently Ilif et al. [4] found that tracers injected into the subarachnoid space (SAS) of animal models were preferentially transported through the PVS of intracortical arteries at rates faster than would" (виділено нами — В. М.).*

[4] J. Rey та M. Sarntinoranont *(2018)*: "*In this study two hydraulic network models were used to predict fuid motion produced by blood vessel pulsations and estimate the contribution made to solute transport in PVS and parenchyma. The efect of varying pulse amplitude and timing, PVS dimensions, and tissue hydraulic conductivity on fuid motion was investigated*."

[5] Йдеться про відсутність *"net flow."*

[6] Діаметр у обох — 30 мкм, відстань між ними — 250 мкм.

[7] Англ. — *tortuosity*.

[8] Згідно з лексикою авторів — конвекційного.

[9] У лексичній матриці авторів — періваскулярним.

[10] "*Simulations of Aβ clearance from the brain, ftted to experimental data, show evidence for bulk fow and its enhancement of clearance rate. Further exploration of bulk fow in the brain interstitium, particularly its driving force, and its relevance to the transport of biologically important molecules is warranted. Even relatively small contributions from interstitial bulk fow may have a signifcant impact on molecular transport over the span of neurodegenerative disease progression*."

ціальних прослідників[1]. Тим не менше, такі засоби не розкривають структурних особливостей середовищ розповсюдження, погано візуалізують процеси у глибині мозку[2] і не дозволяють повністю виокремити судинну мережу мозку у зоні спостереження[3] *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*. Отже дискусія щодо існування функціональних суміжсудинних шляхів із застосуванням фактів, отриманих, з одного боку, *in vivo*, з іншого — *post mortem*, контрпродуктивна, однак класична, оскільки відображає одну із засадничих проблем: співвідношення між морфологією і функцією. Крім того, одним із найважчих питань залишається трансляція отриманих даних на фізіологію людини, що пов'язано з драматичною різницею розмірів мозку і дистанцій переміщення рідин[4], а також із не менш вражаючими відмінностями товщини м'якої мозкової оболони[5] *(Ibid.)*. Хоча, ангіоархітектоніка цієї оболони і кори головного мозку, розміри капілярної і венулярної частин кровоносного русла у людини й інших ссавців значною мірою схожі *(Ibid.)*.

Існують поодинокі дослідження, котрі намагаються візуалізувати традиційними імуногістохімічними методами основні компартменти судинної стінки одразу ж після прижиттєвого поширення прослідника. Так, A. J. Schain та співавтори *(2017)* за допомогою прижиттєвої двофотонної транскраніальної візуалізації у генетично модифікованих мишей з конституційною убіквітарною експресією гена білка зеленої флюоресценції під промотером β-актину, з використанням методу ортогональної реконструкції зображення і додатковою флюоресцентною візуалізацією, описали простір навколо поверхневих кортикальних судин миші, обмежений ендотелієм судинної стінки, м'якою оболоною і паренхімою мозку, який автори за незрозумілих підстав розглядають як параваскулярний. Хоча, враховуючи трикутник меж цього простору, наведений авторами — ендотелій, паренхіма мозку і м'яка оболона[6], до його складу можна без жодних застережень зараховувати й періваскулярний[7]. На моделі мігренозної аури у миші[8] автори виявили швидке, протягом кількох хвилин від початку моделювання, майже повне закриття ідентифікованих просторів при поверхневих і пенетруючих кіркових артеріях і венах, яке протягом наступних 30 хв поступово нівелювалося. Такі трансформації, ймовірно, не пов'язані зі змінами діаметра судин; на тлі закриття ідентифікованих просторів автори відмічали зменшення кліренсу прослідника[9] з паренхіми кори головного мозку.

За даними N. J. Albargothy та співавторів *(2018)*, після введення у велику потиличну цистерну молодих[10] і старечих[11] мишей флюоресцентного β-амілоїду[12] уже через 5 хв на фіксованих зрізах мозку в обох вікових групах його виявляли колокалізованим з α_2-ламініном[13] у піально-гліальній базальній мембрані, тобто

---

[1] Приміром, ключовий метод — епіфлюоресцентна і двофотонна прижиттєва мікроскопія *(epifluorescence and two-photon intravital microscopy)*.

[2] Оскільки судини у цих ділянках, на відміну від поверхневих, орієнтовані радіарно, а не тангенційно; намагання врахувати цю обставину, реконструюючи тривимірне зображення, може суттєво утруднити візуалізацію з притомною часовою точністю: *"In addition, three-dimensional reconstructions of these vessels may make real-time imaging with adequate temporal resolution difficult." (B. Engelhardt та співавт., 2017)*.

[3] За словами B. Engelhardt та співавторів *(2017)*, при установці системи відеореєстрації у багатьох випадках ТМО, павутинну і тим більше м'яку мозкову оболону залишають інтактними, так що судинне русло цих структур і відмінності трансбар'єрної перфузії у них маркерів може внести суттєву похибку у картину, котру інтерпретують як притаманну паренхімі мозку.

[4] B. Engelhardt та співавтори *(2017)*: *"... so that any trafficking of immune cells from the choroid plexus, for example, to the surface of the cerebral cortex, as described in the mouse, might be less feasible in humans."*

[5] Обидва фактори, напевно, суттєво зменшують ймовірність розвитку запальних процесів у паренхімі мозку людини порівняно з мозком гризунів *(B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на: O. W. Howell та співавт., 2015)*.

[6] *"To verify that our identification of the PVS is consistent with previous studies (Iliff et al, 2012, 2013, 2014), we took images using GFAP-cre/mTmG mice (n = 3), where astrocytes and neurons are green, all other cellular tissue is red, and fluid-filled spaces lack fluorescence (Fig. 2a), which show that our imaged PVS is bordered by* ***parenchyma, endothelium, and pia.****" (виділено нами — В. М.)*.

[7] Тим не менш, у цитованому відривку статті сказано, що червоним барвником *(red tomato)* візуалізовано саме не ендотелій, а *"інші клітиновмісні тканини" ("other cellular tissue");* у підписі до *Fig. 2* на транскраніальній флюоресцентограмі у тварин з генотипом GFAP-cre/mTmG червоним барвником ідентифіковано флюоресценцію білка tdTomato *(https://www.fpbase.org/protein/tdtomato/; лінія генетично модифікованих мишей, використана у цій частині дослідження: GFAP-cre×mTmG (Jax 12886, RRID:IMSR_JAX: 012886, and Jax 7676, RRID:IMSR_JAX:007676)* — характерну для будь-яких клітин організму, окрім астроцитів і більшості нейронів. Чому за таких умов автори вважають, що ідентифікували серед *"інших тканин"* саме ендотеліальну, а не ендотеліальний і гладком'язовий компоненти судинної стінки, невідомо: *"In this mouse the parenchyma is green, including astrocytic endfeet; the rest of the tissue is red ... The PVS is bordered by the parenchyma (green), blood vessel endothelium, and pial membrane (red; representative of n = 3 mice)*." Так чи інакше, мала товщина частини судинної стінки, ідентифікованої авторами як *"ендотеліальна"*, дійсно спонукає вважати відсутність повноцінної візуалізації у цій роботі шару гладких міоцитів.

[8] Англ. — *cortical spreading depression*, *CSD*.

[9] 1 мкл розчину *FITC-conjugated 3 kDa dextran (Thermo Fisher Scientific; 2 мг/мл)* вводили у кору головного мозку, 4 мм ростральніше від трепанаційного вікна з фіксованою камерою.

[10] 6–10 тиж — у резюме статті вік тварин цієї групи помилково подано у місяцях.

[11] 24–30 міс.

[12] 2 мкл 100 мкМ розчину.

[13] А також з колагеном IV-го типу — *Fig. 1 c*, молоді тварини.

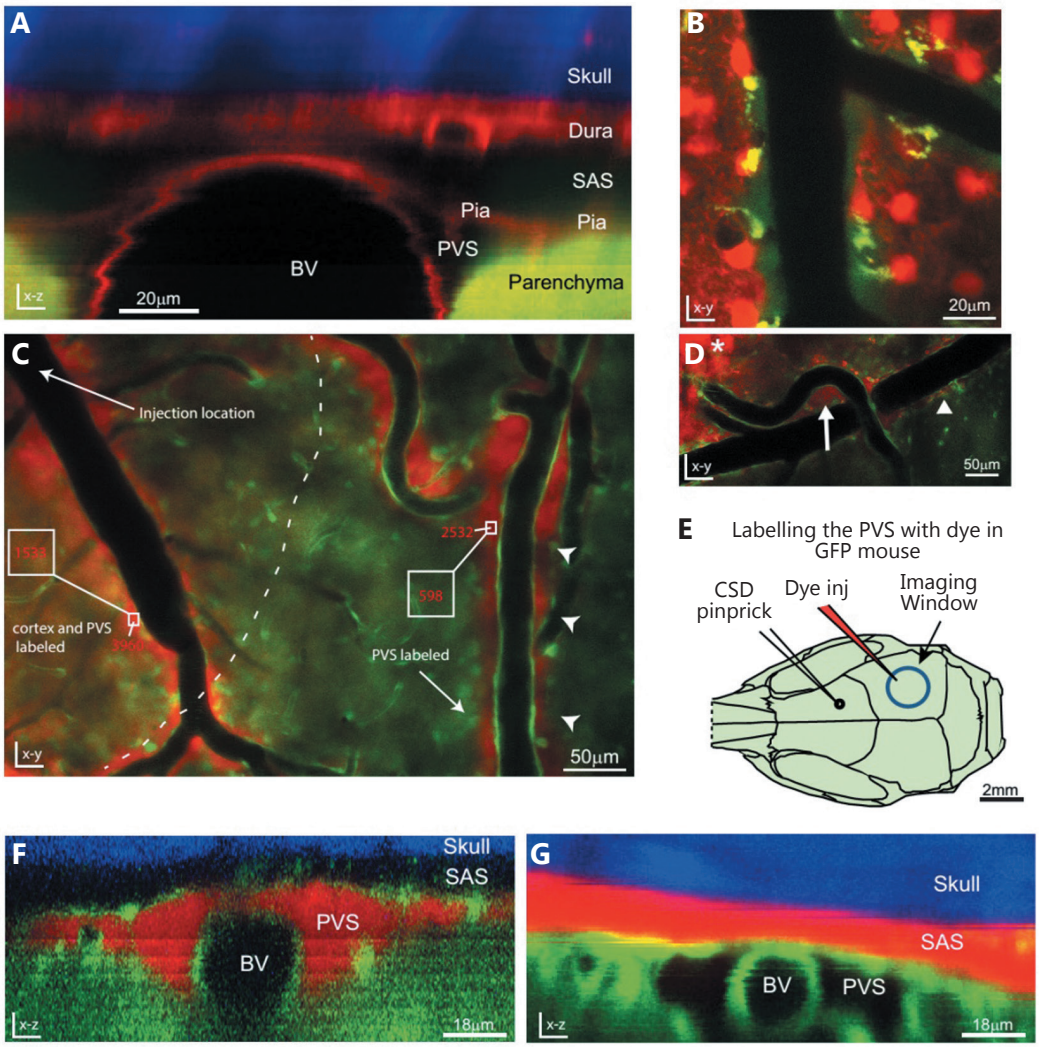


Рис. 163. Простір, котрий A. J. Schain та співавтори *(2017)* називають параваскулярним *(PVS — 'paravascular space')*, у сенсі *"ґлімфатичним"*, хоча за всіма ознаками він повинен включати і періваскулярний інтрамуральний шлях. Інші умовні позначення *(мовою оригіналу)*: BV — blood vessel lumen, CSD — cortical spreading depression, GFP — green fluorescent protein, SAS — subarachnoid space, inj — injection

у зовнішній частині стінки кіркових артерій[1]. Через 30 хв в обох вікових групах β-амілоїд колокалізувався з колагеном IV-го типу у товщі базальних мембран гладких міоцитів кіркових артерій[2]. Автори не виявили дренування прослідника вздовж венозних стінок; максимальну глибину проникнення прослідника у речовину мозку від його поверхні спостерігали[3] у ділянці мосту і базальних ядер[4]. У підсумку автори вважають, що прослідник потрапляє з ~LCS~ у суміжсудинні простори мозкових судин через піально-гліальну базаль-

[1] Тобто, одразу медіальніше параваскулярного шляху — шляху між *glia limitans* і залишками піальної оболони та її базальної мембрани; періваскулярний шлях у статті позначено як *"інтрамуральний періартеріальний" ("intramural peri-arterial drainage")*. Фактично, цим самим автори демонструють потрапляння речовин з ~LCS~ у мозок не класичним *"ґлімфатичним"* шляхом, а по базальній мембрані — медіальній стінці *"ґлімфатичного"* шляху. Наскільки ми зрозуміли, *"ґлімфатичний"* шлях автори позначають *"періваскулярним"* шляхом навколо кортикальних артерій і наполягають на його відсутності, натомість розповсюдження прослідника пов'язують виключно з базальною мембраною, котра формує у *"класичній схемі"* медіальну стінку *"ґлімфатичного"* шляху.

[2] Тобто у періваскулярному шляху, який автори називають інтрамуральним періартеріальним.

[3] Загалом дослідили 11 різних ділянок мозку.

[4] Хвостатого ядра і лушпини.

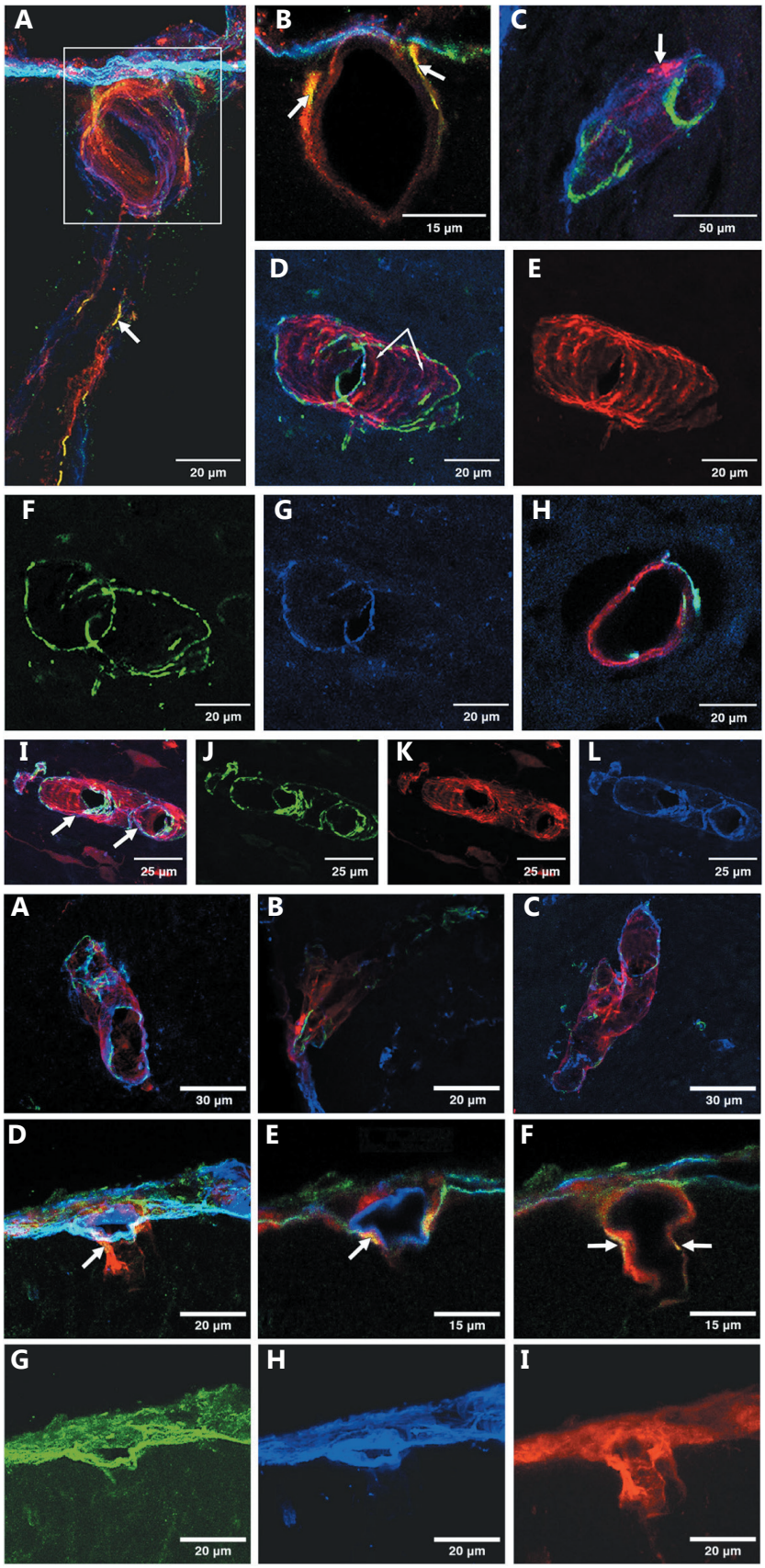


Рис. 164. Суміжсудинні шляхи переміщення міченого β-амілоїду після його введення у велику потиличну цистерну миші, згідноз працею N. J. Albargothy та співавт. *(2018).* β-амілоїд візуалізовано червоним, колаген IV-го типу — синім, актин гладких міоцитів — зеленим (**A–C**); α_2-ламінін — зеленим (**D, E, F, G**). Базальна мембрана гладких міоцитів *(основа інтрамурального шляху)* візуалізована за експресією колагену IV-го типу, піально-гліальна базальна мембрана — за експресією α2-ламініну, гладкі міоцити — за експресією актину

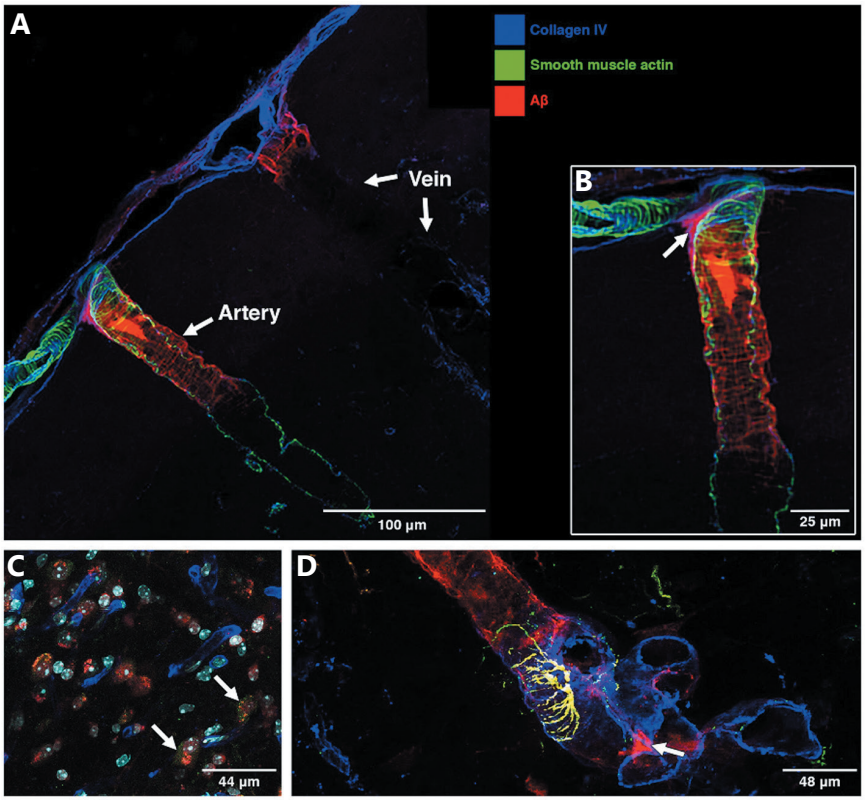


Рис. 165. Суміжсудинні шляхи переміщення міченого β-амілоїду після його введення у велику потиличну цистерну миші, згідноз працею N. J. Albargothy та співавторів *(2018)*. Зображення **C**: β-амілоїд візуалізовано червоним кольором, зеленим *(якщо його можливо розгледіти)* — маркер макрофагів CD163, синім — ймовірно, колаген IV-го типу. Зображення **D** — найімовірніше, β-амілоїд візуалізовано червоним кольором, астроцитарний маркер GFAP — зеленим, колаген IV-го типу — синім

ну мембрану і дренується інтрамуральним/періваскулярним шляхом, що відповідає картині накопичення β-амілоїду при формуванні амілоїдної ангіопатії на тлі хвороби Альцгеймера.

Наведемо також результати F. Wei та співавторів *(2017)*. У їхньому дослідженні прослідник, уведений інтратекально живій миші[1], виявляли через 10 хв поверхнево, поблизу м'якої оболони, через 70 хв — у всій товщі спинного мозку, особливо у сірій речовині, причому періваскулярно. Така дисемінація суттєво залежала від активності аквапорину-4[2]. Попри це, незважаючи на прагнення інтерпретувати власні результати з позиції *"глімфатичної"* гіпотези, її залучення у цитованій праці фактично парадигмальне.

Загалом, наведених даних надто мало для вдалого поєднання уявлень, сформованих традиційними морфологічними і, з іншого боку, прижиттєвими динамічними спостереженнями за структурою і функцією суміжсудинних просторів мозку. І часто морфологія рухається у фарватерах, прокладених витаючими ідеями.

якщо мозок не прати

Основна патофізіологічна реляція *"глімфатичної"* гіпотези добре відома. Йдеться про порушення потокового механізму очищення речовини мозку від β-амілоїду як суттєвий фактор патогенезу хвороби Альцгеймера[3]. На даний час уявлення стосовно ролі суміжсудинних шляхів у формуванні мозкової патології значно розширились; до переліку захворювань, у патогенезі яких ключову роль може відігравати пору-

[1] Введення флюоресцентно маркованого кадаверину *(https://en.wikipedia.org/wiki/Cadaverine)* інтратекально живим мишам, згодом виконували імуногістохімічне дослідження префіксованих зрізів шийного відділу спинного мозку *post mortem*.

[2] *"A selective aquaporin 4 (AQP4) antagonist, 2-(nicotinamide)-1,3,4-thiadiazole (Sigma: SML0136, TGN-020) was used in the present study. TGN-020 (dissolved in 0.1 ml normal saline) was intraperitoneally injected at 200 mg/kg as reported [18–20]."*

[3] J. J. Iliff та співавт., 2012; A. Louveau та співавт., 2017; B. L. Sun та співавт., 2017; L. Ray та співавт., 2019.

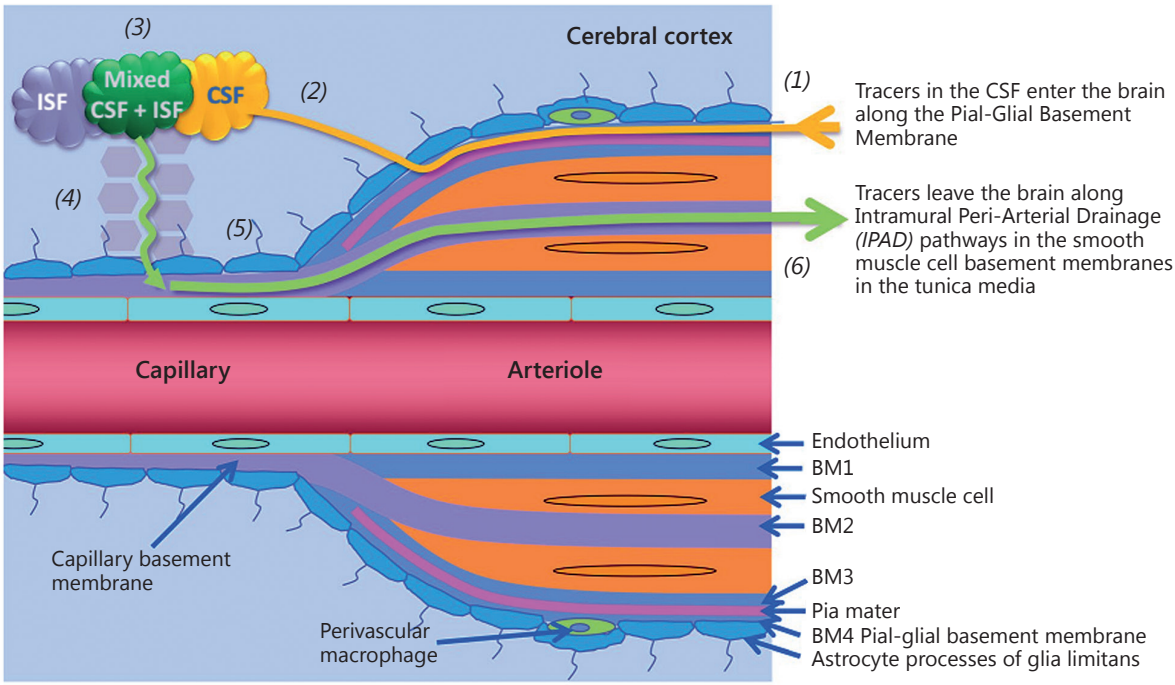


Рис. 166. Суміжсудинні шляхи переміщення міченого β-амілоїду після його введення у велику потиличну цистерну миші, згідноз працею N. J. Albargothy та співавторів *(2018)*. Схематична інтерпретація отриманих отриманих імуногістохімічних даних. Умовні позначення (мовою оригіналу): BM — basement membrane[1], ISF — interstitial fluid, CSF — cerebrospinal fluid

[1] Витримки з підрисункового підпису з нашими синтаксичними змінами: *BM1 — endothelial basement membrane; BM2 — smooth muscle cell basement membrane identifed in this study by the presence of collagen IV; BM3 — basement membrane between pia mater (pink) and smooth muscle cell; BM4 — pia-glial basement membrane between the pia mater and the astrocytes of the glia limitans.*

шення дренажної функції мозку, відносять розсіяний склероз[1], хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона[2], інфаркт мозку і субарахноїдальний крововилив[3], гідроцефалію, так звану лімфостатичну енцефалопатію[4], черепно-мозкову травму, нейроектодермальні пухлини головного мозку[5] і мігрень[6] *(оглянуто B. L. Sun та співавт., 2017)*. Давно відомо, що накопичення патологічних білкових агрегатів у міжклітинному просторі мозку лежить в основі розвою різноманітних дементивних розладів — хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хореї Гантінгтона, хвороби Крейцфельдта – Якоба[7], можливо, скроневої форми епілепсії і хронічної

[1] І його експериментальну модель — алергічний енцефаломієліт.

[2] На тлі цієї патології, як відомо, відзначають тривале накопичення агрегованого α-синуклеїну у вигляді тілець Леві у нейронах головного мозку і їхню загибель *(https://en.wikipedia.org/wiki/Pathophysiology_of_Parkinson%27s_disease#Protein_aggregation). Перев'язка приносних судин глибоких шийних лімфатичних вузлів на генетичній моделі хвороби Паркінсона у 18-тижневої миші ("A53T mice were constructed by Nanjing University [18]. ... The α-syn cDNA content of homozygous A53T mice was more than 2-fold higher than that in the controls as determined by quantitative PCR.")* через 6 тиж. призводить до збільшення періваскулярного *(за термінологією авторів)* накопичення агрегованих форм α-синуклеїну, порушення експресії аквапорину-4 у чорній речовині, активації гліальної фракції, у тому числі мікроглії, а також до суттєвішого зменшення кількості тирозингідроксилазапозитивних (дофамінергічних) нейронів чорної речовини і вираженішого рухового дефіциту *(W. Zou та співавт., 2019)*.

[3] B.-L. Sun та співавтори *(2017)* наводять цікаву клініко-патофізіологічну пропозицію у хірургії ішемічного ураження мозку: "*6.1. Reperfusion of the blocked brain lymphatic system by thrombolytic therapy in stroke*."

[4] Експериментальний розлад.

[5] Йдеться про астроцитому і *"злоякісну гліому" — "malignant glioma"*.

[6] Див. далі.

[7] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: M. Costanzo та співавт., 2013; P. Borghammer, 2017.

посттравматичної енцефалопатії[1] *(оглянуто N. J. Abbott та співавт., 2018)*. Однак роль і місце васкулопатії при зазначених станах потребує подальшого ретельного з'ясування[2]; ряд МРТ-досліджень свідчать про збільшення[3] просторів навколо мозкових судин суттєвого калібру на тлі черепно-мозкової травми[4], ішемічного інсульту[5] чи мукополісахаридозів[6] *(Ibid.)*.

Насправді, ситуація з *"дренажною"* концепцією патогенезу хронічної мозкової патології складніша. Відомо, що вікові зміни, як і патологічні процеси на тлі хвороби Альцгеймера, торкаються геометрії міжклітинного простору[7] мозку, і цим самим, на думку E. N. T. P. Bakker та співавторів *(2016)*, можуть сприяти зменшенню дифузії й накопиченню патологічних решток[8]. Зміни гемоперфузії і параметрів судинної пульсації у мозковій речовині, котрі у рамках *"ґлімфатичної"* гіпотези розглядають під кутом зору *"дренажного"* механізму патогенезу хронічної мозкової патології[9], мають також ряд інших, не менш цікавих патофізіологічних інтерпретацій, детально розглянутих нами в одній із наступних глав. Нарешті, зазначимо, що, користуючись доволі ретельною імуногістохімічною методологією[10], у межах парадигми суттєвої ролі лімфеми ТМО у кліренсі β-амілоїду[11] J. R. Goodman та співавтори *(2018)* отримали несподіваний результат: попри наявність у ТМО пацієнтів із хворобою Альцгеймера лімфатичних судин, накопичення β-амілоїду навколо них не спостерігається[12]...

імунодогматизм

Незважаючи на радикальні твердження деяких авторів[14] *(суттєво пом'якшені, щоправда, у деяких інших публікаціях*[15]*)*, стосовно нівелювання *"догми"* про імунологічну привілейованість ЦНС у зв'язку з існуванням дренажної лімфеми ТМО[16], на даний час можна стверджувати лише про існування певного винятко-

---

[1] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на V. Puvenna та співавт., 2016.

[2] Йдеться про класичне *"філософське питання"*: первинною є патологія судинної стінки, котра спричиняє накопичення у ній патологічного білка чи, навпаки, первинним слід вважати проникнення патологічного білка, котре обумовлює розлад суміжсудинного дренажу.

[3] До можливості візуалізації.

[4] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на M. Inglese та співавт., 2005.

[5] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на F. N. Doubal та співавт., 2010.

[6] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на: Y. Matsubara та співавт., 2017; D. I. Zafeiriou та співавт., 2013.

[7] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на: T. Mueggler та співавт., 2004; M. Meyer-Luehmann та співавт., 2003.

[8] У тому числі β-амілоїдного білка.

[9] Див., приміром, N. A. Jessen та співавт., 2015, а також A. Louveau та співавт., 2017. A. Louveau та співавтори *(2017)*: "*... drainage is impaired when vascular pulsations are reduced*[45] *or abolished*[39] *or when arteries are denervated. The observations regarding drainage impairment suggest that the motivating force for the intramural perivascular ISF drainage may be related to arterial pulsations that are impaired when arteries stiffen with age and arteriosclerosis. Although this hypothesis is still being tested, mathematical modeling supports a mechanism involving valve-like action in vessel walls.*"; "*In addition to impaired perivascular intramural drainage, binding of Ab to basement membrane proteins such as laminin*[59] *may contribute to its accumulation in the vascular wall over time. The presence of Ab in the walls of arteries in humans ceases at the base of the skull, adjacent to cervical lymph nodes*[60,61]*, as does that of radioactive tracers injected into the rat brain. These observations support the hypothesis that ISF and solutes drain directly from the brain parenchyma by intramural perivascular pathways to cervical lymph nodes in humans and in rodents*."

[10] Співвиявлення 2 маркерів лімфатичних судин — *podoplanin* та LYVE1, на тлі експресії панендотеліального маркера CD31.

[11] Приміром, S. Da Mesquita та співавтори *(2018 b)* виявили, що імплантація гідрогелю, наповненого людським VEGF-C, на поверхню черепа у місці його штучного стоншення *["... the skull was thinned at the junction of all sinuses and above the transverse sinus. The shear-thinning properties of the polymers allowed the extrusion of 100 µl of each hydrogel solution from the syringe into the thinned skull surface"; ext. data fig. 7]* у старіючих мишей збільшує дренування макромолекул з ~LCS~ через лімфему ТМО, покращує перфузію мозку кров'ю, збільшує здатність до запам'ятовування і навчання тварин; порушення лімфатичного дренажу ТМО на лінійній генетичній моделі хвороби Альцгеймера *(миші; інтратекальне введення фотодинамічного токсину visudyne [verteporfin], преферентного щодо лімфатичних ендотеліоцитів)* супроводжується появою *(fig. 3 b, k)* відкладень β-амілоїду у товщі ТМО та збільшенням площі гіпокампа, охопленої β-амілоїдними бляшками і збільшенням їх кількості у гіпокампі *(fig. 3 e, f, g)*, а також суттєвими змінами експресії різноманітних генів у гіпокампі, порушенням його функції.

[12] "*Aβ is not deposited in or around meningeal lymphatic vessels associated with dural sinuses. Our findings demonstrate that while the meningeal lymphatic vasculature may serve as an efflux route for Aβ from the brain and cerebrospinal fluid, Aβ does not deposit in the walls of meningeal lymphatic vessels in the setting of AD*."

[14] A. Louveau та співавтори *(2015 b)*: *"The presence of a functional and* ***classical lymphatic system in the central nervous system suggests that current dogmas regarding brain tolerance and the immune privilege of the brain should be revisited.****"* Виділений нами пасаж цілком заслужено отримав швидку хлистку відповідь: *"The most recent studies (Aspelund et al. 2015; Louveau et al. 2015) did not confute the dogma that lymphatics in the central nervous system (CNS) do not exist.* ***In fact, dura mater is not a component of the neuraxis but covers, along with the other meningeal layers, both the brain and the spinal cord****" (F. Bucchieri та співавт., 2015).* На зазначений приклад кричущого анатомічного *lapsus linguae* A. Louveau та співавторів *(2015 b)* й ряду інших авторів продовжують звертати увагу коментатори: *"Following Mascagni's data, Aspelung et al. [21] and Louveau et al. [22] showed the lymphatic vessels lining the dural sinuses in the subarachnoid space but not in the brain tissues.* ***In this aspect, it seems wrong to use the term "cerebral or brain lymphatics", as used in many related publications [7,20,22,28,63] because lymphatic system in the brain parenchyma is not identified yet****" (O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавт., 2018; виділено нами — В. М.).* V. L. Heemstra *(2016)*, коментуючи заяви фахівців остеопатичної медицини про непересічний характер роботи A. Louveau та співавторів *(2015 b)*, заявляє наступне: *"Louveau et al*[2] ***have simply added*** *(виділено нами — В. М.) to evidence cited in the 38th edition of Gray's Anatomy: "Although the evidence from tracer studies is scarce in man, there are anatomical pathways in the human central nervous system which correspond to the lymphatic drainage pathways of the brain identified in experimental animals."*[3(p1202)] *Also, citing Szentistványi et al*[4]*, "Physiological studies emphasize that the extracellular space of the brain is in continuity with the CSF [cerebral spinal fluid] such that substances entering the extracellular spaces of the brain may drain*

either into ventricular CSF or along the perivascular and, ultimately, lymphatic drainage pathways."[3(p1222)]. Although the findings by Louveau et al[2], are important, they should be properly positioned in basic anatomy rather than be considered a validation of osteopathic principles and practice." Інші приклади радикальних висловлювань. N. Negi та B. K. Das *(2018):* назва статті — *"CNS: Not an immunoprivilaged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ",* із резюме: *"The cardinal dogma of central nervous system (CNS) immunology believed brain is an immune privileged site, but scientific evidences gathered so far have overturned this notion proving that CNS is no longer an immune privileged site, but rather an actively regulated site of immune surveillance."* S. Da Mesquita та співавтори *(2018 a)* у програмній оглядовій роботі, опублікованій у журналі Neuron, автори дозволяють собі наступні вирази: *"This odyssey (вивчення лімфатичного апарату ТМО — В. М.) serves as a good example of the rejection of new paradigms by the contemporary community simply because they do not fit* ***the prevailing dogma — which, in the present case, was based on the universally held conception of the CNS as an "immune-privileged" organ*** *having no direct communication or interaction with the immune system, at least under healthy conditions. Parenthetically, this begs an intriguing question: how many other rejected discoveries are awaiting "rebirth"?" (місце, де автори стверджують про догматичний характер уявлень щодо імунологічної привілейованості мозку, виділено нами. — В. М.).*

[15] Йдеться про наступні праці: A. Louveau та співавт., 2015 a; D. Raper та співавт., 2016; A. Louveau та співавт., 2017. Еволюція інтерпретації власних результатів у контексті проблеми імунологічної привілейованості мала наступний вигляд. A. Louveau та співавтори *(2015 a): "As the immune system is involved in both the normal function of the brain and in neurological diseases and disorders, there is a continued need to understand the basic tenets of immune privilege, as it is still clear that the CNS remains immunologically unique." Через рік конструктивний підхід авторів у цьому питанні став очевиднішим: "Further studies on the development and plasticity of the meningeal lymphatic vasculature will be necessary to appreciate the function of these vessels in the drainage of macromolecules and cells from the CNS and understand their role in the immune privilege of the brain." (D. Raper ma співавт., 2016).* Стосовно самої концепції імунної привілейованості, сформованої на основі результатів досліджень P. B. Medawar *(1946) [Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the relationship between the antigens of blood and skin. Br J Exp Pathol. 1946;27:15–24],* A. Louveau та співавтори *(2017)* зазначають: *"Unlike similar grafts in the periphery, skin allografts implanted into the brain parenchyma elicit a delayed graft rejection (71). Less well known — though not less interesting — is that if an immune response toward allograft antigens has already been established in the periphery prior to grafting into brain parenchyma, the brain's immune response to the allograft will be similar to the peripheral organs' response (71). That finding suggests that although antigens within the brain do not prime an immune response, they can maintain and potentiate it.* ***CNS immune privilege was attributed, in part, to a lack of lymphatic drainage from the CNS, with consequent failure to allow antigen presentation on professional antigen-presenting cells (such as dendritic cells).*** *Interestingly, a regular immune response could be elicited when the allograft was implanted close to the ventricles or within the SAS, suggesting that compared with other brain areas, the meningeal spaces are more in touch with peripheral immunity (72, 73)."* У цій же праці автори визнають особливий імунний статус окремих внутрішньочерепних компартментів *["The brain's parenchymal and CSF/meningeal compartments possess different properties that confer on each a unique immune status."]* і різну проникну здатність дренувальних систем *["Tracing studies have revealed marked differences between the draining properties of the meningeal and parenchymal compartments (Fig. 2C). Macromolecules and tracers injected into the SAS rapidly reach the cervical lymph nodes, suggesting that CSF constituents can easily drain outside the CNS and thus potentially elicit an immune response. The different routes potentially implicated in such drainage were described earlier (see "Dural lymphatic vessels in ISF and CSF clearance" above). Similarly to tracers, injection of immune cells into the SAS results in their accumulation in the CNS-draining but not in non-brain-draining lymph nodes (79). Tracers injected into the brain parenchyma itself also drain into the cervical lymph nodes (26, 59). As discussed above, this connection is primarily due to the glymphatic system that connects ISF and CSF (15). In both rodent and primate models of multiple sclerosis, for example, brain antigens were increased in the cervical lymph nodes (80, 81)."],* зокрема неможливість дренажу ґлімфатичним шляхом імуноцитів *["While some studies have followed injections of T-cells, monocytes, or dendritic cells from the brain parenchyma to their ultimate drainage into the cervical lymph nodes, others have failed to document any such drainage after intracerebral injection (79, 86–89). Furthermore, the perivascular pathway is likely incapable of allowing the passage of immune cells (48), raising the possibility that at least some of the observed drainage might be due to postinjection leakage into the CSF/meningeal compartment."]* і відсутність фізіологічної рециркуляції імуноцитів між лімфатичними вузлами і паренхімою мозку *["Thus, recirculation of infiltrating immune cells from the brain parenchyma might not occur under physiological (or even pathological) conditions."].* Однак, продовжують автори, різні внутрішньочерепні компартменти можуть комунікувати *["While the brain and the meninges have distinctive drainage properties, they are not isolated from one another and can indeed communicate. Intermixing between the ISF and the CSF (as described in previous sections) reflects their direct contact. ... Taken together, the evidence indicates that the brain and meningeal compartments are not isolated from one another and that macromolecules and antigens from the brain parenchyma can access the CSF and then drain into the cervical lymph nodes via the meningeal lymphatic vasculatures (and possibly additional routes)"],* що обумовлює імунну реакцію *(хоча й повільну) на появу чужорідних антигеніву паренхімі мозку ["... expression of a foreign antigen on oligodendrocytes induces T-cell response in the draining lymph nodes (97). These findings demonstrate that brain antigens can drain into cervical lymph nodes and generate an immune response there. Such a response might devel op more slowly, require a larger amount of antigen release, or need a secondary signal (like danger- or pathogen-associated molecular patterns [DAMPs or PAMPs]) to be drained alongside the antigens to be generated. These limitations may explain why allografts in the brain parenchyma survive longer. ... Another scenario envisages the possible existence of mechanisms within the CNS to ensure that immune responses to CNS-draining antigens are limited, or at least tightly regulated, via established peripheral tolerance."].* Автори погоджуються з думкою, що імунологічна привілейованість мозку підтримується особливостями дренування рідини із порожнини черепа *["It could be argued that the unique nature of lymphatic drainage from the CNS is indeed what drives the phenomenon of immune privilege. Lymphatic ECs are reportedly able to shape the immune response (98–100). Although most evidence comes from lymph node-resident lymphatic ECs, meningeal lymphatic ECs might have unique properties that induce and control immune tolerance; if so, the specific mechanism through which tolerance to CNS antigens is established might implicate the meningeal lymphatic vessels. The existence of these vessels, therefore, does not question the immune privilege but rather mechanistically underlies it."]* або особливостями імунної функції шийних лімфатичних вузлів *["In an alternative scenario, it is possible that cervical lymph nodes possess unique properties that modulate the immune response to CNS-drained antigens. As recently demonstrated, strategic placement of macrophages and dendritic cells in lymph node capsules positions them as major players in orchestrating the proper activation of T and B-cells in the lymph nodes (103). It might be hypothesized that CNS-draining lymph nodes are capable of tolerizing or tuning down an immune response"].* Більш того, автори визнають, що існування лімфеми ТМО не нівелює концепцію імунологічної привілейованості мозку, однак спростовує лише твердження, що такий імунний статус ЦНС обумовлений відсутністю лімфатичного дренування рідини, і ставить питання про дійсні механізми імунологічної привілейованості: *"the discovery of meningeal lymphatic vessels does not question the mere presence of CNS immune privilege (or what would be more precisely termed "immune uniqueness"). This discovery certainly challenges the dogma that CNS immune privilege is in part due to the absence of CNS lymphatic drainage. Based on lessons mostly learned from tumor immunology (99, 100), meningeal lymphatic vessels may, in fact, provide a plausible mechanistic explanation for how CNS tolerance is established. Understanding how meningeal lymphatic vessels contribute to a unique immune status toward CNS-derived antigens demands intensive further investigation*."

[16] B. Engelhardt та співавтори *(2017): "Studies based on modern in vivo imaging technologies have contributed to the call to abandon the "historic view" or revisit the "dogmas" regarding the immune-privileged status of the CNS[13, 14]. Findings supporting this movement include the rediscovery of an exchange system between CSF and interstitial fluid (ISF), termed the glymphatic system[15], that suggests a means for efficient clearance of soluble compounds from the CNS parenchyma into the CSF[16]. Similarly, rediscovery of lymphatic vessels in the dura mater, which were first described in the 18th century[17], prompted suggestions that some ISF may be able to drain to lymphoid tissues via subarachnoid CSF[14, 18]."* Цікавою є оцінка виявленої A. Louveau та співавторами *(2015)* міграції Т-клітин із пазухи в ідентифіковані ними лімфатичні судини ТМО миші, надана F. Bucchieri та співавторами *(2015): "Dural lymphatics, when present, can take part in the absorption of cerebrospinal fluid (CSF), produced by the choroid plexus, a dedicated region of the CNS cavities ("ventricles") covered by ependymal cells, which lack the BBB, and the formation of a transudate is a prerequisite for formation of this fluid. Lymphatic cells may migrate through the ependymal cell layer to the CSF, in turn reaching the dural lymphatics."* Важливо, що A. Louveau та співавтори *(2015 b)* стверджують про міграцію імунних клітин саме з пазух, а не з лікворного простору: "*~24 % of all sinusal T cells and ~12 % of all sinusal MHCII*$^{+}$."

вого режиму взаємодії між імунною системою та речовиною мозку[1], тим більше у випадку людини[2]. У цьому контексті B. Engelhardt та співавтори *(2016, 2017)* відзначають протиріччя між концепцією імунологічної привілейованості мозку й *"ґлімфатичною"* гіпотезою, оскільки її функція, як вважають, реалізується шляхом каналізування решток у підпавутинний простір та у лімфатичні вузли шиї[3]. B. Engelhardt та співавтори *(2017)* вважають, що режим взаємодії імунної системи з ~LCS~ не тотожний співвідношенням з речовиною мозку[4]. За словами авторів, мозок оточений істотними гістогематичними бар'єрами. Так, ТМО людини доволі товста[5], містить щільну фіброзну тканину, артерії, вени і лімфатичні судини ТМО добре сепаровані від ЦНС, капіляри ТМО фенестровані й не містять гематоенцефалічного бар'єра. Павутинна оболона[6] є основним елементом гематоліквoрного бар'єра, непроникна для рідин, містить одношаровий епітелій, клітини якого з'єднані щільними контактами і експресують молекулярні переносники[7]. Одношаровий епітелій м'якої мозкової оболони проникний для розчинів та імуноцитів, але не для еритроцитів, вкриває не лише поверхню мозку, а й судини підпавутинного простору, відокремлюючи його від навколосудинних компартментів мозку. Границя речовини мозку сформована межовою глією — *glia limitans*, яка являє собою сукупність астроцитарних ніжок, адгезованих до базальної мембрани, розташованої зовнішніше; між цією базальною мембраною і шаром ендотеліоцитів м'якої оболони вирізняють *"субпіальний"* простір непостійної товщини, заповнений у тому числі волокнистими елементами міжклітинного матриксу. Загалом, за такої структури бар'єр між речовиною мозку і підпавутинним простором проникний в основному для низькомолекулярних речовин. Потрапляння Т-лімфоцитів у паренхіму мозку через гематоенцефалічний бар'єр суттєво обмежене[8]; проникність гематоліквoрного бар'єра судинних сплетень для лімфоцитів, ймовірно, суттєвіша[9], однак повинна істотно

[1] B. Engelhardt та співавтори *(2017): "The CNS parenchyma is characterized by its paucity of adaptive and innate immune responses compared with those of peripheral tissues.* ***Thus, there is no need to revisit the concept of CNS immune privilege in its original experimental definition****[1]. The CNS does, however, harbor efferent and afferent connections to the immune system, which prompts a reassessm ent of the precise mechanisms underlying the immune privilege of the CNS. ... The brain barriers ... provide an anatomical basis for CNS immune surveillance in the CSF-filled ventricular space and SAS without the risk of disturbing homeostasis in the CNS parenchyma that is entirely surrounded by the glia limitans. Adaptive immune cells carry out immune surveillance of the CNS (addressed by Klein et al. 98 in their Review in this issue). Their entry into the CNS is tightly controlled by the BBB and* ***is restricted to specific subsets of T and B cells. Under physiological conditions, their dissemination in the CNS is limited to the CSF-filled ventricular spaces and SAS, which drain to deep cervical lymph nodes. At the same time, the CNS parenchyma that harbors the CNS neurons requires tissue homeostasis. It is completely devoid of adaptive immune cells, which are prevented from reaching this part of the CNS by the glia limitans that provides a tissue barrier around the entire CNS parenchyma. Lymphatic drainage of ISF from the CNS parenchyma along basement membranes in the walls of cerebral capillaries and arteries lacks the capacity for the trafficking of APCs, and is thus distinct from the drainage of CSF. It needs to be emphasized that the dural lymphatics recently shown to drain CSF into deep cervical lymph nodes have no direct connection with the CNS parenchyma and are separated from the CNS parenchyma by two tissue barriers, namely, the glia limitans and the arachnoid BCSFB.****" (виділено нами. — В. М.).* Причому вдосконалення методів прижиттєвої візуалізації, на думку авторів, дозволить глибше зрозуміти і з'ясувати механізми імунологічної привілейованості мозку: *"Although seeing is believing, the intrinsic dilemma in applying these technologies is that they may neglect the components that are not visible to the eye. Although second-harmonic signals allow for the visualization of collagen and barriers outside of the CNS parenchyma, more sophisticated animal models that allow the specific visualization of the different cellular and acellular brain barriers* ***will be essential in order for the mechanisms underlying immune surveillance of the CNS to be fully understood****. Consideration of the differences in anatomy between rodent and human brains and spinal cords, combined with recent advances in the in vivo imaging of blood vessels in the human CNS during neurosurgery, will bridge the gap by enabling observations made in the rodent CNS to be translated to humans.* ***These studies will pave the way to understanding the cellular and molecular principles underlying immune privilege of the CNS****, which is critical when designing therapies that inhibit or improve the efferent or afferent arms of immune surveillance of the CNS in neurological disorders such as multiple sclerosis, stroke and Alzheimer's disease." (B. Engelhardt та співавт., 2017; виділено нами — В. М.).*

[2] B. Engelhardt та співавтори *(2017): "Finally,* ***we emphasize the potential differences between human and rodent CNS anatomy, raising the question of how well observations made in mouse and rat models will translate to humans.****" (виділено нами — В. М.).*

[3] B. Engelhardt та співавтори *(2017)*: "*... efficient clearance of solutes and waste from the CNS parenchyma into the CSF as proposed by the glymphatic concept would include efficient antigen drainage into the CSF and ultimately into regional lymph nodes. Thus, this concept is difficult to reconcile with the immune privilege of the CNS parenchyma*."

[4] B. Engelhardt та співавтори *(2017): "In contrast to the CSF-drained ventricular and subarachnoid spaces in the CNS, which have established afferent and efferent connections to the peripheral immune system and provide limited drainage of parenchymal antigens,* ***the CNS parenchyma proper is protected from the immune system. It prohibits immune-cell entry through the glia limitans, it lacks migration of resident microglial cells to draining lymph nodes for the presentation of CNS antigens, and it limits lymphatic drainage to small, soluble parenchymal antigens.****" (виділено нами — В. М.).*

[5] Згідно з даними, котрими володіють B. Engelhardt та співавтори *(2017)*, середня товщина ТМО людини складає ~1 мм.

[6] Згідно з даними, котрими володіють B. Engelhardt та співавтори *(2017)*, середня товщина павутинної оболони людини складає ~200 мкм.

[7] В оригіналі — *"efflux pumps*."

[8] "*Taken together, observations of immune cell migration into the CNS that are mainly derived from the EAE model have shown that the migration of lymphocytes into the CNS is tightly controlled by a system of at least two steps with an outer step at the level of the BBB and the blood–CSF barrier and an inner step at the level of the glia limitans (Fig. 6).* ***The perivascular space or the subarachnoid space between these steps serve as checkpoints, in which the molecular keys required for immune cells to breach the glia limitans and to enter the CNS parenchyma*** *are dependent upon local recognition of CNS antigens by the invading T-cells [38]." (B. Engelhardt та співавт., 2016 ; виділено нами — В. М.).* Див. також наступну виноску, перше виділене місце.

[9] Оглянуто у: R. O. Carare та співавт., 2014; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017. B. Engelhardt та співавтори *(2016): "The few studies that have*

нівелюватися наявністю ліквороенцефалічного бар'єра. Саме періваскулярний, а не *"глімфатичний"*/паравaскулярний, простір розглядається авторами як місце імуногенного контакту між проникливими тим чи іншим шляхом лімфоцитами і резидентними антигенпрезентуючими клітинами[1] *(B. Engelhardt та співавт., 2016)*.

---

directly addressed the early migratory steps of T-cells into the CNS have mostly been performed in the framework of EAE and have suggested three potential routes of entry for encephalitogenic T-cells into the CNS (reviewed in [39]) (Fig. 5). 1. Live cell-imaging studies have provided evidence for the migration of encephalitogenic CD4⁺ Th1 cells across leptomeningeal vessels associated with the spinal cord and the brain [13, 107, 134]. Migration is achieved by engaging constitutively expressed VCAM-1 on the BBB endothelium with activated α4β1-integrins expressed on the surface of the activated CD4⁺ Th1 cells [107, 134] (Fig. 5a; міграція можлива як між, так і крізь ендотеліоцит — із підпису під рисунком 5a: "Encephalitogenic T-cells enter the CNS parenchyma by a first step, ***passing between (*) or through (**) the BBB endothelial cells*** *of post-capillary venules into the perivascular space, where they need to see their cognate antigen on perivascular APC (triangle) before they penetrate the glia limitans as a second step (for details, see text and Fig. 6)"). 2. Encephalitogenic T-cells have also been shown to directly extravasate via the leptomeningeal microvessels into the subarachnoid space [13, 118] (Fig. 5b). 3. Encephalitogenic CD4⁺ Th17 cells that specifically express the chemokine receptor CCR6 would appear to initiate EAE by crossing the blood-CSF barrier in the choroid plexus by engaging CCL20, which is produced by choroid plexus epithelial cells, but not by endothelial cells of the BBB [112]. With the ventricular CSF, the CD4⁺ Th17 cells seem to travel to the leptomeningeal (subarachnoid) spaces, where they accumulate and trigger neuroinflammation [111, 112] (Fig. 5c).* ***All three routes of entry for T-cells share a peculiarity that the cell invasion of the CNS parenchyma requires breaching of a second barrier, and thus, in total, the sequential breaching of two different tissue barriers*** *(Fig. 5). As a first step, the effector T-cells must migrate across any of the outer barriers, such as the endothelium of post-capillary venules (Fig. 6). As a second step, effector T-cells must progress across the glia limitans that forms the layer of tissue that surrounds microvessels in the CNS parenchyma and forms the surface of CNS apposed to the leptomeninges and the subarachnoid space. Clinical EAE starts when inflammatory cells breach the glia limitans bordering the perivascular spaces or the surface of the brain or spinal cord. The molecular mechanisms mediating the migration across these two different barriers have not yet been clarified in all their details, but they do include distinct molecular cues.* ***In healthy individuals, it is mostly central memory T-cells and B-cells and low numbers of innate immune cells that are detected in the CSF [7, 46, 71, 111]. This further underscores the ability of activated T and B-cells to breach the outer brain barriers in the absence of neuroinflammation and perform immunosurveillance of the CNS by entering the CSF spaces****. Irrespective of having breached the endothelial BBB or the epithelial blood–CSF barrier,* ***T-cells will encounter APC that are resident in the CNS and strategically localized in perivenular spaces and in CSF drained spaces right behind these brain barriers*** *(summarized in [39, 111]). While the perivascular spaces around post-capillary venules harbour rare DCs [48], large numbers of macrophages are found in the subarachnoid spaces [13]. In addition, cells that express MHC class II (Kolmer or epiplexus cells) adhere as APC to the apical aspect of the choroid plexus epithelial cells that form the blood–CSF barrier [78]. In the framework of EAE, it has been shown that the recognition of their cognate antigen on these APC is prerequisite for the subsequent migration of CD4⁺ T-cells across the glia limitans into the CNS parenchyma to cause clinical EAE [13]. Direct evidence for this scenario has been derived from live cell-imaging studies of the spinal cord leptomeningeal spaces.* ***The leptomeningeal vessels are embedded in a three-dimensional extracellular matrix network consisting mainly of collagen fibres. T-cells having crossed the blood–leptomeningeal barrier will encounter numerous macrophages distributed within the leptomeningeal 3D milieu****. These cells actively scan their environment with their cell processes [13]. Effector T-cells migrating within the leptomeningeal environment are in regular contact with these cells that constitutively express MHC class II molecules on their membrane surfaces and thus are able to present myelin antigens to the pathogenic effector T-cells [13, 70, 99]. In fact, live cell-imaging studies with activation-driven biosensors are able to demonstrate that T-cells recognize their cognate antigen on these APC [80, 92] (the cognate antigen is the antigen that the T-cell first encountered and which bound to its receptor and resulted in the cell proliferation and differentiation that generated the population of T-cells sensitized to that antigen). The resulting antigen-specific activation of the T-cells is not only of relevance for the adherence of the T-cells to the leptomeningeal milieu [118], but also for the consecutive expression of pro-inflammatory cytokine by the effector T-cells that constitutes a crucial signal for the initiation of the parenchymal invasion of immune cells and the clinical autoimmune process [67]. The local T-cell activation triggers inflammatory events that lead to the upregulation of additional adhesion molecules and chemokines on endothelium at the BBB and epithelium at the blood – CSF barrier, thus, allowing the recruitment of additional circulating immune cells, including DC and monocytes, across the brain barriers. Lack of T-cell activation by leptomeningeal macrophages will lead to T-cell detachment and their release into the CSF* ***which flows largely driven by respiration rather than the cardiac cycle [37, 118] in this space.****" (виділено нами — В. М.).* У той же час B. Engelhardt та співавтори *(2017)* цитують дані щодо зменшувального впливу на розвиток алергічного енцефаломієліту екстирпації шийних лімфатичних вузлів *(M. J. Phillips та співавт., 1997; M. van Zwam та співавт., 2009)* і дані щодо попереднього *"інструктування"* ефекторних Т-лімфоцитів у тканині легень чи кишківника *(залежний від мікробіоти процес; K. Berer та співавт., 2011; F. Odoardi та співавт, 2012) на тлі* алергічного енцефаломієліту, котрі загалом дають уявлення про широку палітру центральних елементів імунної системи, потенційно залучуваних не лише до формування нейроімунної відповіді, а й, імовірно, для імунологічного нагляду за паренхімою мозку. У цьому контексті у B. Engelhardt та співавторів *(2017)* знаходимо: *"Although there are no tissue-resident T-cells or B cells in the CNS parenchyma of healthy young individuals, immune cells of the adaptive immune system are found in the CSF of healthy individuals. Compared with that in other body fluids, such as synovial fluid, the number of immune cells in the CSF of humans is very low, and the composition of the cellular subsets is unique, with a very low fraction of innate immune cells and a high fraction of effector or effector memory and central memory T-cells [P. Kivisäkk та співавт., 2003]. This finding is in accordance with observations in rodents showing that immune-cell passage across the brain barriers in the absence of neuroinflammation is rare and limited to activated CD4⁺ and CD8⁺ T-cells (summarized in: B. Engelhardt, R. M. Ransohoff, 2012)."* Можливі шляхи проникнення енцефалітогенних CD4⁺ Т-лімфоцитів у речовину мозку наступні: через субпіальні вени у субпіальний простір, через вени підпавутинного простору у підпавутинний простір *(S.M. Kerfoot, P. Kubes, 2002),* вздовж субпіальних вен спинного мозку у періваскулярні простори *(P. Vajkoczy та співавт., 2001),* через гематоліквoрний бар'єр судинних сплетень у підпавутинний простір *(A. Reboldi та співавт., 2009; щонайменше, залежний від ICAM-1 та VCAM-1 процес, які у нормі експресуються саме на ліквoрній поверхні епендимоцитів; існує також CCL20- і syndecan1-залежна медіація трансферу IL-17-продукувальних Т-хелперних клітин; B. Engelhardt та співавт., 2017 з посиланням на ряд першоджерел);* перетин активованими CD4⁺ Т-лімфоцитами гематоенцефалічного бар'єра не є антигенспецифічним; якщо вони після цього не знаходять специфічний антиген на поверхні антигенпрезентуючої клітини періваскулярного *(у стінці посткапілярних венул)* чи субпіального простору, перехід через glia limatans не відбувається і клітини гинуть апоптотичним шляхом чи дренуються за межі мозку через підпавутинний простір *(оглянуто B. Engelhardt та співавт., 2017)*. У випадку антигенної активації ініціюється типовий цитокіновий запальний каскад з фактор-обумовленим збільшенням проникності *glia limitans*.

[1] Стратегічно розташованими переважно саме тут: "*... strategically localized in perivenular spaces and in CSF drained spaces right behind these brain barriers*." *(B. Engelhardt та співавт., 2016)*.

На думку B. Engelhardt та співавторів *(2016)*, концепція імунологічної привілейованості мозку ссавців актуальна через наступні обставини: суттєве обмеження складу рідини, котра дренується з порожнини черепа лімфатичними шляхами, неможливість або казуїстичність потрапляння у лімфатичні вузли резидентних антигенпрезентуючих клітин мозку[1], низьку проникність гематоенцефалічного і гематоліквoрного бар'єра, зокрема щодо Т-лімфоцитів, відсутність резидентних Т-лімфоцитів у паренхімі мозку[2], відсутність за нормальних умов достатньої конституційної експресії функціональних[3] MHC-I та MHC-II комплексів клітинами мозку, нарешті, через ранню онтогенетичну сепарацію мікрогліальної фракції від інших мієлоїдних клітин, що забезпечує їх функціональну і комунікативну окремішність як антигенпрезентуючих клітин періваскулярного простору мозку й ~LCS~[4].

~LCS~ і наявні у ній імуноцити[5] щонайменше у гризунів дренуються у лімфатичні вузли лімфемою TMO[6] *(див. вище)*, інтерстиційна рідина і певні розчинені у ній речовини[7] — у товщі інтрамурального, періваскулярного шляху[8] *(оглянуто B. Engelhardt та співавт., 2017)*. Теоретично, антигени по ходу періваскулярного шляху можуть захоплюватися резидентними макрофагами, виноситися ними у підпавутинний простір чи у тканину м'якої оболони й презентуватися *(оглянуто B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017)*. І все ж автори вважають, що, попри можливість прямого потрапляння суміжартеріальними[9] шляхами мозкових антигенів у лімфатичні вузли, фактична непроникність цього шляху для клітин, передусім, резидентних антигенпрезентуючих мікрогліоцитів і макрофагів[10], є одним із підмурків імунологічної ізоляції мозку *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*[11]. У той же час середовище ~LCS~ вони відносять до юрисдикції звичайної системи імунологічного нагляду й швидкого реагування[12] *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*; ряд авторів[13] ґрунтують існування лімфеми TMO у контексті захисної функції: захист неможливий без імунного компонента, який, у свою чергу, тісно пов'язаний з лімфатичною системою[14]. І при цьому імуноглобуліни типу G, будучи другою після альбу-

[1] Єдиний імовірний шлях їх потрапляння у лімфатичні вузли — лімфодренаж підпавутинного простору *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*.

[2] Наявні лише у ~LCS~ підпавутинного чи внутрішньошлуночкового простору *(B. Engelhardt та співавт., 2017)*.

[3] Стосовно функції антигенпрезентації.

[4] B. Engelhardt та співавтори *(2016)*: "*1. The afferent intramural perivascular drainage pathway for ISF from CNS parenchyma to regional lymph nodes is restricted to fluid and solutes and does not allow the traffic of APC. The only route for trafficking of APC to regional lymph nodes is by the lymphatic drainage of CSF. 2. There is no free diffusion of plasma filtrates across the blood–brain barrier or across the blood–CSF barrier into the CNS. 3. There is a blood–brain barrier and a blood–CSF barrier for the entry of lymphocytes and other inflammatory cells into the CNS. For lymphocytes, there is a twostep process by which T cells first cross the post-capillary venular endothelium by receptor-mediated mechanisms and then a second step by which T cells cross the glia limitans. Such a restrictive pathway for the entry of T cells and other inflammatory cells is not seen in peripheral tissues. There is also restricted entry for polymorphonuclear leukocytes into the CNS; they are mostly seen in the CSF and in the CNS parenchyma in response to bacterial or fungal infections. 4. In contrast to the skin and other peripheral tissues, the CNS does not harbour resident T cells in the parenchyma, although they reside in ventricular and subarachnoid compartments. 5. There is a lack of constitutive expression of MHC class II and class I in the parenchyma of the CNS which prohibits antigen presentation in the absence of inflammatory stimuli. 6. Microglial cells are a unique population of yolk sacderived tissue myeloid cells that migrate into the CNS during fetal development; they exhibit different functions from APC in perivascular compartments of the CNS and in the CSF*."

[5] $CD4^+$ Т-лімфоцити, моноцити, дендритні клітини; оглянуто B. Engelhardt та співавт., 2017.

[6] Переважно її базальної частини; B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на A. Aspelund та співавт., 2015.

[7] Частки масою до 150 кДа, однак не частки 0,2–1 мкм і тим більше не імуноцити *(Ibid., з посиланням на: E. T. Zhang та співавт., 1992; R. O. Carare та співавт., 2008; N. U. Baruа та співавт., 2012)*; макромолекулярні комплекси, приміром, імунні, захоплюються клітинами і не дренуються *(Ibid., з посиланням на: R. O. Carare та співавт., 2008)*.

[8] B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на: R. O. Carare та співавт., 2008, 2014. При цьому, за деякими даними *(B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на: I. Szentistványi та співавт., 1984) лише 15 % міжклітинної рідини, яка дренується з півкуль мозку, потрапляє у ~LCS~; введення невеликої кількості (0,5 мкл і менше) флуоресцентного прослідника у тканину мозку супроводжується його кліренсом протягом 5–30 хв, введення великого об'єму прослідника загалом, ймовірно з технічних причин, супроводжується його каналізуванням у підпавутинний чи внутрішньошлуночковий простір ("leakage into the SAS or ventricles"; B. Engelhardt та співавт., 2017)*.

[9] У B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017 — інтрамуральним/періартеріальним.

[10] Антигенпрезентуюча фракція періваскулярного шляху представлена мікрогліоцитами і тривало існуючими макрофагами *(long-lived macrophages)*; обидві групи клітин демонструють низькі показники оновлення *(turnover)* і, ймовірно, рідкісну міграцію у лімфатичні вузли, що відрізняє їх від класичних антигенпрезентуючих дендритних клітин інших органів і тканин *(B. Engelhardt та співавт., 2017, з посиланням на: M. Prinz та співавт., 2011; T. Goldmann та співавт., 2016)*.

[11] B. Engelhardt та співавтори *(2017)*: "*This intramural perivascular pathway is too narrow to allow the migration of immune cells directly from the CNS parenchyma to lymph nodes, and this may be a major factor in the immune privilege of the CNS parenchyma*."

[12] "*Direct drainage pathways to lymph nodes for APCs in the CSF could be a major reason that CSF spaces are immunologically competent and demonstrate rapid inflammatory responses, the quality of which is distinct from the immunological privilege of the CNS parenchyma*" *(Ibid., з посилання на I. Galea та співавт., 2007)*.

[13] Y. Bordon, 2015; H. Wood, 2015; B. Engelhardt та співавт., 2016; D. Raper та співавт., 2016.

[14] D. Raper та співавтори *(2016)*: "*The historical view of the immune privilege of the CNS has been challenged over the past 20 years by a body of work demonstrating that immune surveillance of the CNS is an important aspect of its homeostasis as well as response to injury and neurodegenerative conditions [1–9]. The meninges are an essential immunological site that allows CNS immune surveillance to function correctly[6, 7, 10–12]. In*

мінів за чисельністю білковою фракцією ~LCS~[1], можуть потрапляти через отвори вистилки підпавутинного простору *(стомати)* у суміжсудинні простори аж до рівня мозкових артеріол, капілярів і венул[2].

У межах *"ґлімфатичної"* гіпотези дренування мозкових антигенів у лімфатичну систему — одне з ключових положень[3], котре прогнозовано викликає критику[4]. Напевне, під впливом аргументації опонентів, A. Louveau та співавтори *(2017)* констатують, що можливість потрапляння мозкових антигенів у лімфатичні вузли актуалізує питання про механізми специфічного режиму взаємодії ефекторної ланки імунної системи й мозку, тобто перегляду традиційного уявлення про імунологічну привілейованість мозку[5].

І от іще що. F. Herisson та співавтори *(2019)* на моделях ішемічного інсульту й антигенпровокованого менінгоенцефаліту у дорослої миші виявили преферентну міграцію в інтракраніальні зони запалення мієлоїдних клітин[6] саме з кісткового мозку склепіння черепа, причому міграція відбувалася прямими у геометричному сенсі мікроскопічними каналами між губчаткою і зовнішньою поверхнею ТМО. Такі кісткові канали виявились вкритими сполучнотканинним і ендотеліальним шарами, однак тип вистилки — лімфатичний чи кровоносний — залишився незрозумілим. Його лімфатична природа, схоже, сумнівна; на даний час посеред органічної маси каналів виявлено експресію панендотеліального маркера CD31[7]. Оскільки стан, на тлі якого виявлено цей шлях міграції — локальне запалення; не дивно, що ТМО, адгезуючись до м'якої мозкової оболони, створює можливість відкриття каналів прямо на поверхню мозку. Думаємо, розумно припускати, що швидке формування каналів у кістковій тканині *de novo* навіть на тлі запального процесу — малоймовірне. Автори знаходять схожі структури у людини[8], щоправда, з невідомою функцією[9], їх існування ставить питання про двобічні імуногенні зв'язки між кістковим мозком склепіння черепа й епідуральною клітковиною[10].

---

searching for the pathways of immune cell movement throughout the meninges, a system of vessels that run along the perisinusal space has recently been demonstrated [1, 13, 14]. These vessels have immunohistological and structural characteristics of lymphatic vessels, and are capable of carryingfluid and macromolecules [1, 13]."

[1] ~7–12 %; M. Pizzo та співавт., 2017, з посиланням на: *Davson H, Segal MB. Phyioslogy of the CSF and Blood-Brain Barriers, 1st ed. CRC Press, Inc, Boca Raton, 1995*.

[2] N. J. Abbott та співавт., 2018, з посиланням на M. Pizzo та співавт., 2017.

[3] A. Louveau та співавтори *(2017): "Taken together, the evidence indicates that the brain and meningeal compartments are not isolated from one another and that macromolecules and antigens from the brain parenchyma can access the CSF and then drain into the cervical lymph nodes via the meningeal lymphatic vasculatures (and possibly additional routes)."*

[4] B. Engelhardt та співавтори *(2017)*: "*Thus, this concept is difficult to reconcile with the immune privilege of the CNS parenchyma*."

[5] A. Louveau та співавтори *(2017)*: "*Accumulating evidence over decades of research has shown that drainage from the brain parenchyma and its surroundings does indeed occur under both normal and pathological conditions, and therefore cannot account for the status of immune privilege as originally defined. It remains for in-depth studies to investigate and eventually understand how CNS antigens induce their unique immune responses. Among the first questions to be addressed are those concerning the contribution of the different drainage routes to CNS function under healthy and diseased conditions. We also suggest that the cervical lymph nodes should be examined and compared with those of peripheral systems as a critical step toward deciphering the specific mechanisms of CNS immune responses*."

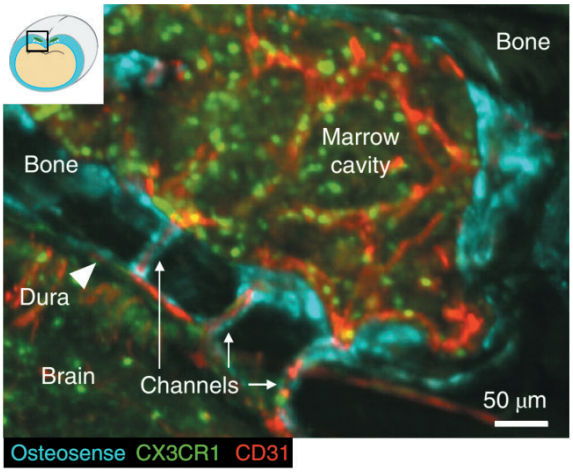
[6] Наприклад, попередників нейтрофілів або й самих нейтрофілів.

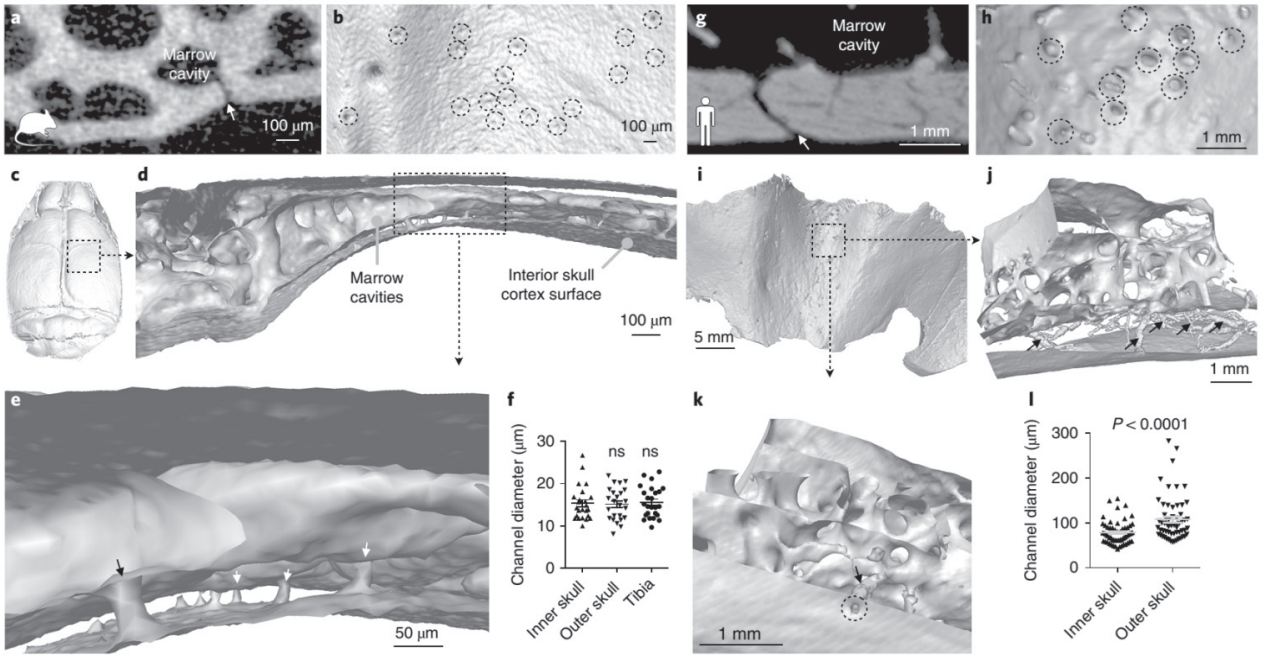
[7] F. Herisson та співавтори *(2019): "The dura is composed of thick collagen layers and contains arterial, venous, and lymphatic components[27]. Dural lymphatic vessels may carry immune cells from the CNS to the periphery[28,29]. However, lymphatic drainage is absent from bone marrow, and the channel microanatomy is not suggestive of lymphatic endothelium. Whether leukocytes extravasated in the dura enter the lymphatic system or the brain parenchyma requires further investigation. In steady state, an impervious barrier separates the dura from the leptomeninges[27]. This may change in inflammatory conditions. Direct leukocyte migration through these layers could represent an alternative migratory path, particularly in the context of severe stroke or meningitis that triggers inflammation on the brain's surface. Proteases released from activated mast cells and macrophages in the dura may loosen the extracellular matrix, thus facilitating cell migration[30–32]."* Експресію маркерів лімфатичних ендотеліоцитів автори не здійснювали. CD31 як білок ендотеліоцитів *(P. Lertkiatmongkol та співавт., 2016)* експресується й лімфатичними судинами *(B. Sauter та співавт., 1998; Z. Lokmic, 2016)* і, на відміну від маркера суто ендотеліоцитів кровоносних судин CD34, розглядається як панендотеліальний *(Z. Lokmic, 2016; див. також N. Escobedo, G. Oliver, 2016, з посиланням на: A. Aspelund та співавт., 2014 і D. Y. Park та співавт., 2014, чи J. G. M. van Beek та співавт., 2019)*.

[8] Залучено матеріал двох пацієнтів — отримано під час декомпресивної трепанації на тлі ішемічного інсульту *(через 2 доби після дебюту, 52 роки)* і ЧМТ *(33 роки)*, та однієї пацієнтки — отримано під час виконання позасигмоподібного доступу до задньої черепної ямки з метою мікросудинної декомпресії, ймовірно, трійчастого нерва.

[9] F. Herisson та співавтори *(2019)*: "*Our micro[computer tomography] data indicate that there are direct connections between skull marrow cavities and the inner surface of the skull bone in mice and humans. Whether leukocytes frequent these channels in humans, in parallel to our in vivo microscopy observations in mice, is currently unclear*."

[10] F. Herisson та співавтори *(2019)*: "*Because the channels are not a one-way street, signaling molecules originating from the inflamed brain may preferentially reach the skull marrow*."





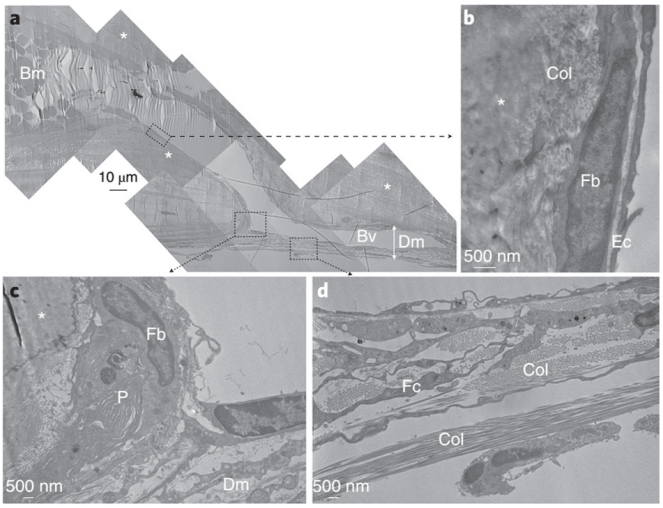


Рис. 167. Дивні кісткові канали прямої міграції імуноцитів із губчатки склепіння черепа в епідуральний простір, описані F. Herisson та співавторами *(2019)*. Яка їхня роль у складних співвідношеннях між ефекторною ланкою імунної системи і мозком? Конфокальне імуногістохімічне дослідження — череп миші. Панель з результатами комп'ютерно-томографічних досліджень: ліворуч — матеріал миші, праворуч — людини. Остання панель — третя — з результатами ультраструктурного дослідження каналу. Умовні позначення: bm — bone marrow cavity, bv — blood vessel, col — collagen, dm — dura mater, ec — endothelial cells, fb — fibroblast, fc — fibrocyte, P — plasma cell, * — inner bone cortex

ще трохи *"альтернативної історії"*

Якщо шановане товариство думає, що у питанні історичного пріоритету формулювання *"ґлімфатичної"* гіпотези усе ясно, мовляв, її запропонувала дослідницька група під керівництвом M. Nedergaard — вимушені вас вкотре здивувати: *"не все так очевидно"*.

Ось, наприклад, відкриймо працю Q. Ma та співавторів *(2019)*. У ній знаходимо вказівку на пріоритет M. L. Rennels та співавторів *(1985, 1990)* у створенні концепції параваскулярного переміщення рідини[1], однак без озвученої у рамках *"ґлімфатичної"* гіпотези її транспаренхіматозної течії[2]. Із наведеного *Q. Ma* та співавторами *(2019)* переліку праць, присвячених дослідженню шляхів поширення прослідників з ~LCS~ у паренхіму мозку, є достатня кількість раніших робіт.

J. W. Prineas *(1979)* виникнення ідеї про *"лімфоподібну"* функцію періваскулярних просторів судин головного мозку пов'язує з іменем J. M. Charcot[3], а також його сучасника D. G. F. Harriman[4]. M. Földi та співавтори *(1968)*, попри цікаві результати власних досліджень суміжсудинних просторів мозку[5], уточнюють історичний вимір проблематики. Автори розглядають суміжсудинні простори мозку з позиції популярної у той час концепції *"прелімфатики"*, ретельно аналізують відомі їм визначення суміжсудинних компартментів. З роботи важко зрозуміти, чи бачать вони різницю між термінами *"періваскулярний простір"* та *"інтраадвентиційний простір"* — за однією з версій, еквівалент раннього розуміння терміна *"простір Вірхова – Робіна"*, котрий, однак, на даний час скоріш за все слід асоціювати з параваскулярним. У переказі авторів, цей *"простір"* Р. Вірхов[6] розумів як субадвентиційний і сполучений з підпавутинним, Ч. Ф. Робін[7] — як інтраадвентиційний і герметичний. За словами M. Földi та співавторів *(1968),* A. Key і G. Retzius *(1876)*[8] описали подібне утворення як сукупність інтраадвентиційних муфт судини, котрі мають піальне походження й сполучені з підпавутинним простором. G. Schaltenbrand і P. Bailey *(1928)*[9], ймовірно чи не вперше, озвучили тезу про те, що такого роду муфти мають зовнішній шар, сформований елементами м'якої оболони і глії[10]. J. W. Millen і H. M. Wollam *(1954),* продовжують автори, розрізняли *"артефактний періваскулярний простір"*, описаний W. His *(1865)*[11], і "*справжній періваскулярний простір Вірхова – Робіна"*, однак подавали двозначне трактування їхньої локалізації; вони вважали, що зовнішньою межею такого простору є піальна тканина, котра муфтоподібно огортає судину, що пенетрує мозок, а внутрішньою — аналогічна похідна павутинної оболони. M. Földi та співавтори *(1968)* зупиняються на терміні *"інтраадвентиційні простори"* у розумінні A. Key і G. Retzius *(1876)* та W. Boyd *(1950)*[12], тобто розглядають під цим терміном простори, ідентичні *"простору Вірхова – Робіна"* найзовнішнішої частини судинної стінки. Автори, ймовірно, вважають терміни *"періваскулярні рідинні компартменти"*[13] й *"інтраадвентиційні простори"* з просторової точки зору рівнозначними. Услід за E. Csanda *(1952)*[14], вони розглядають виявлені на тлі лімфогенного набряку мозку періваскулярні простори неартефактними[15], ймовірно, не пов'язаними з підпавутинним простором і, як і ряд інших авторів[16], еквівалентними

---

[1] Цей історичний факт визнається також і творцями *"ґлімфатичної"* гіпотези — J. J. Iliff та співавторами *(2012)*.

[2] Як з'ясувалося, найнеоднозначнішого припущення *"ґлімфатичної"* концепції.

[3] J. M. Charcot, Lectures on the Diseases of the Nervous System. Delivered at La Salpetriere *(New Sydenham Society, London, 1877)*, pp. 169, 179.

[4] J. G. Greenfield, in Greenfield's Neuropathology, W. Blackwood, W. H. McMenemey, A. Meyer, R. M. Norman, D. S. Russell, Eds. *(Arnold, London, ed. 2, 1963), p. 139;* D. G. F. Harriman, in Ibid., W. Blackwood and J. A. N. Corsellis, Eds. *(Arnold, London, ed. 3, 1976), p. 239.*

[5] Детально розглянуті нами у наступній главі.

[6] Автори цитують працю R. Virchow *(1851; Virchow's Arch. path. Anat., 3, 427.)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954; The reticular perivascular tissue of the central nervous system. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 17: 286)*.

[7] *https://en.wikipedia.org/wiki/Charles-Philippe_Robin;* M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю C. Robin *(1859; J. Physiol., Paris, 2, 537)* за: J. W. Millen, D. H. Woollam, 1954.

[8] M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю A. Key та G. Retzius *(1876; Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Samson and Wallin, Stockholm)* за: J. W. Millen, D. H. Woollam, 1954.

[9] M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю G. Schaltenbrand і P. Bailey *(1928; Lancet, 1, 805)* за: J. W. Millen, D. H. Woollam, 1954.

[10] *"Piaglial membrane"*; погляд на цю морфему P. R. Patek *(1944),* за словами M. Földi та співавторів *(1968),* був схожим. M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю P. R. Patek *(1944; Anat. Rec., 88, 1)* за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*.

[11] M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю W. His *(1865; Z. wiss. Zool., 15, 127)* за: J. W. Millen, D. H. Woollam, 1954.

[12] Наводимо повну цитату джерела за J. W. Millen і D. H. Woollam *(1954)*: Boyd W. The Pathology of Internal Diseases, 5th ed., 1950, p. 721. Kimpton, London.

[13] Англ. — *perivascular fluid compartments*.

[14] Csanda E. Brain edema and its significance in the pathomechanism of the increased intracranial pressure. Budapest-Debrecen, 1952.

[15] Цікаво, що, за спостереженнями M. Földi та співавторів *(1968)*, ці розширені простори на поперечному зрізі несуцільні, охоплюють не більше третини околу судини; на деяких зрізах вони містять елементи сполучної тканини або гомогенну речовину.

[16] У тому числі F. W. Mott *(1910; The cerebrospinal fluid. Lancet, 1910, ii: 5)*.

лімфодренажним системам інших органів, називаючи їх *"прелімфатичними"*[1]. Зазначимо, що двозначність і заплутаність визначень є, за словами *H. Davson (1956)*, ключовою проблемою робіт, присвячених адвентиційним чи навколоадвентиційним просторам судин головного мозку; сам автор розглядає *"простір Вірхова – Робіна"* як проміжок між піальною й арахноїдальною муфтами судин, що пенетрують речовину мозку, вважає зв'язок цього *"простору"* навколо великих мозкових артерій і вен з ~LCS~ — безсумнівним і бачить його аналогом лімфодренажної системи у мозку.

Стосовно історії вивчення дренажної функції суміжсудинної системи варто також пригадати важливе піонерське дослідження J. B. Brierley *(1950)*. Примітно, що у питанні лімфатичного повернення у кров білкових молекул, котрі потрапляють за межі ендотелію у стінку мозкової судини, M. Földi та співавтори *(1968)* цитують працю G. Iwanow *(1933)*[2], тобто, найімовірніше, відомого нам завдяки лімфографічним розвідкам М. С. Спірова[3] радянського анатома Г. Ф. Іванова[4] *(див. вище)*.

Узагалі, при ознайомленні зі свідченнями столітньої давнини стосовно суміжсудинного дренування речовини мозку виникає відчуття *déjà vu*. Наприклад, дякуючи вказівці M. Földi та співавторів *(1968)*, будь-хто може звернутися до лекції J. B. Tuke *(1894)*[5], котра відкриває на диво знайому картину улаштування суміжсудинних просторів у їх зв'язку з лімфатичною системою. Ось що він пише: "*The body of the cell is encapsulated by a projection of the hyaline sheath of its nutrient capillary (p. v. s.), the perivascular space so formed being the commencement of the lymph-path which leads from the cell to the main lymphatics of the head and neck. The brain has no true lymphatics, and is dependent on the perivascular system for the removal of effete and super- fluous material. As much of what I have to say in future lectures depends on the thorough understanding of the cerebral lymphatic system, it will be well to state it definitely here. ... The chief reason why the lymphatic system of the brain and spinal cord is not generally understood consists in the traditional error, to be found in most text-books, of describing an arachnoid membrane apart from the two layers just described, and the relations of which are demonstrated in the specimen submitted to you. ... Returning to the surface of the convolutions, all its blood-supply is derived from the pial arteries, which on the summits are given off directly, and in the sulci form large descending branches. Each vessel carries with it a prolongation of the pia, which surrounds the vessel to its ultimate branches. This is often spoken of as the adventitia of the vessel. From this pial or hyaline sheath (h. s.) processes are given off which encapsulate the cells, each of which is thus surrounded by a perivascular capsule (p. v. c.)*". Однак, напевне, найцікавішою є розкішна схема, додана автором до тексту лекції, котру ми із задоволенням передруковуємо. З неї стає очевидно, що поняття *"паравaскулярного простору"*, як суміжсудинного компартменту, сформованого за участю елементів м'якої мозкової оболони, понад сто років тому переповідалось у лекціях...

І це, вочевидь, дійсно так, оскільки схожі погляди відображено й у інших тогочасних авторів. Приміром, за словами G. Dupont та співавторів *(2018)*, H. Obersteiner *(1900)*[6], а також A. Bruce та J. W. Dawson *(1911)*[7] вважали аналогами лімфатичних структур у головному мозку мантієподібні, або муфтоподібні охоплення судин мозкової паренхіми — періваскулярні[8] простори, котрі, згідно з уявленнями G. Dupont та співавторів *(2018)*, відповідають *"просторам Вірхова – Робіна"* і пов'язані з ~LCS~[9]. До речі, M. Földi та співавтори *(1968)* ще пів-

---

[1] У класичному розумінні прелімфатичні елементи — розщілини тканини, несуцільно вислані лімфатичними ендотеліоцитами, які поступово зливаються у мережу повноцінних лімфатичних капілярів *(див. виноски 395, 397)*.

[2] Iwanow G. Die Lymphgefäβe der Wände der Blutgefäβe — Vasa lymphatica vasorum sanguinorum. Z. Anat. Entw.-Gesch. 1933; 99:669.

[3] Спиров М. Лимфатические структуры твердой оболочки головного мозга человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1939;XX(1):148–194.

[4] Йдеться, найімовірніше, про учня В. М. Тонкова Георгія Федоровича Іванова — професора кафедри анатомії Ленінградської військово-медичної академії, призначеного у 1939-му році завідувачем кафедри анатомії Першого Московського медичного інституту імені І. М. Сеченова. *(https://www.sechenov.ru/univers/structure/institute/institut-klinicheskoy-meditsiny/kafedry-klinicheskoy-mediciny-im-Sklificovskoro/anatom/history/; 10.07.2020 р.)*.

[5] Tuke JB. Morison Lectures on Insanity. Edinb Med J. 1894 Feb;39(8):673–83. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286133/pdf/edinbmedj74964–0001.pdf.*

[6] Obersteiner H. 1900. The anatomy of the central nervous organs in health and disease. 2nd ed. London: Charles Griffin and Company LTD. p. 174–175.

[7] Bruce A, Dawson JW. 1911. On the relations of the lymphatics of the spinal cord. J Pathol Bacteriol 15:169–178.

[8] За лексикою G. Dupont та співавторів *(2018)*.

[9] "*Obersteiner (1900) and Bruce and Dawson (1911) were among the first to discuss the anatomy and fluid dynamics of CNS lymphatics. Bruce and Dawson (1911) described them as a* ***continuous, intimate cuff around the blood capillaries****, differing markedly from the peripheral lymphatics, which constitute a welldefined, segregated system of vessels. ... Oberstener (1900) and Bruce (1911) suggested that* ***spinal lymph channels are not enclosed by their own walls but form a continuous cuff, or mantle, around the spinal and brain blood capillaries — the perivascular (Virchow – Robin) space — continuous with the subarachnoid space.****" (виділено нами — В. М.)*.

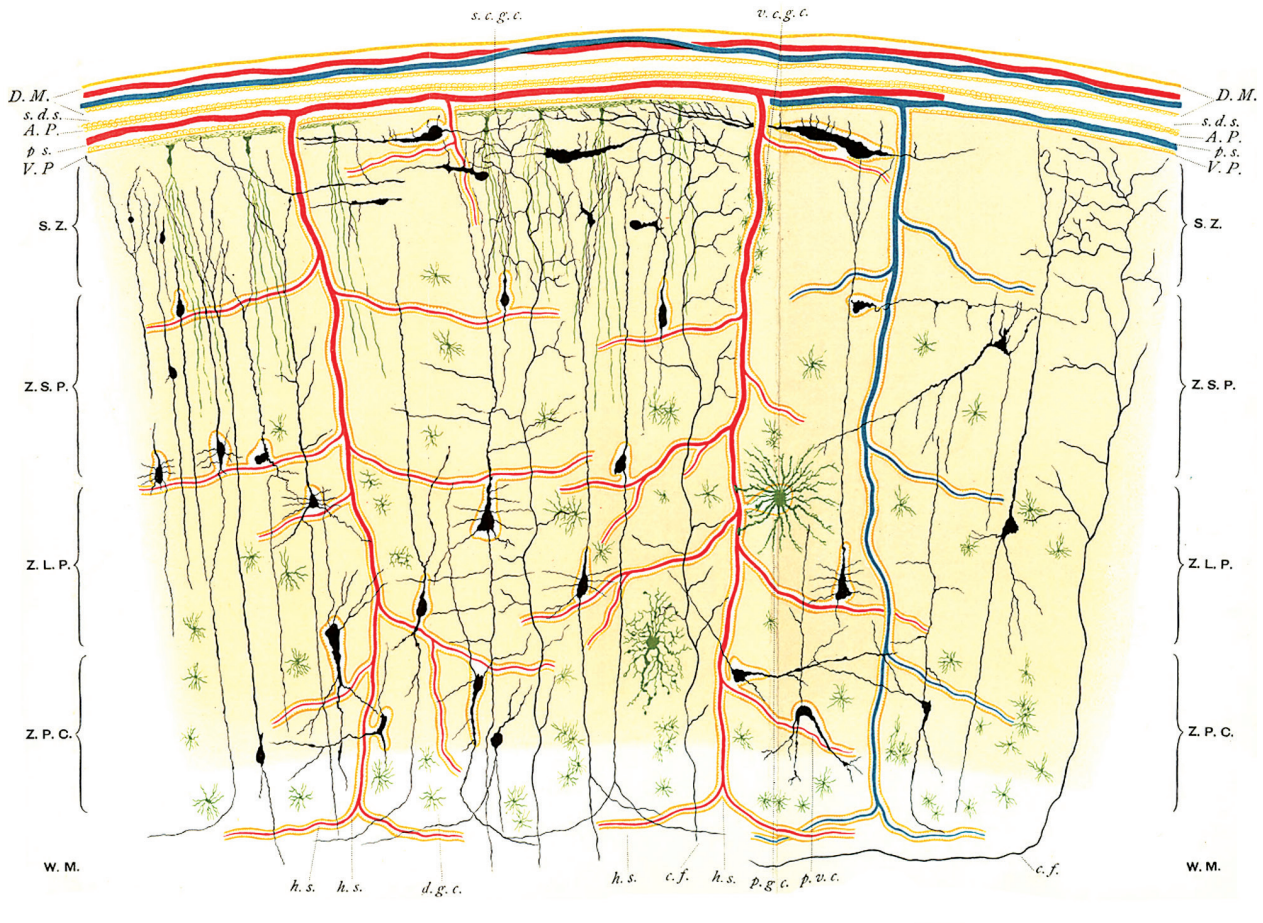


Рис. 168. Схема J. B. Tuke *(1894)*. Умовні позначення можна знайти у першоджерелі, котре, на щастя, існує у вільному доступі[1]. Наведемо лише дві абревіатури: наскільки нам зрозуміло з наведеної вище текстової цитати, p. v. c. — *"perivascular capsule"*; h. s. — *"pial or hyaline sheath"*. Цікаво, що на той час припускалось поширення періваскулярних просторів у *"навколоклітинні"* — напевне, тогочасний відповідник міжклітинного простору

[1] Tuke JB. Morison Lectures on Insanity. Edinb Med J. 1894 Feb;39(8):673–83. *https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286133/pdf/edinbmedj74964–0001.pdf.*

століття тому, напевне, уже традиційно ставили питання про походження зовнішнього шару судин головного мозку — чи не є він дериватом м'якої мозкової оболони[1].

Наведені свідчення демонструють значну історичну тяглість ідей, актуалізованих у межах *"ґлімфатичної"* гіпотези. Підозрюємо, що при пильнішому розгляді розкриється картина, не менш барвиста, аніж описана нами стосовно історії вивчення лімфеми ТМО. Але навіть побіжного огляду достатньо для того, щоб запитати: яка ж тоді *"догма"* була повалена *"ґлімфатичною"* гіпотезою? Тобто — а чи існувала ця *"догма"* взагалі і в чому непересічність доробку останнього десятиліття у питаннях рідинної біології мозку?

[1] Однак автори вважають це питання несуттєвим для інтерпретації власних даних.

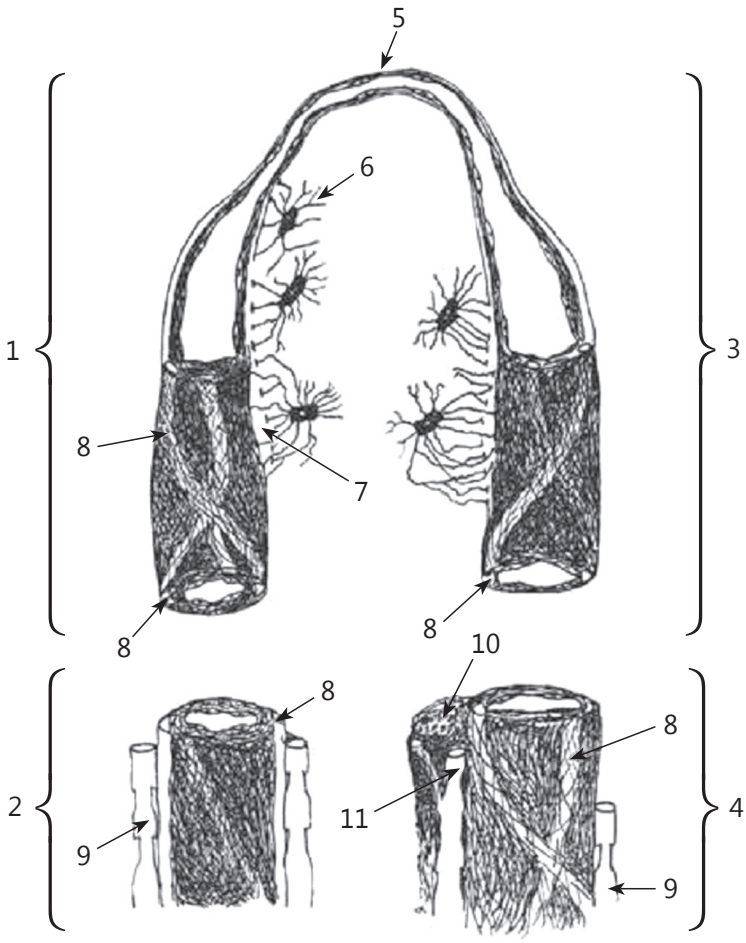


Рис. 169. Схема *"прелімфатичного"* суміжсудинного дренажного шляху мозку, запропонована M. Földi та співавторами *(1968)*. Умовні позначення: 1 — мозкова артерія, 2 — шийна артерія, 3 — мозкова вена, 4 — шийна вена, 5 — мозковий кровоносний капіляр, 6 — періваскулярна глія, 7 — періваскулярний простір, 8 — інтраадвентиційний простір *(простір Вірхова – Робіна)*, 9 — лімфатична судина, 10 — періваскулярна сполучна тканина, що містить лімфатичні судини, 11 — шар волокон сполучної тканини[1], котрий відокремлює інтраадвентиційний простір від лімфатичної судини

[1] В оригіналі — *"single layer of connective tissue fibers"*.

Ось чому, як і у випадку з лімфемою ТМО, пригадуються нам слова *Екклезіаста (1: 2, 9, 10)*[1]; ними, зітхнувши, й закінчимо стежку цієї довгої глави.

"Суєта суєт, сказав Екклезіаст, суєта суєт, — усе суєта!

Що було, те і буде; і що робилося, те і буде робитися, і немає нічого нового під сонцем. Буває щось, про що говорять: "дивись, ось це нове"; але це було вже у віках, які були раніше за нас".

Отаке.

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

LYMPHOLIQUORIA,

або церебральна лімфологія й інші чудеса

за участю:

В. Черкасова
О. Ковальчука

З матеріалу попередньої глави читач, думаємо, довідався, що відчуття *"свіжого повітря"*, подароване щасливому загалу наукпопом у вигляді *"ґлімфатичної системи"* — розчахнутої кватирки у кімнаті рідинної біології мозку — виявилося, м'яко кажучи, своєрідним перформансом, котрий, однак, дозволив вдумливим особам звернутися до першоджерел і все-таки збільшив увагу до цього закутка сучасної нейрофізіології. Тим не менш, нам видається, що це лише така своєрідна, незапланована артпідготовка[1]. Справжній злам попереду, він, можливо, станеться тихо, однак наслідки матиме істотні: те, що називають суміжсудинними дренажними шляхами, у тому числі *"ґлімфатична система"*, може виявитися регіонарним варіантом лімфатичної системи у мозку, з вмістом лімфатичних ендотеліоцитів. Не поспішайте ніяковіти: це теж уже колись було і називалося концептом *"прелімфатики"*. Можливість такого повороту стає очевидною при розгляді інформації, наведеної в першій половині цієї глави.

можливо, суміжсудинні простори — прелімфатичні?

Випадково, під час написання попередньої глави, у праці O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавторів *(2018)* ми виявили посилання на дві праці цікавого змісту, котрі, щоправда, практично невідомі науковому загалу й не цитуються жодним впливовим коментатором проблематики рідинної біології мозку. У чому непересічність цих праць, ви, сподіваємось, здогадаєтесь самі.

Перша — J. W. Prineas *(1979)*, опублікована у впливовому тижневику *Science* ось уже більше сорока років тому. У ній автор описав[2] виявлені у морфологічно спокійних[3] ділянках головного мозку кількох пацієнтів з неврологічною патологією[4] суміжсудинні[5] каналоподібні утворення, що містили лімфоцити й макрофаги[6]. Схожі періваскулярні структури, однак морфологічно ближчі до лімфопродукуючих, знаходили у вогнищах розсіяного склерозу — так званих бляшках. Поблизу періваскулярних каналів автор знаходив типові антигенпродукуючі плазматичні клітини навіть за межами бляшок[7]. Стінки виявлених періваскулярних каналів сформовані одним шаром пласких клітин, з'єднаних між собою десмосомами; у деяких місцях шар несуцільний, містить різної величини щілини між краями вистилаючих клітин. Товщина вистилки у деяких ділянках менша 0.1 мкм; клітини містять овальне ядро, мізерну за об'ємом цитоплазму, заповнену кількома шарами зернистого ендоплазматичного ретикулуму, певну кількість щільних тілець, мікротрубочок і мікрофіламентів; периферична частина клітини — тонка, містить піноцитозні везикули, напівдесмосоми, котрими зв'язана з матриксом. Цікаво, що морфологічно схожі клітини автор знаходив між *glia limitans* і зовнішньою поверхнею судинної стінки, причому як у складі багатоклітинної одношарової вистилки, так і в ізольованому стані. Ідентичність описаних автором структур і лімфатичних капілярів очевидна; автор, повертаючись до ранніх концепцій, зазначає, що періваскулярні простори завдяки наявності у них таких лімфатичноподібних каналів можуть відігравати не лише дренажну, а й комунікативну функцію у контексті імунного нагляду за паренхімою інтактного мозку[8]. Цікаво, що, зі слів J. W. Prineas *(1979)*, сплощені мезенхімальні чи ретикуло-

[1] Насправді, гра слів.

[2] На світлооптичному й ультраструктурному рівні.

[3] З морфологічної точки зору не володіли ознаками активного патологічного процесу.

[4] Розсіяний склероз *(n = 3)*, патологією мотонейронної популяції *(n = 1)* й адренолейкодистрофія *(n = 1)*.

[5] У термінології автора — періваскулярні.

[6] J. W. Prineas *(1979): "Epoxy-embedded CNS tissue, suitably fixed for electron microscopy, was available for study from three patients with MS, a patient with motor neuron disease, and a patient with adrenoleuko-dystrophy (8). In each of these cases, light and electron microscopy revealed that the perivascular spaces* ***in unaffected CNS tissue*** *commonly contained lymphocytes and macrophages. Plasma cells were also present in two MS cases. These three cell types were not randomly distributed within the perivascular spaces; the lymphocytes and macrophages tended to be confined within thin-walled channels (Fig. 1, A and B), whereas any plasma cells that were present were invariably located outside these channels (Fig. 2). The walls of the channels consisted of a single layer of flattened cells that were joined at their edges by desmosomes (Fig. IC) or separated by gaps of varying width. Each cell had an oval nucleus that was surrounded by scanty cytoplasm containing a few profiles of granular endoplasmic reticulum, several small dense bodies, and modest numbers of microtubules and microfilaments. The thin cytoplasmic processes that formed the channel walls were often less than 0.1 am thick; they contained numerous smooth and coated pinocytic vesicles; and on their abluminal surface there were numerous hemidesmosomes associated with bundles of fine collagenous fibrils and microfibrils (Figs. IC and 2B). Cells of the same type were also observed lining the glial and vascular walls of some perivascular spaces, or occurring as isolated cells in the absence of distinct channels." (виділено нами — В. М.)*.

[7] Див. попередню виноску.

[8] Саме у проекції на інтактний мозок можна зрозуміти наступні роздуми автора: "*The thin-walled channels observed in perivascular spaces in*

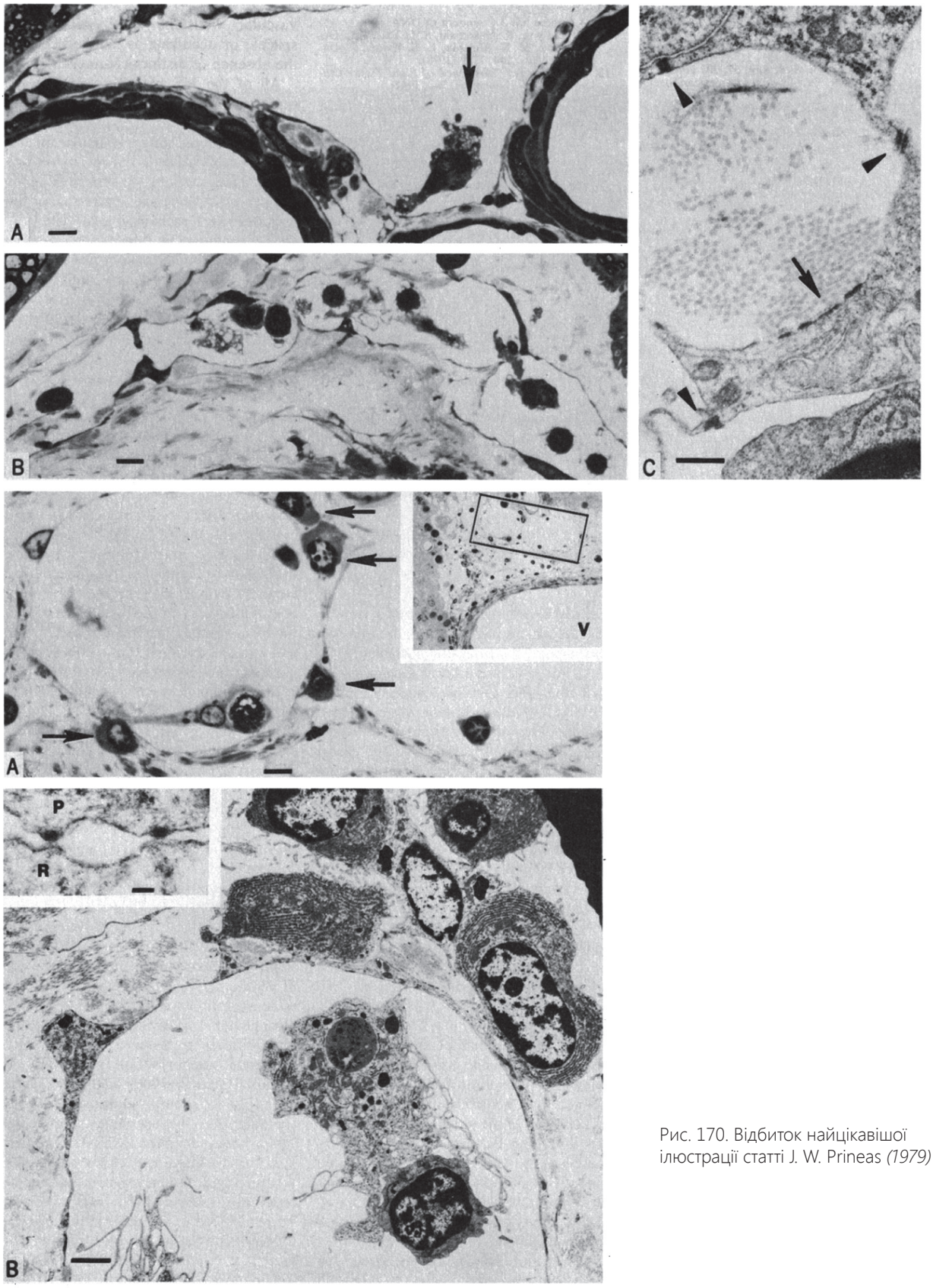


Рис. 170. Відбиток найцікавішої ілюстрації статті J. W. Prineas *(1979)*

ендотеліальні клітини у періваскулярному просторі, котрі можуть виявитися лімфатичними ендотеліоцитами, спостерігали й раніше[1].

Друга праця опублікована нещодавно. M. Lohrberg і J. Wilting *(2016)* серед CD31⁺-ендотеліоцитів ТМО і глибоких кіркових відділів мозку 14-денної миші виявляли такі, що коекспресують PROX-1, а у стінці судин[2], котрі входять з піальної поверхні у товщу кори головного мозку — LYVE-позитивні структури[3]. Дискретна присутність серед ендотеліоцитів мозку таких, що коекспресують CD31 і PROX-1, додає аргументації гіпотезі щодо пристосувальної їх появи[4]. Наскільки ймовірна реалізація такого сценарію за квазіпатологічних станів[5] або, приміром, в умовах вагітності чи за інших тривалих пристосувальних реакцій[6] — невідомо. Зверніть увагу також на вік тварин: їх важко віднести до категорії дорослих.

Цікаво, що у цій роботі продемонстровано відсутність лімфатичних судин у слизовій носа, за винятком найбазальніших її ділянок, нижче вомероназального органа; нижня носова раковина містить численні лімфатичні судини, а носо-сльозовий канал[7], котрий неподалік відкривається у нижній носовий хід, оточений густою мережею лімфатичних судин[8]. Автори вважають, що основний об'єм рострального дренування ~LCS~ здійснюється через систему зорового нерва[9] і лімфатичні судини носо-сльозового каналу. На думку O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавторів *(2018)*, враховуючи, що носо-сльозовий канал формується раніше, ніж система всмоктування ~LCS~ через павутинні зернистості[10], цей лімфатичний дренажний шлях може виявитись тимчасово преферентним. Але найцікавішим є припущення M. Lohrberg і J. Wilting *(2016)* стосов-

---

unaffected CNS tissue in each of the five patients studied were indistinguishable from lymphatic capillaries in other tissues in terms of both their structure and contents (10, 14, 15). The presence of such channels is not easily reconciled with the traditional view that the CNS lacks lymphatic vessels (10, 16–19) and that the perivascular spaces represent cul de sacs or backwaters of the subarachnoid space whose chief function is to act as a protective cushion between the expansile blood vessels and the parenchyma (20–22). ***The present findings are more in keeping with the view of Harriman and other neuropathologists that these spaces serve the same function in the CNS as lymphatic vessels serve in other tissues*** *(23, 24). While this is not to say that the CNS has a lymphatic drainage which is equivalent to that in other tissues (25),* ***it is not unreasonable to view the presence of lymphocyte-containing channels in the perivascular spaces in the CNS as evidence that lymphocytes normally circulate through these channels, possibly in the same manner and in the same numbers as lymphocytes circulate in other tissues, and that this may constitute the basis of immunological surveillance in the CNS.****" (виділено нами — В. М.).*

[1] J. W. Prineas *(1979): "Previous descriptions of the normal histological appearance of the perivascular spaces in the CNS (19 [P. R. Patek, Anat. Rec. 88, 1 (1944).], 21 [D. H. M. Woollam and J. W. Millen, in Pathology of the Nervous System, J. Minckler, Ed. (McGraw Hill, New York, 1968), p. 486.], 24 [J. G. Greenfield, in Greenfield's Neuropathology, W. Blackwood, W. H. McMenemey, A. Meyer, R. M. Norman, D. S. Russell, Eds. (Arnold, London, ed. 2, 1963), p. 139; D. G. F. Harriman, in ibid., W. Blackwood and J. A. N. Corsellis, Eds. (Arnold, London, ed. 3, 1976), p. 239.]) refer chiefly to the presence of flattened mesenchymal or reticuloendothelial cells. Some authors also describe occasional phagocytic cells, but lymphocytes are rarely mentioned (24). With reticular stains, and in studies in which the perivascular spaces have been filled with India ink,* ***it has been reported that the flattened cells line both sides of the perivascular space, and that this lining endothelium is continuous with the arachnoid and pia where the perivascular space opens into the subarachnoid space.****" (виділено нами — В.М.). "Electron microscopical studies (mostly dealing with the cerebral cortex in rodents) also note* ***that the perivascular spaces normally contain flattened cells-described as flat connective tissue cells or fibroblast-like cells-which ultrastructurally resemble piaarachnoid cells****, some collagen, and occasional phagocytic cells "of pial origin". Lymphocytes seem not to have been described, and several of these studies report that no continuous endothelial lining could be demonstrated [see (17 [A. Peters, S. L. Palay, H. deF. Webster, The Fine Structure of the Nervous System. The Neurons and Supporting Cells (Saunders, Philadelphia, 1976), pp. 295–305], 22 [U. T. Slager, in ibid., p. 477.]); E. Nelson, K. Blinzinger, H. Hager, Neurology 11, 285 (1961); E. G. Jones, J. Anat. 106, 507 (1970); B. van Deurs, J. Ultrastruct. Res. 56, 65 (1976)]." (виділено нами — В. М.).*

[2] Періваскулярно; порівняйте картину на *Fig. 7 b* з даними J. W. Prineas *(1979)*.

[3] "*Furthermore, Lyve-1-positive structures accompanying larger blood vessels entering the cortex of the brain can be detected (Fig.7b, f-h)." (M. Lohrberg, J. Wilting, 2016)*.

[4] J. Kipnis *(2016): "Development of novel whole-organism imaging techniques will make it possible to conduct a closer examination of routes for the removal of waste material from the brain parenchyma and may even lead to the discovery of lymphatic vessels within the parenchyma itself.* ***Such putative parenchymal vessels may not be fully functional and, in the healthy adult animal, may not even be organized into vessels. However, if they grow and form functional vessels during the course of inflammation, it might be possible to achieve more efficient drainage of immune cells****. Similar mechanisms may apply to the generation of tertiary lymphatic structures associated with CNS inflammation in MS patients and in some animal models (Peters A, et al. Immunity. 2011; 35:986–996; Magliozzi R, et al. Brain. 2007; 130:1089–1104)."*

[5] Приміром, старіння; природність і патологічність цього процесу — предмет філософської дискусії — упустимо.

[6] Хронічна гіпоксія, певні види спорту чи вокального мистецтва, пов'язані з хронічними змінами транскраніальних дренажних умов, тощо.

[7] Canalis nasolacrimalis. M. Lohrberg і J. Wilting *(2016): "In contrast, the nasal mucous membrane is devoid of lymphatics, except for its most basal parts below the vomeronasal organ. The inferior nasal turbinate contains numerous lymphatics and is connected to the nasolacrimal duct (NLD), which is ensheathed by a dense network of lymphatics."*

[8] *Canalis nasolacrimalis*. M. Lohrberg і J. Wilting *(2016): "In contrast, the nasal mucous membrane is devoid of lymphatics, except for its most basal parts below the vomeronasal organ. The inferior nasal turbinate contains numerous lymphatics and is connected to the nasolacrimal duct (NLD), which is ensheathed by a dense network of lymphatics."*

[9] У лімфатичні колектори кон'юнктиви *(tunica conjunctiva)* і повік.

[10] *Granulationes arachnoideae*; пахіонові грануляції.

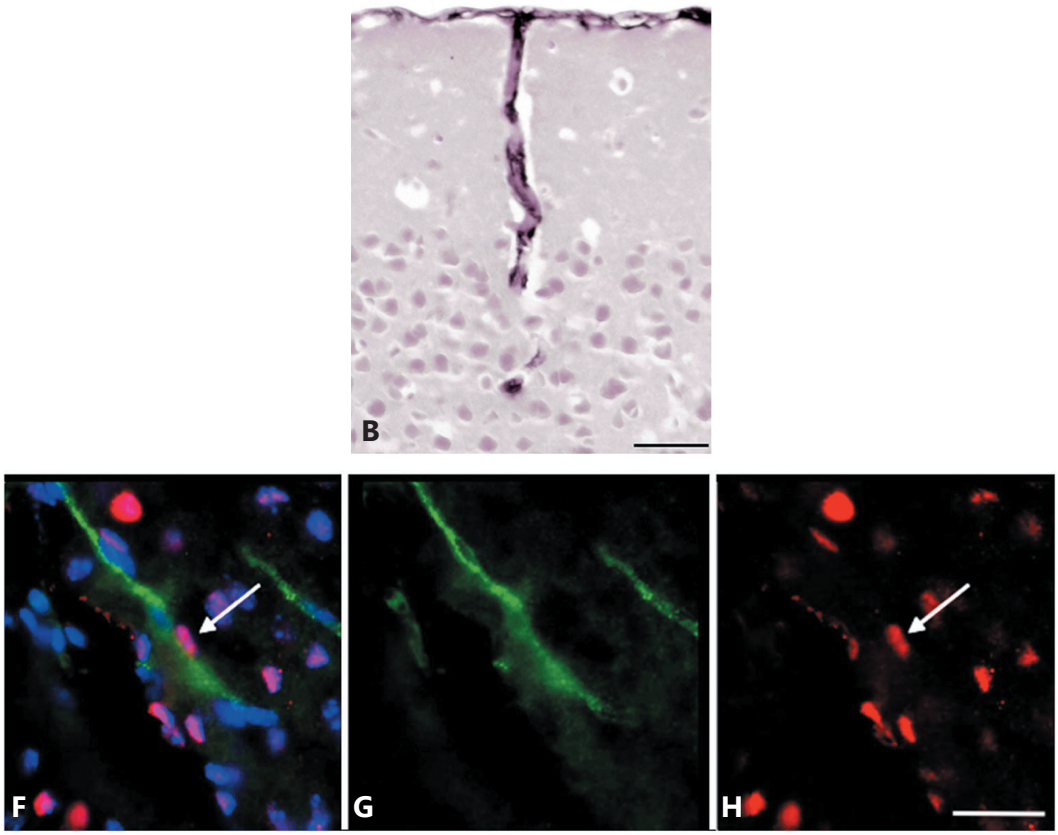


Рис. 171. Експресія LYVE-1 у стінці судини *(найімовірніше — темні, якщо не чорні, ділянки)*, котра заходить у речовину кінцевого мозку 14-денної миші *(збільшення ×200)*. Нижній ряд — експресія CD31 (**G**, *зелений колір*), PROX-1 (**H**, *червоний колір)* і їх зіставлення (**F**) у стінці судини кінцевого мозку 14-денної миші. M. Lohrberg і J. Wilting *(2016)*

но ролі іншого, більш відомого лімфатичного шляху відтоку ~LCS~ — через *lamina cribrosa*: вони вважають, що його функція — не стільки дренування ~LCS~, скільки... зволоження повітря, що вдихається[1].

Далі наведемо ще кілька цікавих праць, дотичних до щойно цитованих. G. V. Chaitanya та співавтори *(2013)* у пацієнтів з розсіяним склерозом post mortem реєстрували експресію LYVE-1 нейронами головного мозку *(саме так)*, а у церебральних ділянках запалення періваскулярно виявляли інтенсивну експресію *podoplanin*. Прижиттєва сироваткова концентрація LYVE-1 і PROX-1 у пацієнтів з розсіяним склерозом виявилася істотно збільшеною. Незважаючи на те, що в обговоренні LYVE-1 і *podoplanin* автори згадують як протеїни, характерні для лімфатичних ендотеліоцитів, а PROX-1, angiopoietin-2, VEGF-D і VEGFR-3 — для нейронів і лімфатичних ендотеліоцитів, під час викладення результатів власного дослідження усі перелічені протеїни віднесено до *"нейролімфатичних"*[2]. На тлі експериментального аутоімунного енцефаломієліту, викликаного введенням саме повного ад'юванту Фрейнда, у речовині мозку мишей спостерігали істотне збільшення експресії LYVE-1, PROX-1, VEGF-D і VEGFR-3[3].

[1] M. Lohrberg і J. Wilting *(2016): "We suggest that cerebro-spinal fluid (CSF) can drain via the optic nerve and NLD lymphatics, whereas* ***CSF drained via the Fila olfactoria into the nasal mucous membrane is used for moisturization of the respiratory air****." (виділено нами — В. М.). Або: "Taking into consideration the missing lymphatic network in the nasal mucous membrane and the newly described pathway along the NLD, we hypothesize that the upper parts of the nasal mucous membrane do not represent the main pathway for CSF to the lymph nodes of the head and neck region. We can imagine that, instead, the* ***bulk of CSF that drains along the olfactory nerves is used for the moisturization of the respiratory air,*** *whereas the CSF that is drained to the cervical lymph nodes flows along with the NLD (fig. 8)." (виділено нами — В. М.)*.

[2] *Fig. 1, Fig. 4*, а також по тексту.

[3] *Fig. 4*, лівий стовпчик. Зазначимо, що у розділі *Methods* нам не вдалося знайти ані протоколу індукції енцефаломієліту введенням *complete Freund's adjuvant*, ані згадки про наявність такої групи тварин, ані протоколу забору тканини у сенсі терміну виконання процедури і ділянок мозку, котрі брали для дослідження експресії зазначених протеїнів. Якщо тварини, котрим відтворювали такий протокол індукції енцефаломієліту, того ж віку, що і тварини інших груп, — їхній вік на момент початку експерименту повинен становити 4 тиж.

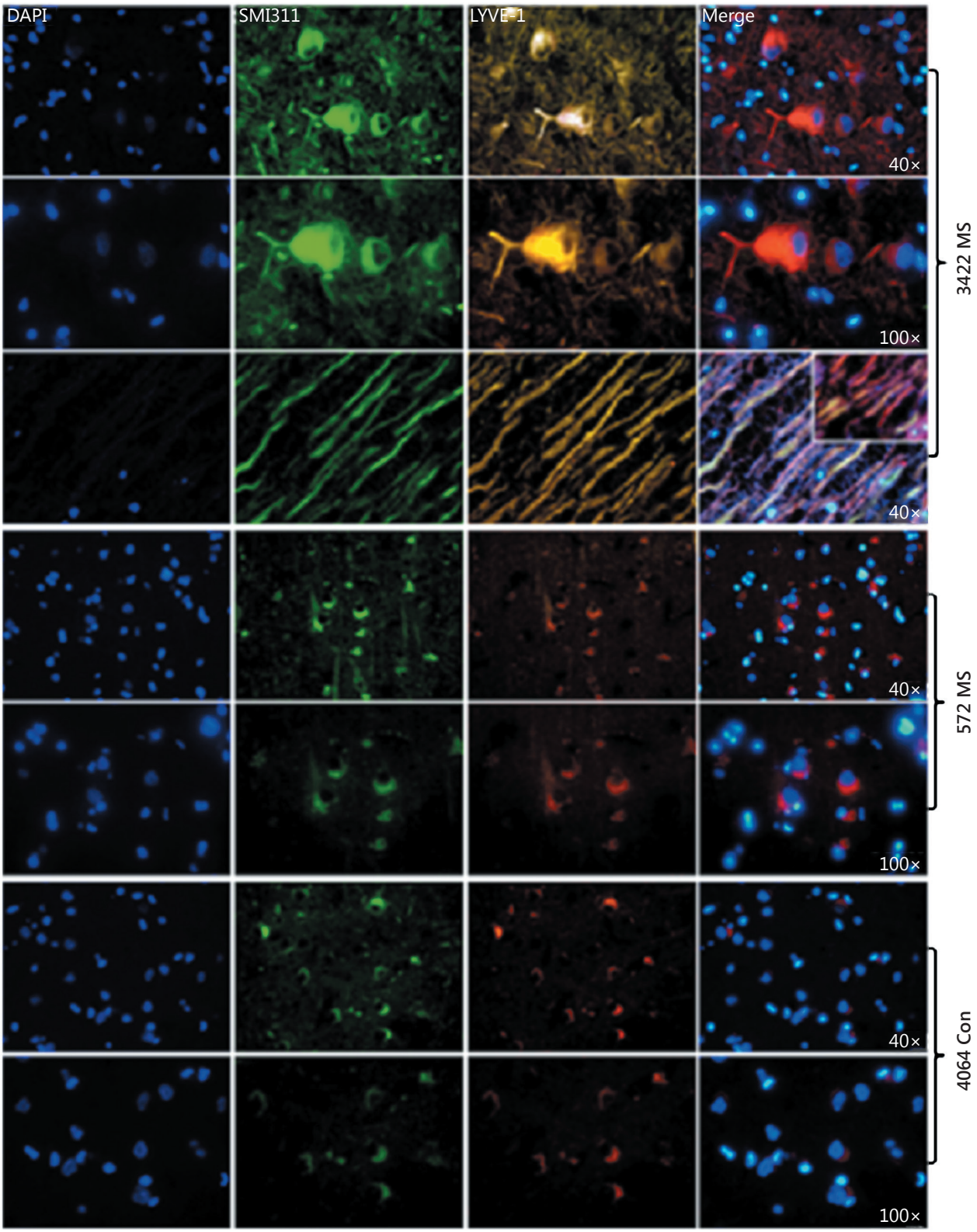


Рис. 172. *"Нейролімфатичні"* протеїни. G. V. Chaitanya та співавтори *(2013)*

У той же час M. Hsu та співавтори *(2019)* на моделі розсіяного склерозу[1] у миші виявили VEGF-C/VEGFR3-залежне вростання у порожнину черепа лімфатичних судин стінки носа через *lamina cribrosa*[2] на тлі відсутності змін лімфатичного апарату ТМО у ділянках верхньої сагітальної та поперечної пазух; новоутворені судини можуть дренувати клітини з паренхіми мозку і прослідники із ~LCS~, точний шлях дренажу — невідомий, дреновані таким чином антигени зумовлюють проліферативну відповідь у регіонарних лімфатичних вузлах шиї. Цікаво, що у розташованій поряд речовині нюхових цибулин лімфатичні ендотеліоцити за відтворених експериментальних умов не виявляли.

M. Földi та співавтори *(1968)* відтворювали лімфогенну енцефалопатію шляхом лігування усіх[3] шийних магістральних лімфатичних судин собаки; на тлі цього стану[4] виявляли набряк мозку, розширення й розшарування періваскулярних, зокрема, інтраадвентиційних[5] просторів, котрі на поперечних зрізах охоплювали не більше третини околу судини й у деяких випадках містили елементи сполучної тканини або гомогенну речовину. Услід за E. Csanda *(1952)*[6] автори розглядають такі утвори неартефактними; з'ясувати їх зв'язок з підпавутинним простором не вдалося. Найцікавіше, що, за словами M. Földi та співавторів *(1968)*, у таких інтраадвентиційних розширеннях наявні ендотеліоцитоподібні клітини, однак суцільність вистилки за їхньою участю залишилася невідомою[7]. M. Földi й співавтори *(1968)*, беручи до уваги попередні праці[8], вважають виявлені ними простори еквівалентами лімфодренажних, причому означують їх, у контексті популярних на той час ідей, як прелімфатичні[9]. До речі, на їхню думку, через більший тиск крові в артеріях, вони, на відміну від вен, потребують інтенсивнішого періваскулярного дренування рідини, що просочується за межі ендотелію.

У зв'язку з цим усім, читачу буде цікаво дізнатися, що у серії недавніх публікацій описано новий вид клітин судинної стінки мозкової оболони у риб[10] — так звані муральні[11] лімфатичні ендотеліоцити[12]. Їхня локалізація — суміжсудинно, виключно у мозковій оболоні[13], вони експресують частину маркерів лімфатич-

---

[1] Миші, самиці, вік — 8–12 тиж; модель експериментального аутоімунного енцефаломієліту, тригерованого підшкірним введенням повного ад'юванту Фрейнда *("complete Fruend's adjuvant")* і внутрішньоочеревинним уведенням кашлюкового токсину.

[2] Попарна конфокальна імуногістохімічна ідентифікація коекспресії PROX-1 *(трансгенна коекспресія tdTomato),* LYVE-1, VEGFR-3 і podoplanin.

[3] Чи переважної більшості.

[4] Через не більш ніж 1 тиждень після лігування.

[5] M. Földi та співавтори *(1968)* зупиняються на терміні *"інтраадвентиційні простори"* у розумінні A. Key і G. Retzius *(1876)* та W. Boyd *(1950),* тобто розглядають під цим терміном простори, ідентичні *"простору Вірхова – Робіна"* найзовнішнішої частини судинної стінки *(див. том II, с. 321-323)*.

[6] Csanda E. Brain edema and its significance in the pathomechanism of the increased intracranial pressure. Budapest-Debrecen, 1952.

[7] Цю обставину автори вважають такою, що у майбутньому може бути вирішена електронномікроскопічно.

[8] F. W. Mott *(1910; The cerebrospinal fluid. Lancet, 1910, ii: 5)*.

[9] У класичному розумінні прелімфатичні елементи — розщілини тканини, несуцільно вислані лімфатичними ендотеліоцитами, які поступово зливаються у мережу повноцінних лімфатичних капілярів *(див. вище)*.

[10] *Danio rerio*.

[11] Тобто, розташовані у стінці судини.

[12] Англ. — *mural lymphatic endothelial cells*; N. I. Bower та співавт., 2017; M. Venero Galanternik та співавт., 2017; M. van Lessen та співавт., 2017. Альтернативні назви, що фігурують у сучасній скупій літературі, — мозкові лімфатичні ендотеліальні клітини і флюоресцентні гранулярні перітеліальні клітини *(англ. — brain lymphatic endothelial cells; fluorescent granular perithelial cells)*.

[13] N. I. Bower та співавтори *(2017): "Using transgenic zebrafish, we identified a population of isolated mural lymphatic endothelial cells surrounding meningeal blood vessels."; M. van Lessen ma співавтори (2017): "During larval stages BLECs cover the distal periphery of the optic tectum, and many are positioned in close proximity to meningeal blood vessels (Figure 5 C, D, Video 3). flt4 positive BLECs remain into adulthood, taking on a diffuse pattern across most outer surfaces of the brain. ... Coronal sections of the adult zebrafish optic tectum reveal flt4 positive BLECs are closely associated with surface vessels of the brain, remaining limited to the meningeal space without extending further into the neuropil (Figure 5 K)." M. Venero Galanternik ma співавтори (2017)*: "*Mrc1a-positive perivascular cells cover the zebrafish brain. ... Cross sections of the adult zebrafish brain confirmed that these perivascular cells reside only in the most exterior meningeal layers (Figure 1 e–g)."* Незважаючи на те, що у тексті N. I. Bower і B. M. Hogan *(2018)* описують локалізацію нововиявлених ендотеліоцитів навколо судин строго у межах оболон мозку Danio rerio, на схемі *(fig. 2)* вони поміщені під структурою, позначеною терміном *"meninx",* тобто навколо поверхневих судин мозку; якби йшлося про ссавців, можна було б сказати — навколо судин м'якої мозкової оболони. Порівняйте розташовані поряд частини тексту: *"These cells ... **are exclusively meningeal, adjacent to the outer lining of the zebrafish brain — the zebrafish meninx**" і, в іншому місці — "... muLECs sit **immediately adjacent to the meninx** and the brain parenchyma **along the meningeal blood vessels.**" (виділено нами — В. М.).* Яким чином клітини можуть мати *"виключно менінгеальне"* і у той же час *"прилегле"* до *"meninx",* розташування — незрозуміло. Тим більше незрозуміло, яким чином клітини можуть розташовуватися вздовж менінгеальних судин, тісно прилягати до них і при цьому прилягати до *(а не знаходитися у) "meninx*." Нагадаємо, що термін "*meninx*", вжитий авторами, у ссавців охоплює усі оболони мозку, у *Danio rerio*, за словами авторів, оболона мозку одношарова: "*... unlike the meningeal lymphatic vessels, which are present external to the CNS, muLECs develop and are present in regions within the CNS in zebrafish. Specifically, the zebrafish has a simple meningeal layer called the meninx that lacks the complexity of the mammalian meninges*."

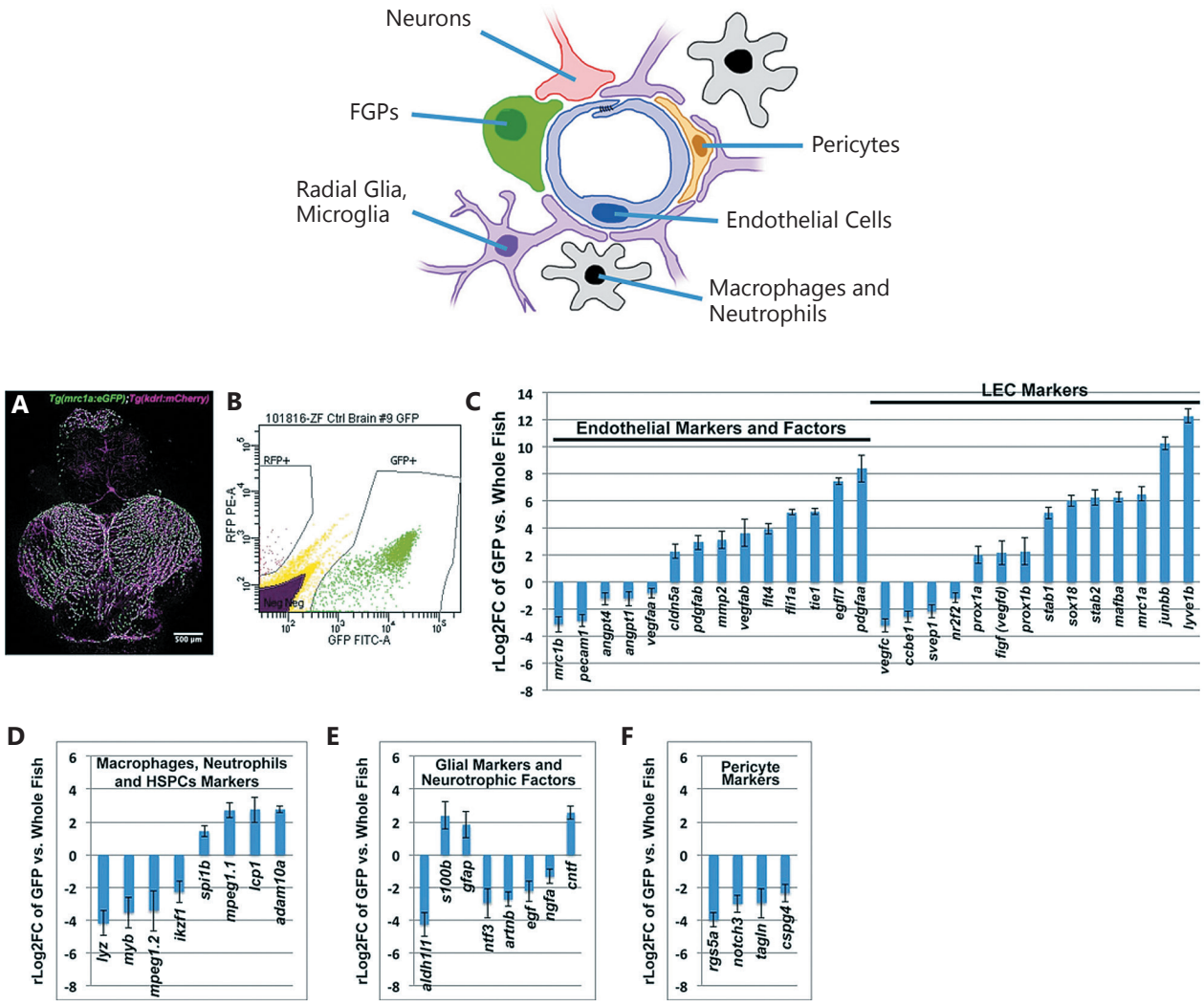


Рис. 173. Позиційні і транскриптомні особливості муральних лімфатичних ендотеліоцитів, тобто, за версією M. Venero Galanternik та співавторів *(2017)* — fluorescent granular perithelial cells *(FGPs)*. Якщо так, слід визнати, що муральні лімфатичні ендотеліоцити — лише підвид FGP, оскільки локалізуються виключно у стінках судин мозкової оболони. Умовні позначення: LEC — lymphatic endothelial cell; HSPC — hematopoietic stem and progenitor cells

них ендотеліоцитів[1] і ендотеліоцитів кровоносних судин[2] *(M. Venero Galanternik та співавт., 2017)*, найімовірніше, формуються з популяції венозних ендотеліоцитів під дією лімфангіогенного CCBE1/VEGF-C/VEGF-D/VEGFR3-сигнального шляху, відрізняються від лімфатичних ендотеліоцитів оболони головного мозку і самостійно не формують судин. Можливі функції — участь у видаленні решток[3] з міжклітинного простору, а також[4] з паренхіми мозку, ліквору і крові[5]; кліренс відбувається MRC1a-залежним ендоцитозом[6]. Співвідно-

[1] LYVE-1 *(lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1),* FLI1a *(ймовірно, Friend leukemia integration 1a transcription factor; Danio rerio),* FLT4 *(Fms-related tyrosine kinase 4; син.: VEGFR-3), MRC1a (mannose receptor, C type 1a; Danio rerio),* PROX-1 *(prospero homeobox 1)*.

[2] За версією *N. I. Bower* і *B. M. Hogan (2018)*, розглядувані клітини експресують лімфатичні маркери і не експресують маркери розташованих поблизу ендотеліоцитів кровоносних судин, а також маркери макрофагів, нейтрофілів, перицитів, мікрогліоцитів і макрогліоцитів.

[3] Англ. — *scavenging of interstitial wastes*, у тому числі макромолекулярних — 10–150 кДа *(N. I. Bower, B. M. Hogan, 2018)*.

[4] Опосередковано.

[5] N. I. Bower і B. M. Hogan *(2018): "Injection of various tracers revealed that muLECs are capable of taking up macromolecules from the brain parenchyma, ventricles, and blood vessels [32–34]." (muLECs — mural lymphatic endothelial cells)*.

[6] Щоправда, цікавою є подальша доля ендоцитованих часток. Якщо вони видаляються без змін або з певними змінами *(це більш схоже на трансцитоз)* — куди вони видаляються, якщо розщеплюються на рівні клітини — яка спроможність такої системи утилізації.

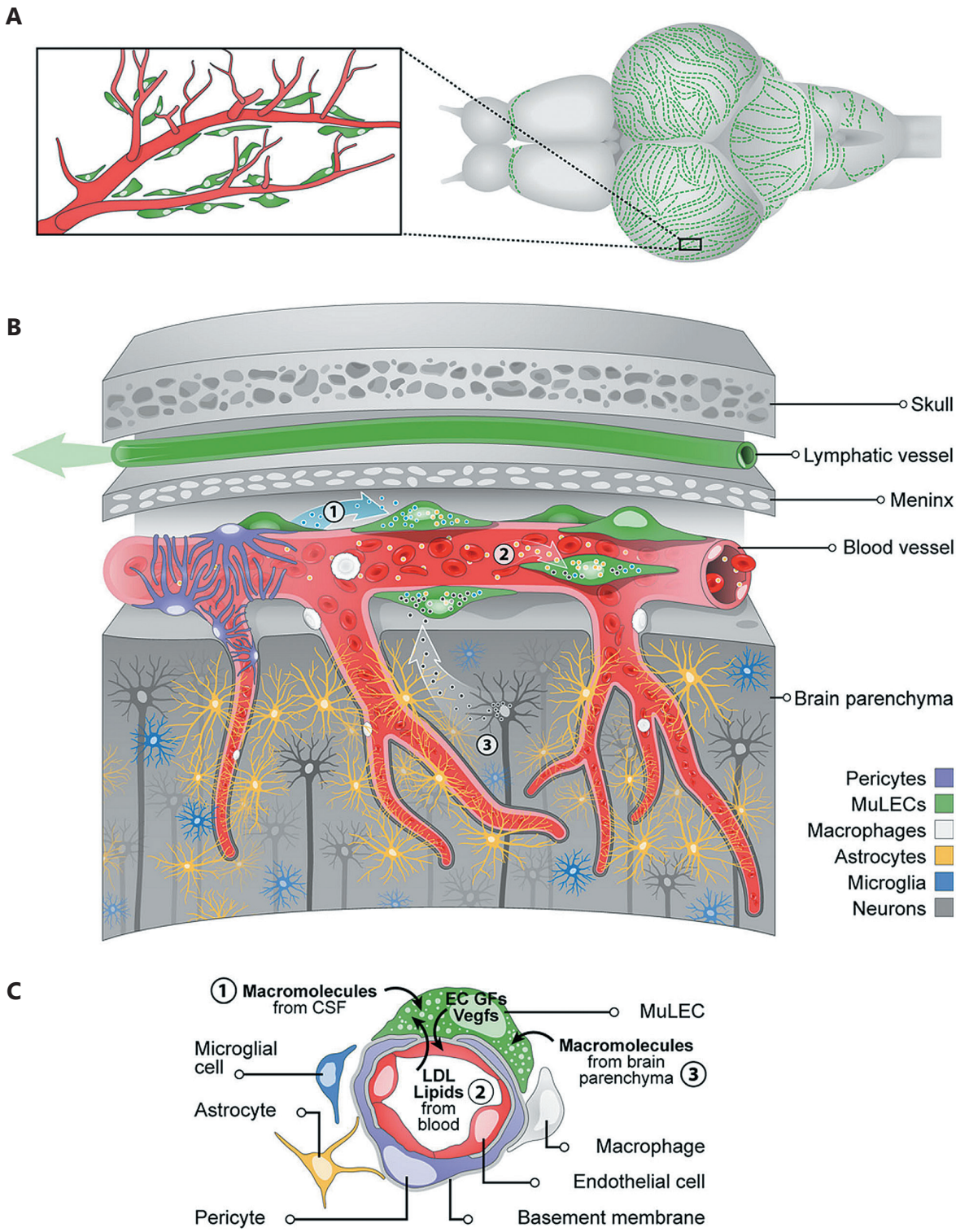


Рис. 174. Не поспішайте радіти: перед вами схема улаштування васкулатури мозку маленької смугастої рибки Danio Rerio. Чи є це все у людини — невідомо. Крім того, N. I. Bower і B. M. Hogan *(2018)* дивують неоднозначністю опису локалізації муральних лімфатичних ендотеліоцитів *(muLEC — mural lymphatic endothelial cell)* — див. виноску 34 цієї глави. Інші умовні позначення *(мовою оригіналу)*: CSF — cerebrospinal fluid, LDL — low-density lipoprotein; абревіатуру EC GFs — автори залишили нерозкритою

шення між цими клітинами й іншими періваскулярними фракціями майже не досліджені. Найцікавіше, що у ссавців серед періваскулярних клітин мозкових оболон[1] чи навіть кори головного мозку[2] наявні клітини схожого гатунку *(M. Venero Galanternik та співавт., 2017; T. V. Petrova, G. Y. Koh, 2018)*, отже історія з мозковим квазілімфатичним апаратом лише розпочинається. Будьмо певні, вона ще не раз здивує цікавими поворотами.

дірява *dura mater* і венозний ліквородренаж[3]

венозний дренаж тверді

Проведене нами детальне дослідження сучасної літератури з питань ліквородинаміки свідчить, що серед панівних на даний час уявлень практично не згадується роль венозних елементів ТМО у резорбції ~LCS~. Фокус уваги останнього десятиліття змістився на лімфему ТМО. А дарма. Виявляється, венозний апарат ТМО складний, загальна площа ліквороздбору за його участю напевне набагато більша, аніж та, яку традиційно уявляють у зв'язку з пахіоновими грануляціями сагітального синуса. І, що найголовніше, ідентичність деяких венозних структур у контексті останніх досліджень лімфеми ТМО знову повисає у повітрі.

Ось, наприклад, R. J. Fox та співавтори *(1996)* описали мережу парасагітальних каналів ТМО людини, діаметром 0,2–2 мм, котрі пов'язані із сагітальною пазухою, її бічними лакунами[4] і сегреговані від кіркових вен. Автори згадують ряд попередніх комплементарних спостережень[5], зокрема, повідомляють, що D. G. Gomez та співавтори *(1981)* описали латеральні лакуни верхньої сагітальної пазухи як місця впадіння розташованих паралельно до неї вен, а J. D. Picard та співавтори *(1990)*[6] актуалізували проблему існування особливих приток пазухи — лімфатичних судин ТМО. Найбільшу кількість парасагітальних каналів[7] R. J. Fox та співавтори *(1996)* знаходили на рівні передніх двох третин пазухи; вони відрізняють їх від лакун, незважаючи на те, що обидві структури вислані аналогічним ендотелієм[8], а також на те, що деякі лакуни формуються шляхом злиття багатьох парасагітальних каналів. Роль описаних каналів — збільшення дренажного потенціалу ~LCS~[9].

Про існування специфічних парасагітальних рідинних каналів ТМО людини повідомляють також W. Squier та співавтори *(2009);* K. D. Johnston та співавтори *(2007)*, фактично, доводять описаний феноменологічно М. С. Спіровим[10] зв'язок між системою вен губчатки, верхньої сагітальної пазухи та поєднаними прилеглими парасагітальними структурами. На даний час багатьма працями з'ясовано, що поверхневі мозкові вени впадають у верхню сагітальну пазуху прямо, не через лакуни й парасагітальні канали ТМО[11]. Венозні сплетення ТМО, котрі беруть участь у дренуванні ~LCS~, більше виражені у дітей, ніж у дорослих, і можуть бути підґрунтям *"інтрадуральних"* крововиливів *(J. Mack та співавт., 2009)*. За словами J. Mack та співавторів

---

[1] Йдеться про "*lipid-laden cells, perivascular macrophages, fluorescent granular perithelial cells, or "Mato Cells" "* — T. V. Petrova, G. Y. Koh, 2018. За даними M. Venero Galanternik та співавторів *(2017),* останні з перерахованих видів клітин описані M. Mato і S. Ookawara *(1979)*.

[2] *M. Venero Galanternik* та співавтори *(2017): "Based on similarities in their morphology, location, and scavenger behavior, these cells appear to be the zebrafish equivalent of cells variably characterized as Fluorescent Granular Perithelial cells (FGPs), perivascular macrophages, or 'Mato Cells' in mammals. ... "Mato Cells" were first described by Masao Mato in 1979 (Mato and Ookawara, 1979) as a specialized form of PVM closely associated with blood vessels in the leptomeninges and the cerebral cortex of mammals. They have since been well-described morphologically and ultrastructurally in the mouse, rat, and human brain (Mato and Ookawara, 1979; Mato et al., 1981, 1986b, 1982a, 2002; Yokoo et al., 2000)."* У цій же праці оглянуто питання ідентифікації зазначених клітинних видів.

[3] **За участю В. Черкасова і О. Ковальчука.**

[4] *Lacunae lateralis*, розповсюджуються латерально на відстань до 3 см від серединної лінії.

[5] *Weed L. H. An anatomical consideration of the cerebrospinal fluid. Anat. Rec. 1917;12:461–496*; *Weed L. H. The absorption of cerebrospinal fluid into the venom system. Am. J. Anat. 1923;31:191–221*; *O'Connell J.E.A. Some observations on the cerebral veins. Brain. 1934;57:484–503*; *Browder J., Browder A., Kaplan H. A. The venous sinuses of the cerebral dura mater: I — Anatomical structures within the superior sagittal sinus. Arch. Neurol. 1972;26:175–180.*

[6] Цит. за: R. J. Fox та співавт., 1996; Picard J.D., Felgeres A., Hartl C. A la recherche du système lymphatique due névraxe. J. Mal. Vasc. 15:5–13, 1990. Ознайомитися з повним текстом статті не вдалося, резюме — за посиланням: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2179447/*.

[7] Діаметр — 0,2–2 мм, розташовані латерально, на відстані до 3 см від верхньої сагітальної лінії.

[8] Ендотелій аналогічний вистилці пахіонових грануляцій у просвіті лакун — "*endothelium draping the granulations in these sites*"; ендотеліоцити парасагітальних каналів, як і ендотеліоцити пазухи чи її латеральних лакун, експресують фактор VIII згортальної системи крові *(R. J. Fox та співавт., 1996)*

[9] "*We suspect that these channels play a role in the movement of CSF into the venous blood of the SSS [superior sagittal sinus]*" *(R. J. Fox та співавт., 1996)*.

[10] Спиров М. С. Пути распространения спинномозговой жидкости и инъецируемых масс из подпаутинного пространства головного и спинного мозга. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1927;6(2):257–67; Спиров М. С. Подпаутинное пространство головного и спинного мозга и его отношение к спинномозговой жидкости. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1927;6(2):269–80; Спиров М. С. О сообщении подпаутинного пространства головного мозга с венозной системой костей черепа при некоторых условиях инъекции. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1930;9(2):299–308.

[11] R. J. Fox та співавт., 1996; H. Han та співавт., 2007; J. Mack та співавт., 2009.

(2009), комплексний характер структури латеральних лакун був відомий ще W. E. Le Gros Clark *(1920)*[1]; самі ж вони констатують венозну природу парасагітального судинного апарату ТМО людини[2] і, посилаючись на ряд інших праць[3], висловлюють припущення стосовно його участі у дренуванні ~LCS~ у венозне й лімфатичне русло[4].

І що тут вдієш: ми знову несподівано стикаємось із питанням пріоритету наукових розвідок. Виявляється, описані R. J. Fox та співавторами *(1996)* структури ТМО, гранично близькі до об'єктів, раніше досліджених вітчизняним анатомом А. А. Архиповичем[5] *(1973)*. Як з'ясувалося після ознайомлення з першоджерелами, усі ми вкотре маємо честь трафаретною фразою проголосити: у розвиток уявлень про систему ліквородинаміки внесли значний, належним чином не оцінений вклад київські професори-анатоми М. С. Спіров та його учень — А. А. Архипович.

Почнемо з М. С. Спірова. У двох роботах, опублікованих у 1927 році[6], а також у роботі 1930 року[7] він повідомляє, що на тлі фарбування підпавутинного простору у трупів дітей тушшю барвник розповсюджується через вени ТМО у вени губчатки *(диплоє)*. Майже через півстоліття ця тема виринає і набуває іншого наповнення у А. А. Архиповича. Оглядаючи існуючі на той час літературні дані, він підкреслює, що *"[т]верда оболона головного мозку людини містить парадоксально величезну кількість екстра- й інтраорганних кровоносних судин, що відрізняє її від інших схожих сполучнотканинних волокнистих структур нашого організму" (с. 277);* при цьому венозна частина у кількісному й об'ємному відношенні домінує серед секторів судинного русла ТМО *(с. 26)*. Автор, у контексті уявлень інших дослідників, розглядає ТМО як цілісний орган, який *"входить до складу гематоліквoрного і гематоцеребрального бар'єра (Л. С. Штерн, 1931; М. А. Барон, 1949; К. Н. Кассиль, 1963, та ін.)* і судинна система котрого забезпечує резорбцію і дренування цереброспінальної рідини" *(с. 3)*. В іншому місці *(с. 199)* автор зазначає: *"Згідно з сучасними даними, резорбція цереброспінальної рідини відбувається за безпосередньої участі судинної системи твердої мозкової оболони, хоча питання щодо її (цереброспінальної рідини) подальшого виведення за межі центральної нервової системи залишається дискусійним. Стосовно цього існує три точки зору. Згідно з першою з них, із субдурального простору цереброспінальна рідина відтікає лімфатичними судинами твердої мозкової оболони. Прихильники другої точки зору кажуть про існування особливої системи ліквороносних каналів і лакун, які виконують функцію дренування субдурального простору. Нарешті, третя точка зору передбачає дренування цереброспінальної рідини із субдурального простору венозними судинами твердої мозкової оболони".* Автор детально аналізує наявну на той час фрагментарну інформацію стосовно можливого існування лімфатичних судин ТМО, а також ідею існування так званих ліквoрних щілин і лакун у структурі ТМО, які *"концентруються переважно біля венозних пазух оболонки (A. Key і G. Retzius, 1875) [і] ... вистелені зсередини сплощеними клітинами, не схожими на ендотелій лімфатичних судин ... [,] зв'язані одна з одною в єдину систему, поєднану з субдуральним простором через отвори, котрі розташовані між покривними клітинами, устилаю-*

[1] "*Le Gros Clark* [Le Gros Clark WE *(1920) On the Pacchionian bodies. J Anat 55 (Pt 1):40–48] in 1920 emphasized that the lateral lacunae should not be viewed as simply diverticula of the sagittal sinus but as a complicated parasagittal"meshwork of veins."" (J. Mack та співавт., 2009).*

[2] В оригіналі — *"intradural venous plexus*."

[3] E. Christensen, 1944 *(Christensen E (1944) Studies on chronic subdural hematoma. Acta Psychiatr Scand 19:69–148)*; R.J. Fox та співавторів, 1996; D. M. Grzybowski та співавт., 2007.

[4] *"It is highly likely that it plays a role in the movement of CSF from the subarachnoid compartment into the venous and lymphatic system" (J. Mack та співавт., 2009)*.

[5] Архипо́вич Анатолій Аврамович *(1925–2015)* — лікар-морфолог; закінчив Київський медичний стоматологічний інститут *(1951),* старший лаборант *(1951),* асистент *(1955),* доцент *(1962),* д-р мед. н. *(1974),* професор кафедри анатомії Київського медичного інституту, професор *(1979),* учасник Другої світової війни, відзначений низкою військових нагород. Досліджував колатеральний кровообіг у системі артерій таза, кінцівок та черевної аорти, колатеральний лімфообіг при експериментальному стенозі грудної протоки, морфологію лімфатичних капілярів у нормі й при патології, венозну систему ТМО. Тут і надалі наводимо цитати з рукопису дисертації А. А. Архиповича на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, написаної і захищеної у 1973 році: *"Микроваскуляризационная система твердой оболочки головного мозга человека (макро-микроскопическое исследование)" (325 с.);* дисертацію виконано на кафедрі нормальної анатомії Київського медичного інституту імені академіка О. О. Богомольця; наукові консультанти: проф. М. С. Спіров та проф. І. Є. Кефелі. **Цитовані фрагменти тексту подаємо в нашому українському перекладі.** Друковані праці за цією ж темою: А. А. Архипович *(1972, 1974, 1975): Архипович* А. А. Распределение гладкомышечных элементов в стенке кровеносных сосудов твердой оболочки головного мозга человека. МР. 1972. № 4; Структурная организация звеньев микроциркуляторного русла твердой оболочки головного мозга человека. Вопр. морфологии микроциркулятор. русла. К., 1974; Основные этапы формирования звеньев кровеносных сосудов твердой оболочки головного мозга человека во внутриутробном периоде развития. Там само. К., 1975. *(наведено за: https://ru.wikipedia.org/wiki/Архипович,_Анатолий_Аврамович; 13.07.2020 р.)*.

[6] Спиров М. С. Пути распространения спинномозговой жидкости и инъецируемых масс из подпаутинного пространства головного и спинного мозга. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1927;6(2):257–67; Спиров М. С. Подпаутинное пространство головного и спинного мозга и его отношение к спинномозговой жидкости. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1927;6(2):269–80.

[7] Спиров М. С. О сообщении подпаутинного пространства головного мозга с венозной системой костей черепа при некоторых условиях инъекции. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1930;9(2):299–308.

чими внутрішню поверхню твердої мозкової оболони. ... Стінка їх пробивається пахіоновими грануляціями ...” (с. 201). За іншими даними, продовжує аналізувати автор, шляхами ліквороводтоку можуть слугувати не оформлені ендотелієм порожнини ТМО, а щілини між пучками колагенових волокон ТМО. Сам автор схиляється до третьої точки зору, мотивуючи свій вибір тим, що у будь-якому разі і щілинні структури, і лімфатичні судини[1] повинні дренувати рідину у венозну систему ТМО: *“Ця точка зору має найбільшу кількість прихильників як серед морфологів, так і серед фізіологів і клініцистів. Використовуючи численні методи дослідження ... було встановлено, що дренування цереброспінальної рідини із субдурального простору здійснюється в основному кровоносними судинами твердої мозкової оболони[2]”*.

Із трьох судинних мереж, які відповідають трьом шарам ТМО, автор загострює увагу на внутрішній капілярній, котра, на його думку, визначає роль ТМО у резорбції ліквору: *“Серед трьох судинних шарів своїм різноманіттям форм і морфологічними особливостями виділяється внутрішня капілярна мережа, що відображає одну з основних функцій твердої оболони головного мозку — здійснення резорбції (И. А. Алов, 1957) і відтоку рідини із субдурального простору, в який вона потрапляє через павутинну оболону з субарахноїдального простору” (с. 277)*. Складовими цієї мережі, за даними А. А. Архиповича, є вузькі *(7–12,5 мкм)* і широкі *(50–70 мкм)* капіляри; останні з перелічених розташовані лише у внутрішньому шарі ТМО, безпосередньо під її внутрішньою поверхнею, володіють характерним для *“венозного типу”* ендотелієм, з високою аргірофільністю цитоплазми, що вказує на її проникність, у тому числі у напрямку *“ліквор — кров” (сс. 32, 293, 294)*. Два види капілярів ТМО автор визначає як *“трофічні і специфічні (функціональні)”*, визнаючи за другими специфічне розташування *(у внутрішньому шарі ТМО)* і функцію резорбції ліквору *(с. 293)*. Широкі капіляри входять до складу так званих капілярних клубочків — утворів, у значній кількості наявних у внутрішньому шарі ТМО; приносна[3] і виносна[4] судини клубочка утворюють ніжку, яка розташовується у товщі ТМО зазвичай глибше; діаметр капілярів клубочка між приносною та виносною судинами складає 20–30 мкм і більше. Стосовно функціональної специфіки клубочків автор зазначає: *“... судинні клубочки являють собою своєрідний мікроциркуляторний відділ ... [й]мовірно, своєю підвищеною ємністю і щільністю мережі судин ці утвори створюють сприятливі умови для резорбції цереброспінальної рідини із субдурального простору. Не виключено, що вони є тими активними зонами внутрішньої капілярної мережі, які форсують резорбцію ліквору у певній фазі своєї діяльності”*. Іншою непересічністю капілярного апарату внутрішнього шару ТМО є синусоїдальні і навіть лакунарні розширення.

Ще однією характерною особливістю улаштування судинного русла внутрішнього шару ТМО, на думку А. А. Архиповича, є суттєва диспропорція кількісних і об’ємних виразників посткапілярних і прекапілярних ділянок: *“... кількісні співвідношення артеріол і венул, які беруть участь у формуванні конкретної ділянки капілярної мережі у внутрішньому шарі оболонки, можуть складати величини 1 : 5 — 1 : 7. Різниця об’ємних співвідношень привідних і відвідних судин виражається ще більшими цифрами ... [—] 1 : 8 –1 : 10”. (с. 37–38)*. Причому площа збору венозної крові однією пересічною венулою внутрішнього шару ТМО, за спостереженнями автора, перевершує площу васкуляризації однією артеріолою. Загалом, *“[п]ри вивченні судинного русла твердої мозкової оболони ми зіткнулися з явищем переваги венозної системи над артеріальною. Ємкість венозного русла оболони особливо помітно збільшується на рівні венулярної ланки. Це збільшення відбувається у двох напрямках: за рахунок подовження венулярної ланки (складається з венул першого і другого порядків, які відрізняються як діаметром, так і своїм просторовим розташуванням) і за рахунок широких зв’язків між венулами з утворенням лакунарних розширень ... переважання венозних ємкостей над артеріальними має місце у більшості органів і тканин, але там кількість венозних судин прямо залежить від об’єму притікаючої крові й інтенсивності обмінних процесів. У твердій же мозковій оболоні — анатомічному утворі, де нутритивні обмінні процеси течуть на низькому рівні, переважання венозних компонентів, особливо у мікроциркуляційному руслі, як нам бачиться, може бути обумовлено не стільки кількістю крові, яка приноситься артеріями (хоча цей факт відіграє відому роль і його слід враховувати), скільки високою резорбтивною здатністю оболони, яка потребує потужно розвиненої дренажної системи”. (с. 264)*.

У середньому шарі ТМО автор описав специфічні венозні колектори, умовно позначені ним як *“вена-2”*. Діаметр цих судин — 100–600 мкм, вони прямо пов’язані з венозними пазухами ТМО і з ними часто анастомозують артеріоли ТМО. В іншому місці автор зазначає, що ці колектори морфологічно нагадують венозні

[1] Наявність яких у складі ТМО він спростовує власними дослідженнями — див. далі.

[2] Цитата переліку праць, на котрі посилається автор: *“М. С. Спиров, 1927–1930, И. А. Алов, 1947–1956; М. А. Барон, 1949, 1962; Г. Г. Автандилов, 1953; Н. А. Майорова, 1953; Н. Н. Василевский и А. И. Науменко, 1959; Д. А. Шамбуров, 1963, и мн. др.”.*

[3] Прекапіляр або дрібна артеріола діаметром 15–25 мкм.

[4] Посткапіляр або венула 1-го чи 2-го порядку, діаметром 35–80 мкм.

пазухи, описує їх як систему *"самостійних венозних каналів, орієнтованих у будь-яких напрямках, але які частково поєднані між собою рівноцінними поперечними стовбурами"*. Такі венозні колектори формуються різноманітними венами меншого калібру й посткапілярними венулами, часто зливаються між собою, утворюючи лакунарні розширення, володіють вкрай тонкою стінкою, висланою ендотелієм, тісно асоційовані зі сполучнотканинним матриксом, що забезпечує зяяння їх просвіту й трикутний характер поперечного перерізу на фіксованих препаратах. Ймовірно, основним напрямком дренажу їхнього рідинного вмісту є верхня сагітальна пазуха, більш того: *"[зазначені колектори] можна вважати своєрідними інтрадуральними відгалуженнями пазух твердої мозкової оболони, котрі розташовуються у її середньому шарі ..."*. Важливо, що у ділянках влиття вен дрібнішого калібру у такі колектори наявний аргірофільний каркас, який забезпечує зяяння гирл і безперешкодне відтікання від них крові й резорбованої рідини *(с. 295)*. Загалом автор відносить колектори до додаткових резервуарів венозних пазух ТМО, розглядаючи їх *"своєрідними інтрадуральними відгалуженнями"* пазух, які *"збільшують ефективність кроволікворного дренажу"* рядом способів: *"... "вени-2" максимально наближені до внутрішньої капілярної мережі, ... величина тиску у "венах-2" і венозних пазухах [ймовірно] однакова, але нижча, ніж у іншій частині судинного русла оболони і у субдуральному просторі ... , наявність великої кількості зв'язків між "венами-2" значно збільшує їх транспортні спроможності, оскільки нівелює тиск рідини у паралельних колекторних стовбурах у випадку неоднакового гідродинамічного навантаження на їхні корені (коренями "вени-2" можуть слугувати не лише венули і вени різного порядку, але й численні артеріовенозні анастомози)" (с. 295, 296)*.

Стосовно доцільності існування *"вен-2"* автор відзначає: *"... виявлена нами в середньому шарі оболони система каналів виникла у зв'язку з відсутністю у твердій мозковій оболоні лімфатичної системи (наші спроби виявити її не увінчалися успіхом, незважаючи на те, що були використані всі відомі спеціальні методики; ці результати певною мірою дисонують з даними М. С. Спірова (1939) і є тією ланкою, яка забезпечує разом з іншими судинними ланками специфічну функцію оболони — дренування цереброспінальної рідини"*. У підсумках роботи автор дає розлогіший коментар наведеного твердження *(с. 273–275)*[1]: *"У твердій мозковій оболоні головного мозку людини виявляють структури, судинну природу яких важко встановити, ін'єктуючи їх забарвленою рідиною, оскільки таким методом неможливо виявити будову стінки судини. Це й було причиною того, що дані структури трактувалися як лімфатичні судини оболони або її лікворні канали. Ряд авторів називали їх лімфатичними чи ліквороносними лакунами (A. Key и G. Retzius, 1875; P. Trolard, 1892; G. O'Connel, 1934; Ф. К. Агейченко, 1948; И. М. Яровая, 1966, 1970 и др.) або лімфатичними судинами (Г. Ф. Иванов и К. В. Ромодановский, 1929; В. Г. Иосифов, 1928; А. Н. Сызганов, 1934; Г. Ф. Иванов, 19602),* котрим начебто відбувається відтік цереброспінальної рідини у більш ємнісні відвідні системи — інтраорганні вени оболони. ***Використовуючи методику ін'єкції розчином азотнокислого срібла з додатковим забарвленням, ми встановили, що ці судинні утвори дійсно мають зв'язок з венозним руслом оболони, але нічого спільного з лімфатичними судинами не мають, однак являють собою систему вен, стінка яких вислана характерним для них ендотелієм. На користь відсутності лімфатичних судин у твердій мозковій оболоні свідчить ще й той факт, що нам не вдалося виявити ту морфологічну самостійність, яку завжди зберігають лімфатичні капіляри, на відміну від кровоносних капілярів".*** *(виділено нами — В. М.)*. Саме ці судини, розташовані у середньому шарі ТМО і морфологічно схожі на венозні пазухи, А. А. Архипович і позначає терміном *"вена-2"*, відрізняючи їх від усіх інших інтраорганних вен *("вена-1")*. І саме з них, на його думку, *"формується єдина дренажна система, яка забезпечує відтік крові з оболони у напрямку венозних пазух". (с. 277)*.

Підсумовуючи, автор обрисовує наступну схему шляху оболонового *"гемоліквороводтоку"*: *"... [із] специфічних капілярів, які резорбують ліквор, кровотік слідує у двох напрямках: у "вену-2" і "вену-1". "Вена-1" відкривається у систему "вена-2" і в екстраогранні вени оболони, "вена-2" — у пазухи". (с. 277)*. І в іншому місці *(с. 293)*: *"... відсутність лімфатичних судин у внутрішньочерепних утворах і, зокрема, у твердій мозковій оболоні, компенсується додатково розвиненою дренажною системою, що й обумовило складність її венозного русла порівняно з органами, що володіють лімфатичними судинами. Ця складність полягає у наявності величезної місткості венозного русла, яка значно перевищує об'єм циркулюючої [у товщі ТМО — В. М.] крові і не має собі рівних у подібних сполучнотканинних анатомічних утвореннях. Збільшення міст-*

[1] Прізвища цитованих у рукописі авторів для уникнення двозначностей наводимо мовою оригіналу — російською.

[2] Зазначимо, що автор обходить мовчанням ключову працю М. С. Спірова *(1939; Спиров М. Лимфатические структуры твердой оболочки головного мозга человека. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1939;XX(1):148–194),* присвячену саме цьому питанню; причому, як уже було детально показано нами раніше *(див. том II, с. 256-261),* М. С. Спіров належав до прихильників ідеї наявності у ТМО лімфатичних судин. У цій роботі М. С. Спіров *(1939),* цитуючи працю A. Key і G. Retzius *(1875),* наводить опис вкритих ендотелієм парамедіанних утворів ТМО *("полости (лакуны)"),* асоційованих з верхньою сагітальною пазухою, гранично близький до описаних А. А. Архиповичем *(1973)* венозних пазухоподібних каналів ТМО, віднесених ним до венозних, а не до лімфатичних структур.

кості відмічається в кожній окремій ланці венозного русла оболони, починаючи з внутрішньої капілярної мережі і закінчуючи великими венозними колекторами".

А. А. Архипович описує, окрім іншого, значну кількість різноманітних анастомозів між артеріальною і венозною частинами судинного русла ТМО[1]. У зв'язку з цим автор піднімає наступне питання: *"чим пояснити, що тверда оболона головного мозку, будучи сполучнотканинною волокнистою структурою, володіє парадоксально величезною кількістю артеріовенозних анастомозів? Відповідь на це запитання потрібно шукати у функціональній ролі оболони як утворення, судини якої здійснюють резорбцію і відтік цереброспінальної рідини із субдурального простору. Для здійснення цієї функції необхідні щонайменше два судинні компоненти — широка специфічна капілярна ланка і потужна система відтоку". (с. 284)*. Анастомози — один із засобів регуляції цього процесу: вони *"не лише активують венозний кровотік і сприяють присмоктуванню крові із капілярів[2], але й у певній фазі своєї діяльності обумовлюють сповільнення току крові і зниження гідростатичного тиску[3] у внутрішній капілярній мережі, що призводить до переходу ліквору із субдурального простору у напрямку венозного русла твердої мозкової оболони"*. Від себе додамо, що обидва наслідки відкриття шунта — підвищення швидкості руху крові у венах, в які впадають венули, і зменшення притоку крові до артеріол — повинні суттєво зменшувати тиск у капілярній ланці і спорожнювати її, що сприятиме резорбції ліквору. У зв'язку з цим виникає певна парадоксальність: якщо у більшості органів і тканин функціональне *(й метаболічне)* напруження виникає на тлі закриття анастомозів і збільшення перфузії крові через капілярну частину русла, то у ТМО, навпаки, *"періодом функціонального напруження слід вважати, як нам видається, той стан, при якому анастомози відкриті і відбувається при цьому резорбція і відтік цереброспінальної рідини, оскільки сама оболона, як сполучнотканинний утвір, що складається з колагенових і еластичних волокон, не володіє інтенсивністю обмінних процесів". (с. 285)*. Одним словом, наявність величезної кількості анастомозів можна пояснити, розглядаючи *"тверду мозкову оболону як орган, що здійснює і регулює, зокрема, відтік цереброспінальної рідини" (с. 297)*. Принагідно зазначимо, що для ендотеліоцитів, гладких міоцитів та інших елементів стінки судин ТМО *А. А. Архиповичем* описані чіткі морфологічні й вікові особливості.

Загалом, ознайомившись з результатами А. А. Архиповича, бачимо, що дослідження R. J. Fox та співавторів *(1996)* торкається схожих, або й аналогічних парасагітальних венозних утворів. Але про це ніхто, крім нас з вами, поки що не знає.

чи торкається ліквор нутра ТМО?

У зв'язку з проблемою дренажної спроможності венозного апарату ТМО виникає питання: яким чином достатня кількість ~LCS~ потрапляє у прямий контакт з інтерстицієм ТМО? Виявляється, м'яка і павутинна оболони, що вкривають, відповідно, поверхню мозку і внутрішню поверхню ТМО людини, володіють спеціальними отвористими структурами — стоматами, фактично, *"кватирками"* у субпіальний *"простір"* і у товщу ТМО. За даними J. Li та співавторів *(1996)*, у людини на 24–30-му тижнях гестації форма таких стоматів — кругла або овальна, діаметр — 0.33–2.98 мкм, розташування — поодиноке або групами, середній діаметр на дуральній поверхні — 1.34 ± 0.68 мкм, на піальній — 0.88 ± 0.35 мкм, площинна густина на дуральній поверхні — 381.55 ± 129.40 одиниць на 0.1 мм^2, на піальній — 195.06 ± 116.89 одиниць на 0.1 мм^2.

Одразу ж узагальнимо. За даними D. F. Jiang *(1990)*[4], сумарна площа поверхні ТМО людини[5] складає ~0,08 м^2, тобто 80 000 мм^2; за умови рівномірного регіонарного розподілу[6], незмінності розмірів і площинної

---

[1] Наведемо лише одне цікаве спостереження *(особливостям анастомозів судин ТМО присвячена окрема глава дисертації)*: автор описує артеріовенозні шунти внутрішнього шару ТМО, для яких, що дивовижно, передбачено гідромеханічний засіб гасіння пульсових хвиль — вена, у яку прямо переходить артерія, має *"у"*-подібний сифонний згин.

[2] Ймовірно, автор має на увазі наслідок реалізації відомого закону гідродинаміки — закону Бернуллі *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Закон_Бернуллі), який, у лапідарному викладі, стверджує, що для ламінарної течії ідеальної нестисливої рідини при протіканні через ємкості замкнутого перерізу сума статичного і динамічного тиску є незмінною. Одним із прямих наслідків закону є обернена залежність між швидкістю ламінарного току рідини по трубці і статичним тиском (тиском на стінки трубки)*; отже, при збільшенні швидкості течії по венозній судині, кров із усіх венул і капілярів, які в неї впадають, повинна *"присмоктуватися"* внаслідок зменшення тиску на стінку у місцях впадіння капілярів і венул у вену. Таким чином статичний тиск у колекторі визначає динамічний тиск рідини у притоці колектора.

[3] Тут, імовірно, йдеться не про статичний тиск *(тиск рухомої рідини на стінку судини), а про так званий динамічний тиск (https://uk.wikipedia.org/wiki/Динамічний_тиск)*, тобто тиск уздовж течії рідини, відображуваний її рухом з певною швидкістю.

[4] На жаль, ці результати доступні лише у форматі резюме: Jiang D. F. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1990 Feb;28(2):108–9, 128. *[Study of some morphologic aspects of the human dura mater], https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2364822/.*

[5] У чоловіків; невідомо, чи враховували автори площу складок ТМО — серпа великого мозку, намету мозочка і серпа мозочка; озвучений показник — "*average total surface area of the dura mater*." Оригінальна мова статті — китайська, повний текст у вільному доступі відсутній; цитуємо резюме, наявне за посиланням: *https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2364822/.*

[6] Що, однак, малоймовірно.



Рис. 175. Пахіонові грануляції і так звані павутинні ворсини *(arachnoid villi)* людини[1]. Скануюча електронна мікроскопія. Збільшення у 35 разів. M. L. Upton і R. O. Weller *(1985)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: G — arachnoid granulations, V — arachnoid villi

[1] Вік суб'єктів — 9–84 років.

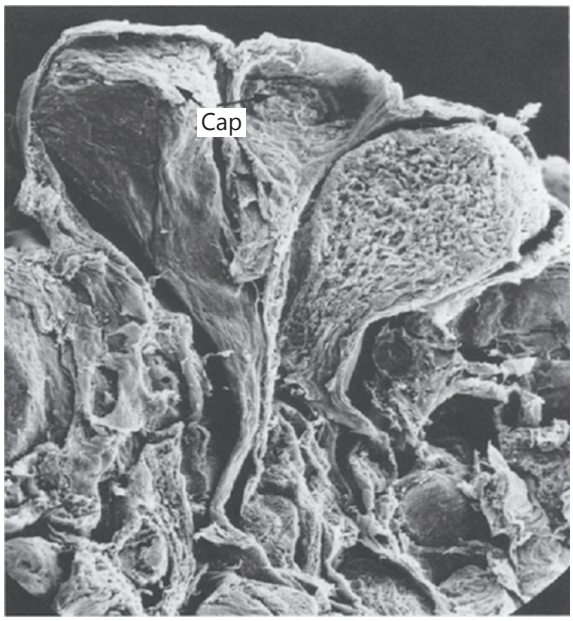


Рис. 176. Поздовжній переріз через розгалужену пахіонову грануляцію людини. Зверху, над грануляцією, — порожнина венозної пазухи, Cap — ковпачкова частина грануляції. Скануюча електронна мікроскопія. Збільшення у 45 разів. M. L. Upton і R. O. Weller *(1985)*.

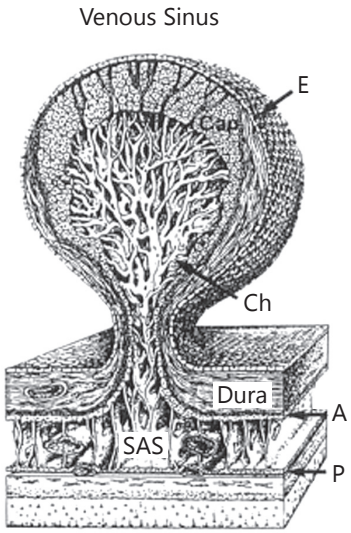


Рис. 177. Довершеність форм та інженерних рішень. Приклад пахіонової грануляції. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: A — arachnoid, Ch — channels in the collagenous core of the granulation, Cap — arachnoid cap, E — endothelium of the venous sinus, P — pia, SAS — subarachnoid space. R. O. Weller та співавтори *(1992)*, з посиланням на першоджерело

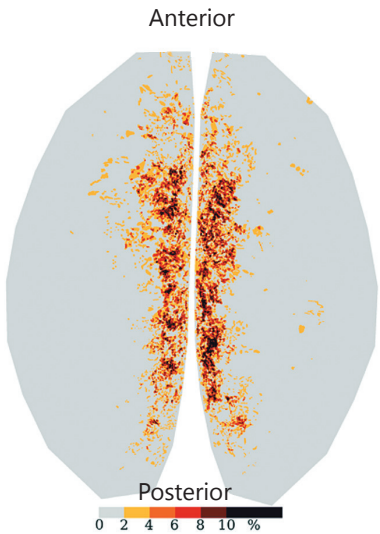


Рис. 178. Площинний розподіл пахіонових грануляцій над мозком дорослої людини. Чим частіше виявляли грануляцію у певному місці серед 35-ти спостережень, тим темніша точка позначення. Загальна площа, охоплена грануляціями, — 78.53 ± 13.13 мм^2. D. M. Grzybowski та співавтори *(2007)*.

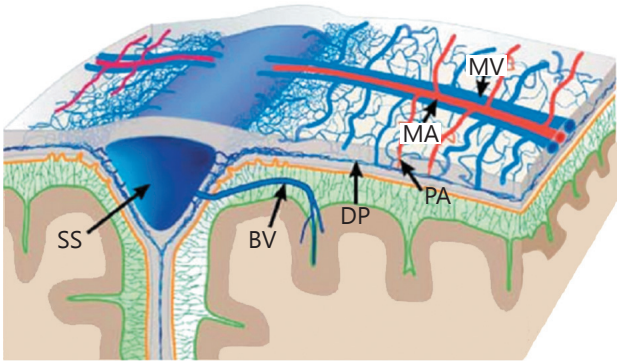


Рис. 179. Схема судинних структур поблизу верхньої сагітальної пазухи за J. Mack та співавторами *(2009)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: DP — dural venous plexus, BV — cortical bridging vein, MA — meningeal artery, MV — meningeal vein, PA — penetrating arteriole extending to inner dural plexus, SS — superior sagittal sinus



Рис. 180. Венозна мережа ТМО поблизу верхньої сагітальної пазухи, ймовірно, людини. BV — bridging vein *(вена, що поєднує парасагітальне сплетення і сагітальну пазуху);* DP — dural plexus *(парасагітальне венозне сплетення ТМО).* J. Mack та співавтори *(2009)*, з посиланням на першоджерело

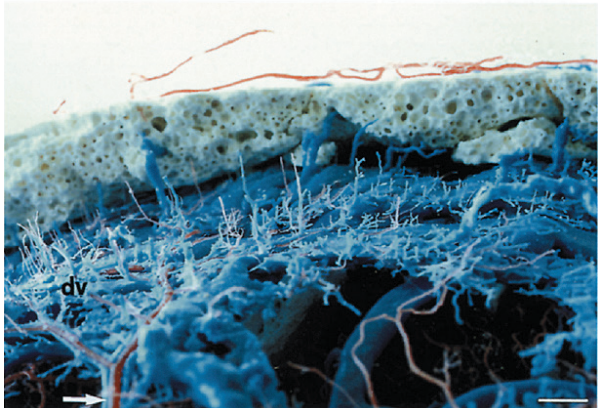


Рис. 181. Зв'язність між судинними системами ТМО і склепіння черепа дорослої людини. Добре видно тонкі судини, котрі відходять перпендикулярно до площини ТМО у товщу кістки. Серед них, як повідомляється в інших працях[1], повинні бути і венозні. Масштабна смужка — 2 мм. W. Zenker, S. Kubik, 1996

[1] Спиров М. С. Пути распространения спинномозговой жидкости и инъецируемых масс из подпаутинного пространства головного и спинного мозга. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1927;6(2):257–67; *Спиров М. С. Подпаутинное пространство головного и спинного мозга и его отношение к спинномозговой жидкости. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1927;6(2):269–80; Спиров М. С. О сообщении подпаутинного пространства головного мозга с венозной системой костей черепа при некоторых условиях инъекции. Ж. Русский архив анат., гистол. и эмбриол. 1930;9(2):299–308; K. D. Johnston та співавтори (2007).*

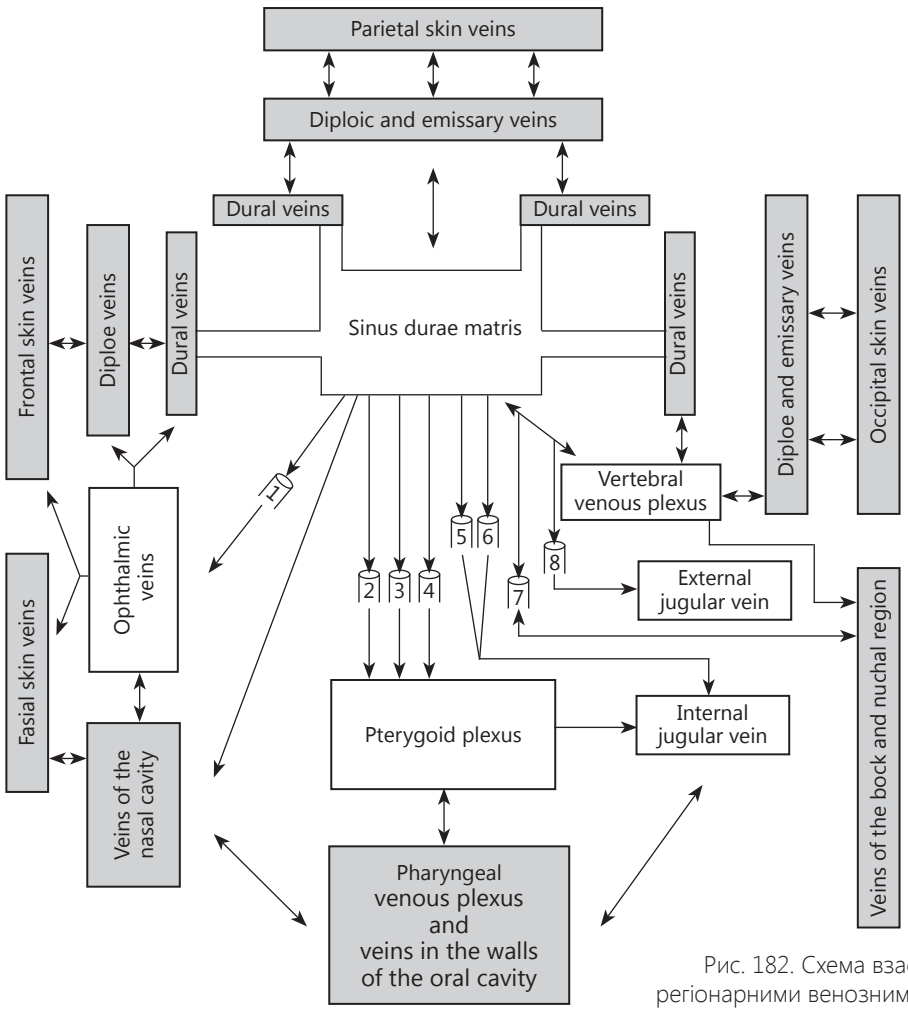


Рис. 182. Схема взаємовідношень між різними регіонарними венозними системами голови людини за W. Zenker і S. Kubik *(1996)*

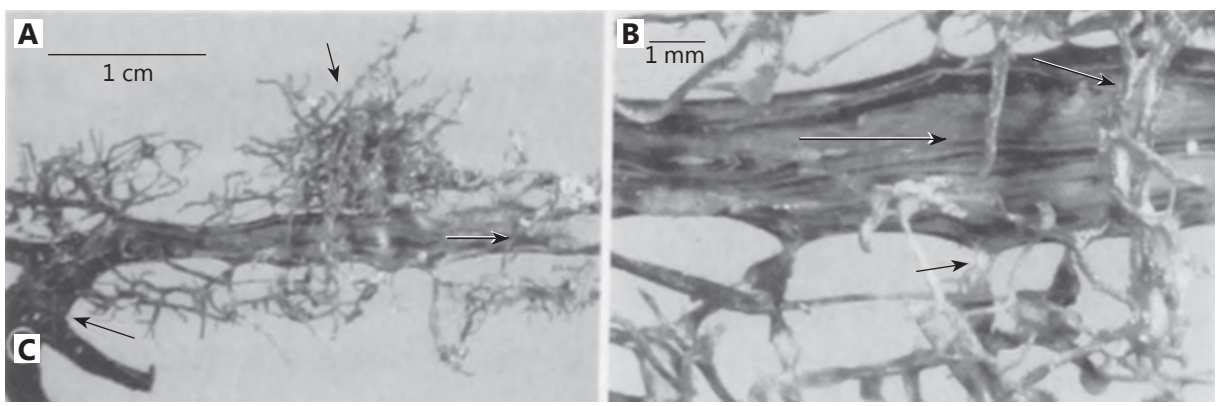


Рис. 183. Інтрадуральні парасагітальні канали, з'єднані з верхньою сагітальною пазухою. Корозійні препарати. R. J. Fox та співавтори *(1996)*.

На фотограмі **A** стрілка праворуч вказує напрямок руху крові у сагітальній пазусі, **C** — набільш передня поверхнева мозкова вена, котра впадає у пазуху; стрілка поблизу літери **C** — вказівник іншої поверхневої мозкової вени, що впадає у пазуху; вістря стрілки угорі *(спрямоване вниз)* вказує на лакуну, сформовану за участю каналів.

На фотограмі **B** велика стрілка демонструє напрямок руху крові *(зліва на право)*; менша стрілка вказує, дослівно, на емісарні вени; вістря стрілки вказує місця з'єднання каналів з пазухою

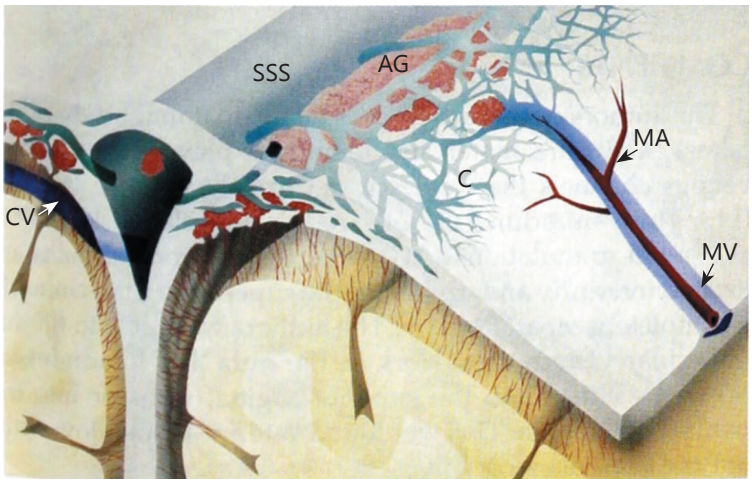


Рис. 184. Схема улаштування венозної мережі ТМО людини поблизу верхньої сагітальної пазухи, за R. J. Fox та співавторами *(1996)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*:
AG — arachnoid granulations, C — intradural channels, CV — cortical veins,
MA — meningeal arteries, MV — meningeal veins, SSS — superior sagittal sinus

щільності у віковому аспекті, загальна кількість стоматів у однієї особи повинна становити ~3×10^8, середня площа стомату — ~13 мкм^2, загальна площа усіх стоматів — $1{,}6 \times 10^9$ мкм^2, або 1600 мм^2, тобто 2% площі ТМО. Цифра не така мала, як здається на перший погляд. Приміром, загальна площа склепінної поверхні вмісту черепа, зайнята пахіоновими грануляціями[1], — усього ~80 мм^2 *(D. M. Grzybowski та співавт., 2007)*.

У цьому місці розповіді зупинімось на мить і поставмо наївне питання: описані J. Li та співавторами *(1996)* стомати, окрім м'якої оболони, є елементами лише ТМО чи наскрізними отворами ТМО й прилеглого листка павутинної оболони? Відповісти на нього, виходячи з матеріалу статті, неможливо: дані отримано на плодах людини 24–30 тиж. гестації, факт сепарації елементів павутинної оболони від досліджуваних шматків ТМО у протокольній частині статті окремо ніде не згадано. Тим не менш, відомо *(R. O'Rachilly та співавт., 1986)*, що уже до кінця 2-го місяця внутрішньоутробного розвитку[2] безклітинний підпавутинний простір і більшість цистерн мозку людини сформовані, тобто слід припускати існування на цьому й подальших термінах гестації суцільного шару павутинної оболони. До речі, проблема виокремлення ТМО важлива також і в дослідженнях із залученням експериментальних мишей: J. A. Coles та співавтори *(2017)* актуалізують методологічні труднощі, пов'язані з виокремленням мозкових оболон у тварин цього виду, котрі можуть суттєво впливати на якість та інтерпретацію даних[3].

---

[1] Напевно, ми вірно зрозуміли сенс фрази: "*The average en face surface area of AGs was 78.53 mm² per whole brain"* або "*The total brain average surface area of AGs was 78.53 ± 13.13 mm²" (D.M. Grzybowski та співавт., 2007), саме як "площа поверхні, на котрій розташовані грануляції", а не як "площа поверхні грануляцій." Її мізерність (фактично, 9 × 9 мм) інтерпретувати важко; можливо, автори якимось чином усереднили і використали у протоколі обрахунку площу основи грануляції, що й зумовило такий малий загальний результат. Вони, посилаючись на M. L. Upton і R. O. Weller (1985), повідомляють, що одна грануляція "have an average cap cell diameter of approximately 300 μm." Цю цифру невірно було б розуміти як діаметр грануляції (саме так вона представлена у https://ru.wikipedia.org/wiki/Грануляции_паутинной_оболочки, щоправда, з посиланням на: Susan Standring. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. — 41st Edition. — Elsevier Health Sciences, 2015. — P. 477–478. — 1592 p., P. 136); у M. L. Upton і R. O. Weller (1985)* вона відповідає діаметру ділянки грануляції, вкритої ендотелієм пазухи. Зазначимо, що загальна площа поверхні грануляцій повинна бути щонайменше у 4 рази більшою, ніж площа її поперечного перерізу *(площа круга і сфери радіуса r — $S = \pi r^2$ і $S = 4\pi r^2$, відповідно)*. Якщо автори для розрахунку озвученого загального показника використовували радіус площі основи грануляції, приміром, у 5 разів менший, ніж радіус грануляції, отримуємо загальну площу поверхні грануляцій у 100 разів більшу, тобто 8 000 мм^2 *(80 см^2)*, або 10% від усієї площі ТМО.

[2] Насправді, в оригіналі йдеться про так звану стадію 23, котра відповідає терміну у 8 тиж. після останньої овуляції — "*stage 23 (eight posovulatory weeks)."* Найімовірніше, мається на увазі періодизація внутрішньоутробного розвитку хребетних за Карнегі, котра вміщує 23 стадії і у людини охоплює лише перші 8 тиж. гестації *(https://en.wikipedia.org/wiki/Carnegie_stages; https://ru.wikipedia.org/wiki/Стадия_Карнеги; 14.07.2020 р.)*.

[3] J. A. Coles та співавтори *(2017): "7. Where are we? Identifying locations in the murine cortical meninges. Particularly in disease, it can be important to identify the tissue compartment (dura, leptomeninx or parenchyma) in which events are occurring, such as infiltration by pathogens or cellsof the immune system, or extravasation. For the powerful techniques of transcranial intravital imaging and characterization of cells by fluorescence activated cell sorting (FACS), precise identification of the compartment is rarely trivial. 7.1. Meningeal landmarks for intravital imaging. Second harmonic generation (SHG)from skull bone readily defines the outer boundary of the dura (Figs 3D,4F, 8D) and extensive mats of collagen, also visible by SHG (Fig. 4B), are probably within the dura. So, too, are nuclei (other than those of vascular endothelium) labeled by intravenous injection of furamidine (Fig.3A,B, 4C). Blood plasma is readily labeled by intravenous injection, and visualization of blood vessels can help to identify the anatomical compartment under observation. The cortex is unambiguously identifiable by the characteristic sinuosity of its capillaries as they course parallel to the brain surface, and by the vertical arterioles and venules that they connect (Fig. 8A). All large horizontal vessels are in the meninges, most pial vessels being embedded in the brain surface and therefore in the same plane as capillaries in nearby parenchyma (Ichimori et al, 1991; Fig. 8A). The dura contains the meningeal arteries and their branches, and veins pass at the level of the dura to reach the SSS (Fig.2A). Capillaries and*

Продовжуючи, зазначимо, що схожі отвористі структури м'якої оболони головного[1] й спинного[2] мозку чи внутрішньочерепних артерій описано й у інших працях; вони вповні проникні для великих молекул, приміром для імуноглобулінів типу G *(M. Pizzo та співавт., 2017)*. Цікаво, що отвористі структури, щоправда значно більшого калібру, описують і на венозних поверхнях пахіонових грануляцій, припускаючи їхню судинну природу[3] *(M. L. Upton, R. O. Weller, 1985)*.

Парадоксально, але, незважаючи на існування таких фактів, деякі сучасні оглядачі *(J. A. Coles та співавт., 2017)* вважають, що рідина, котра наповнює міжклітинний простір ТМО, добре ізольована від ~LCS~ і її склад невідомий[4]...

У контексті наведених даних зазначимо також, що добре іннервована ноцицептивними закінченнями ТМО[5], очевидно, є місцем виникнення больової симптоматики на тлі збільшення внутрішньочерепного тиску, причому механізм, підозрюємо, пов'язаний саме з венозним компонентом оболони: його роль у генезі цефалгії добре відома на прикладі мігрені *(J. A. Coles та співавт., 20176; R. De Simone та співавт., 2019)*.

---

post-capillary venules are extensive in the dura and anastomoses are common (Fig.8B,C). Para-arterial spaces in the leptomeninx can be labeled by infusion in the cisterna magna (Fig. 6A-F), but this is laborious. "DsRed" mice, in which DsRed is expressed under control of a ßactin promoter and a cytomegalovirusenhancer cassette (Vintersten et al., 2004) show fluorescence from vascular endothelial cells and, apparently, also from throughout the dura, but not the leptomeninx (Fig. 7E,F). Hence, in these mice,it appears to be possible to distinguish the dural and leptomeningeal compartments in vivo without injecting any marker.In fixed tissue, fibroblastlike cells, probably in the dura, can be labeled with antibodies to ER-TR7 (Kim et al., 2009). 7.2. Mechanical separation of the dura, arachnoid and pia. In many studies using antibodies to identify types of immune cells in the meninges, layers are separated mechanically before or after fixation, and cells identified either in wholemounts or by FACS. The planes of cleavage, which determine whether dissected tissue is dura, arachnoid, pia, parenchyma, or some mixture, appear to depend on species, method of dissection, and tissue fixation. As is well known to electrophysiologists (e.g. Greenhill et al., 2015),a window of calvarial bone can be excised in vivo in both rat and mouse while leaving in place the collagenous layers of the dura (Alexander, 1875; Masuda et al., 2007; Terron and Martinez-Garcia, 2007). However,if the unfixed brain is scooped carefully from the calvaria, meningeal tissue remains attached to the bone: Ottosson and Edvinsson, 1997; Rozniecki et al., 1999; Schwenger et al., 2007; Syed et al., 2012; Jansen-Olesen et al., 2014, (Schueler et al., 2014)for rat; Sayed et al., 2010; Walker-Caulfield et al., 2015,for mouse.This adhering tissue certainly includes the arteries and nerves of the dura, and excludes the major leptomeningeal vessels, as seen in wholemounts dissected from the calvaria, either fresh (Ottosson and Edvinsson, 1997; Syed et al., 2012), or after fixation (Rozniecki et al., 1999; Sayed et al., 2010). Historically, it was expected that cleavage of the meninges would occur between between the inner dural layer and the arachnoid barrier membrane ("c" in Fig. 8G), frequently described as the site of a virtual subdural space [see Haines (1991) for a list of textbook references]. The best evidence for possible cleavage along this interfaceappears to be the electron microscopy of Andres (1967, on dog) who sometimes observed a subdural space, but which he considered to be an artifact of fixation. Other electron microscopists do not report a subdural space, although they often show spaces within the dura (Haines, 1991), and Frederickson (1991), who set out to answer the question, found that, in fresh or fixed meningeal tissue of guinea pig, cleavage occurred within the inner layers of the dura ("b" not "c" in Fig. 8G). However, after removing the fresh mouse brain from the calvaria and fixing and sectioning it, Sayed et al. (2010) observed sections with only the pia attached (cleavage at "e") and were able to dissect "pial wholemounts." Recent publications accept the possibility that on removal of the brain, part, at least, of the arachnoid can remain attached to the mouse calvaria, and refer to "calvarial meninges" (Christy et al., 2013; Walker-Caulfield et al., 2015)or "dura/arachnoid" (Louveau et al., 2015). If the cranial tissues are first fixed by perfusion before the calvaria is removed, a difference is described between rats and mice. In rats, the dura tends to stay not with thebone but with the brain, from which it can be removed as a dural wholemount (Messlinger et al., 1993; McMenamin, 1999). It is possible that, in this case, the lower plane of cleavage is within the arachnoid ("d" in Fig. 8G; McMenamin, 1999). In contrast, in the mouse, perfusion fixing appears not to prevent the dura from remaining with the calvaria (Arac et al., 2014)."

[1] N. T. Zervas та співавт., 1982 — у протокольній частині роботи не повідомляється про сепарацію м'якої мозкової оболони від судин, розташованих на поверхні мозку кішки, отвори у вистилці над поверхневими судинами мозку названо стоматами; M. Pizzo та співавт., 2017 — у роботі йдеться про отвори у м'якій оболоні над хребтовою і передньою мозковою артеріями щура, отвори названо стоматами.

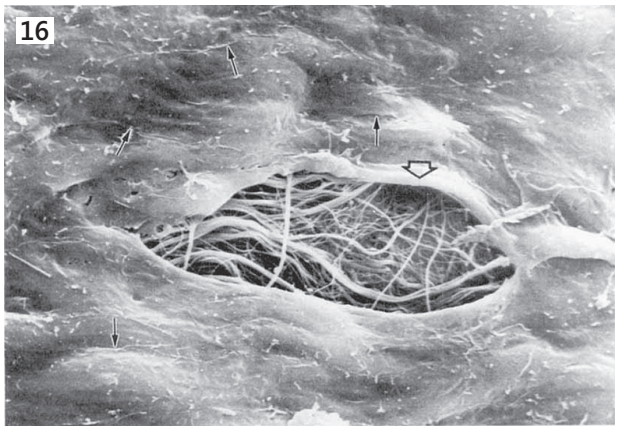
[2] M. W. Cloyd, F. N. Low, 1974; M. A. Reina та співавт., 2004. В обох працях йдеться про отвори на поверхні м'якої оболони собаки і людини, відповідно, котрі названо фенестраціями.

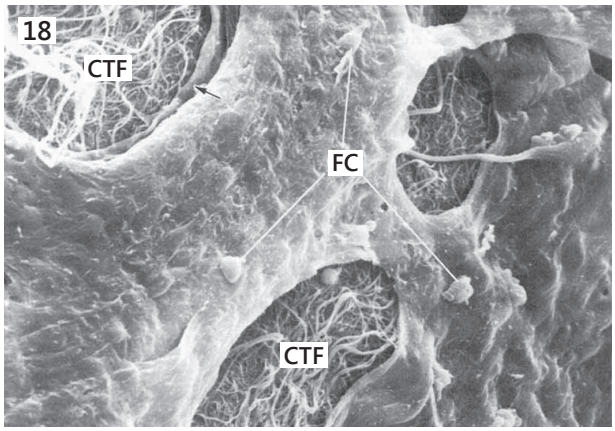
[3] Тобто, розглядають їх як вени грануляцій, котрі відкриваються прямо у порожнину пазухи.

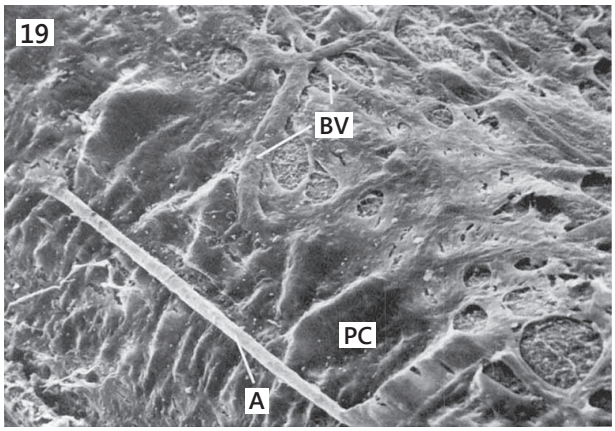
[4] "*The fluid that fills the extracellular spaces of the dura is well isolated from the CSF of the leptomeninx and its composition is unknown (Penfield, 1923; Bennett, 1969; Cserr and Bundgaard, 1984; Haines, 1991)" (J. A. Coles та співавт., 2017)*. Однак у доступних мережевих варіантах праці відсутній розділ 6.4 — "*Pathways for CSF in the meninges*" — тому з'ясувати сумарну позицію авторів у цьому питанні неможливо.

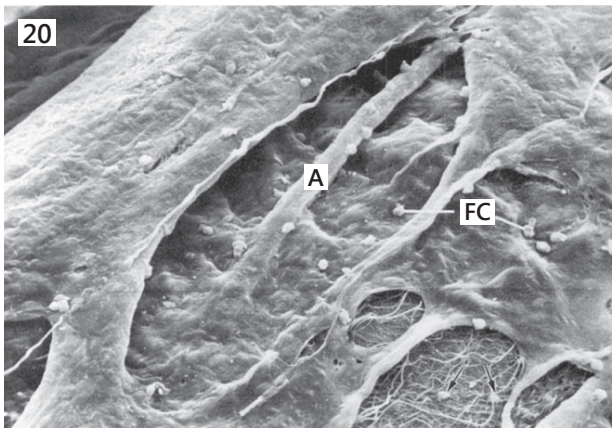
[5] Див. роботу Г. А. Константиновського: *"Возрастные изменения и реактивные свойства периферической нервной системы оболочек головного мозга"*, дис. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук, Київ, 1969. А також: X. Lv та співавт., 2014.

[6] J. A. Coles та співавтори *(2017): "Apparently, the only sensation that can be produced by stimulation of meningeal sensory fibers is pain, which arises from a subpopulation of trigeminal fibers, mainly those with endings on dural vessels (Fay, 1935; Penfield, 1935; Ray and Wolff, 1940). Hence, it can be concluded that headache is the perception of activity in neurons of the trigeminal system. Apart from mechanical distortion, trigeminal nociceptors respond to inflammatory mediators, such as histamine, which is among the repertoire released by mast cells (Section 8.1; Strassman et al., 1996; Bove and Moskowitz, 1997; Dux et al., 2012). The number of studies on cranial meningitides caused by infection is very small, but the available data show increases in meningeal mast cells (Dimitriadou et al., 1997), neutrophils (Kim et al., 2009), and T lymphocytes (Coles et al., 2015; Shaw et al., 2015),and release of noxiousmediators by dural fibroblasts exposed to LPS in vitro (Wei et al., 2014). Activation of one trigeminal nerve terminal in the dura leads to activation not only of that particular branch, but also its collaterals by the axon reflex. This can produce positive feedback: for example, neural release of CGRP causes vasodilatation, which will mechanically stimulate other terminals (Jansen et al., 1992; Williamson et al., 1997a; Akerman et al., 2002a). In addition, trigeminal nociceptors become sensitized (Strassman et al., 1996; Boyer et al., 2014). Hence, although the precise mechanisms are unknown, it is not surprising that infectious meningitides can initiate and sustain the headache that is a common, usually minor, symptom. The complexity of migraine is illustrated by the very large number of very different drugs that have a significant prophylactic effect (Jackson et al., 2015) and which presumably act on different sites, including both the dura and the trigeminal ganglion, neither of which is protected by the BBB (Rodriguez-Peralta, 1957; Eftekhari et al., 2015). In the case of migraine with aura, it is now generally accepted (after decades of justified*









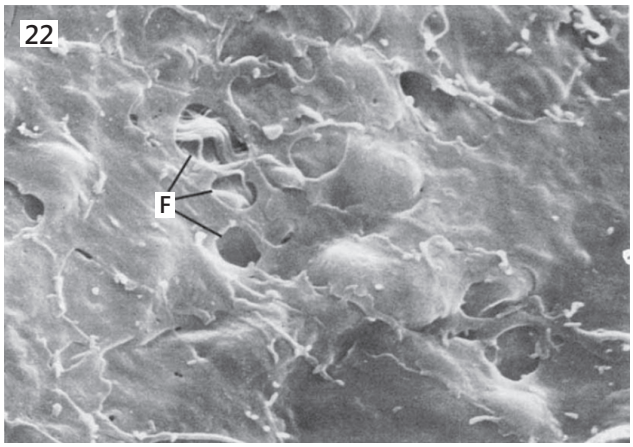


Рис. 185. Фенестрації м'якої оболони спинного мозку молодої[1] собаки. Скануюче електронно-мікроскопічне дослідження. Збільшення: 16 — ×1400, 18 — ×700, 19 — ×150, 20 — ×280, 22 — ×7900. M. W. Cloyd i F. N. Low *(1974)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: A — artery, BV — blood vessels, CTF — connective tissue fibers, F — fenestrations, FC — free cells, PC — surface cellular layer

[1] 6–14 місяців.

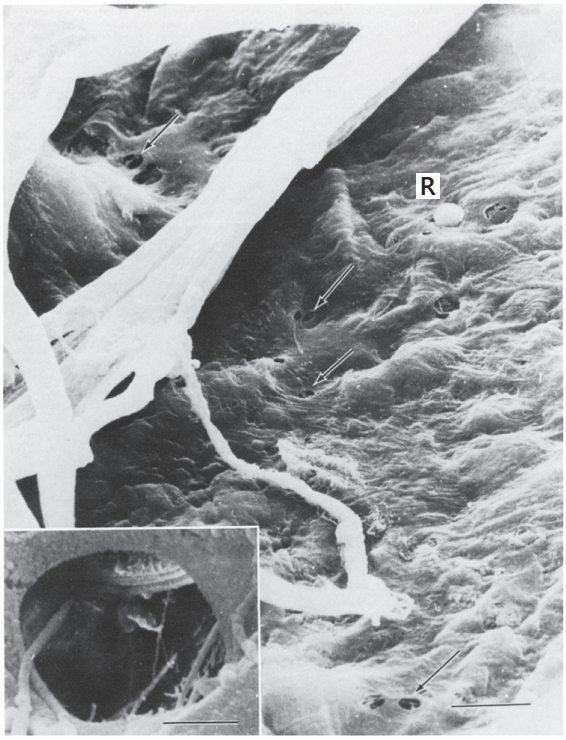


Рис. 186. Стомати на поверхні основної артерії дорослої кішки *(позначено стрілками)*. Скануюче електронно-мікроскопічне дослідження. Масштабна смужка праворуч — 10 мкм, ліворуч — 1 мкм. R — red blood cell. N. T. Zervas та співавтори *(1982)*

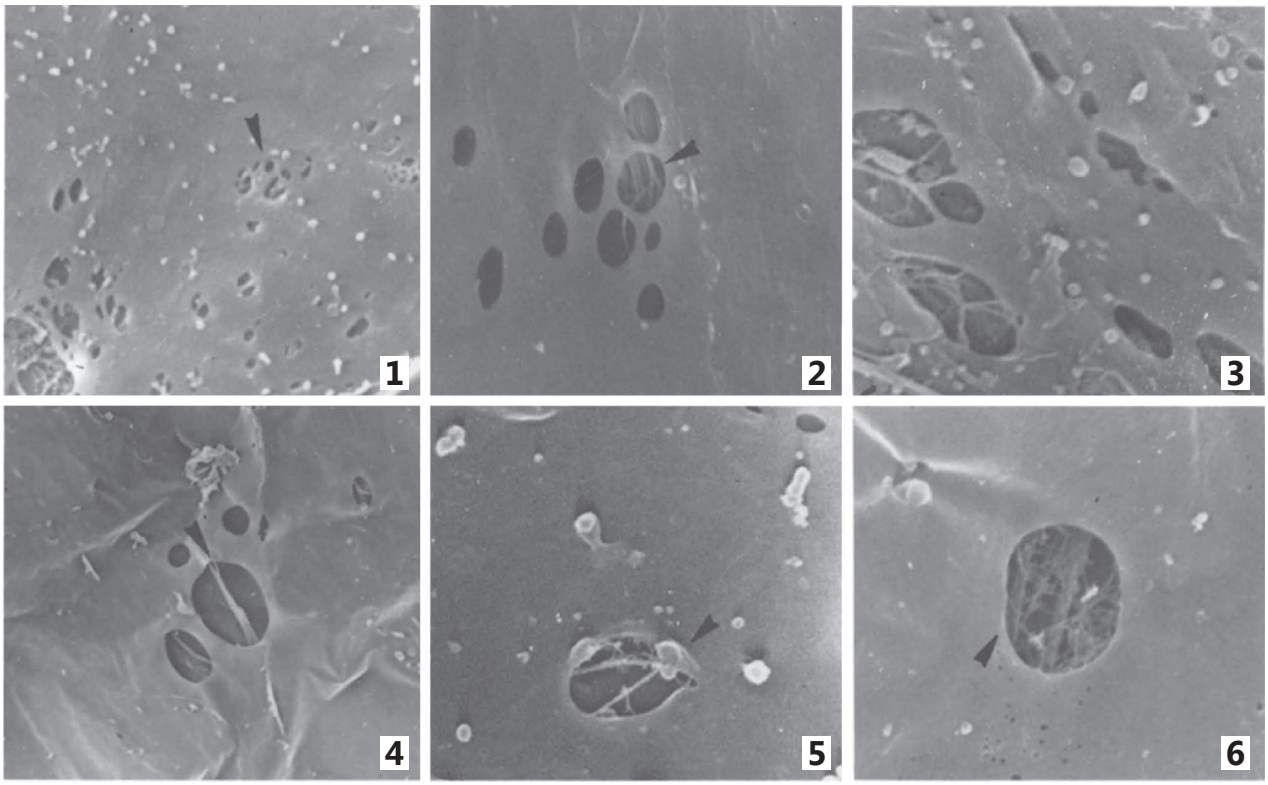


Рис. 187. Стомати оболон головного мозку плода людини на 24–30-му тижнях гестації *(вказано стрілками)*. Скануюче електронно-мікроскопічне дослідження. Збільшення: 1 — ×2100, 2— ×3500, 3 — ×12 000, 4 — ×2500, 5 — ×5000, 6 — ×8000. J. Li та співавтори *(1996)*.

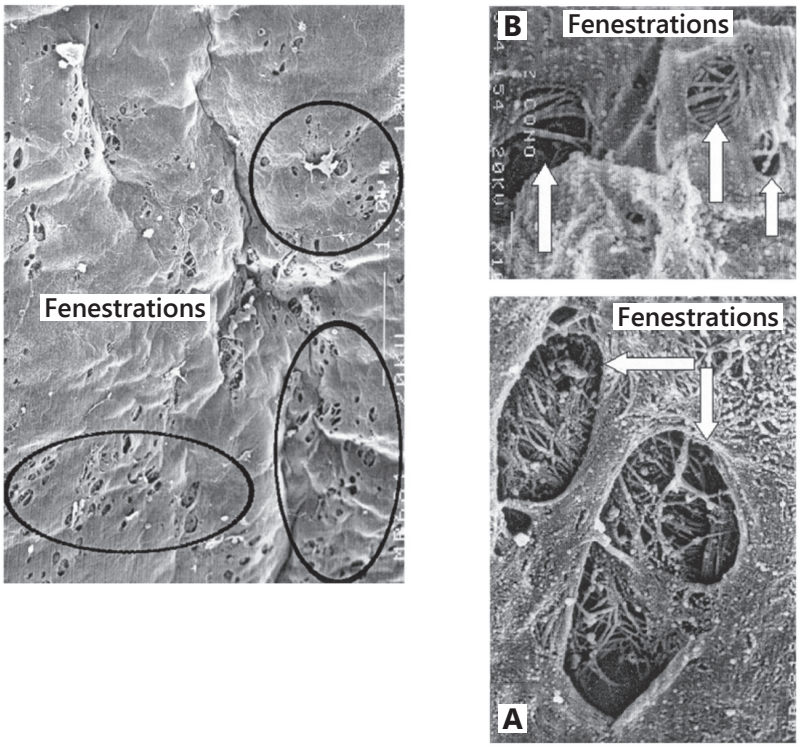


Рис. 188. Фенестрації м'якої оболони спинного мозку і спинномозкового нерва (**A**) дорослої людини. Скануюче електронно-мікроскопічне дослідження, мале збільшення — у 230 разів, велике — у 10 000 (A) і 4500 (**B**) разів. M. A. Reina та співавтори *(2004)*

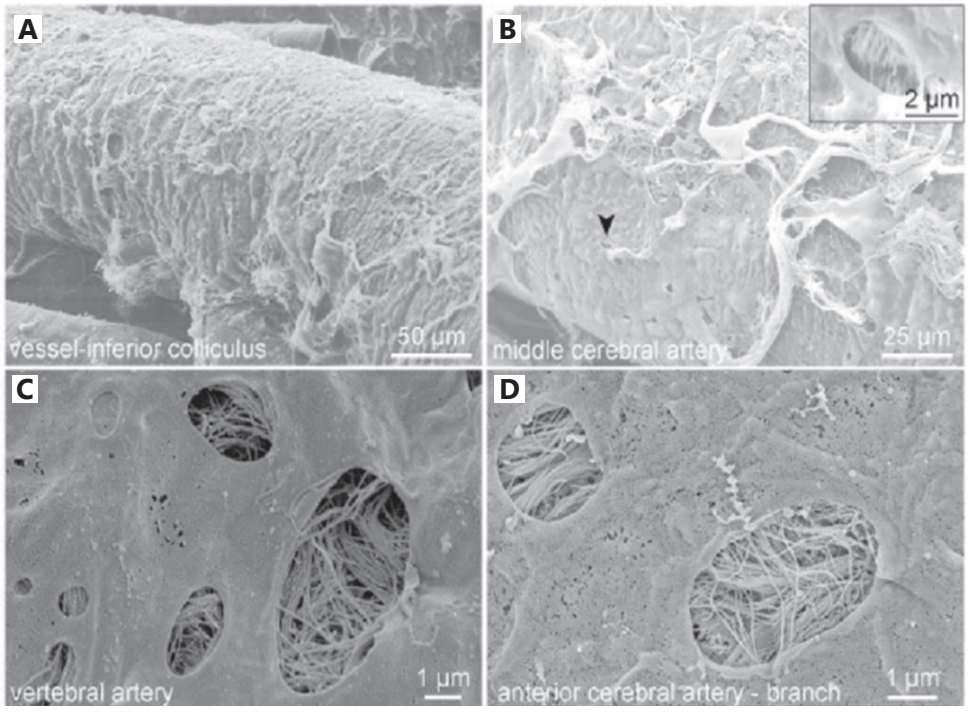


Рис. 189. Стомати у м'якій мозковій оболоні над поверхнею хребтової (**C**) і передньої мозкової (**D**) артерії зрілого щура. Скануюче електронно-мікроскопічне дослідження. M. Pizzo та співавтори *(2017)*

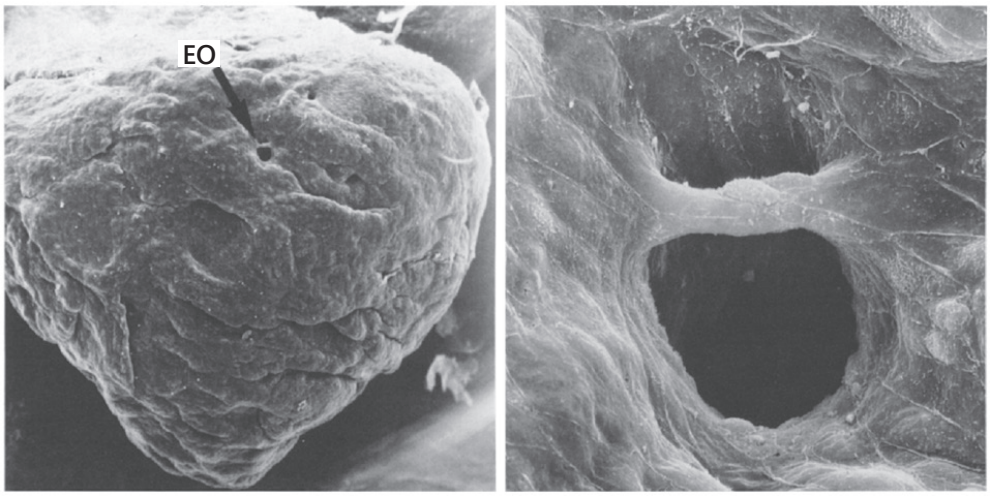


Рис. 190. А це вже канал на вершині пахіонової грануляції. EO — endothelium-lined opening. Ліворуч — збільшення у 77 разів, праворуч — у 950 разів. Видно, що канал висланий ендотелієм; куди він іде — невідомо. Автори називають ці канали — дрібними венозними, оскільки грануляція — випинання у порожнину венозної пазухи. Скануюче електронно-мікроскопічне дослідження. M. L. Upton і R. O. Weller *(1985)*

Оскільки збільшення внутрішньочерепного тиску найпевніше обумовлює посилення дренажу венами ТМО, таке припущення може виявитися вірним.

а скільки ліквору дренується лімфатичними шляхами?

Коротко повторимо, що павутинна оболона складається з кількох шарів клітин, зімкнених десмосомами, клітини зовнішнього шару зшиті ще й щільними контактами, що значно утруднює її проникність[1]. Однак у мозкових оболонах ссавців і людини існують невеликі віконця — стомати[2], через котрі ~LCS~ може потрапляти у товщу ТМО і у суміжсудинні простори. У лімфатичні колектори шиї ~LCS~ дренується: суміжсудинно[3], лімфемою ТМО, періневрально — вздовж нюхових ниток і вздовж зорового, лицевого, трійчастого, присінково-завиткового, блукаючого і спинномозкових нервів, а також структурами внутрішнього вуха[4],

hesitation) that the perceptual disturbance (usually visual) that announces the attack is the result of cortical spreading depression (CSD; Leao and Morrison, 1945; Pietrobon and Moskowitz, 2014; Burstein et al., 2015). CSD is aregenerative disruption of neuronal activity that slowly progresses as a wave over the cortex (Leao, 1944b)and is accompanied by dilatation of meningeal vessels (Leao, 1944a). MRI studies on patients with migraine with aura have shown a suppression of sensory response in the cortex, hyperemia, and hyperoxygenation, all features of CSD as described by Leao (Cao et al., 1999; Hadjikhani et al., 2001). CSD in rats induces prolonged activity in the ipsilateral trigeminal ganglion and the trigeminal nucleus caudalis (Zhao and Levy, 2015) and beyond into the contralateral high-ordertrigeminal nociceptive pathway (Cui et al., 2015). Activation of trigeminal neurons by CSD causes extravasation from the MMA (Bolay et al., 2002). The route of communication from parenchyma to dura is not known, but might be by centripetal ("antidromic") impulse traffic along the trigeminal afferents to the dura. Migraine headaches that arise with no apparent external trigger, and other types of primary headache, are more problematic (Edvinsson and Uddman, 2005; Russo, 2015). For some decades, attention focused on vasodilatation and regenerative activation of trigeminal terminals in the dura, but more recent work shows less activity in the dura than expected. Magnetic resonance angiography during spontaneous attacks has shown no dilatation of the MMA (Amin et al., 2013). This was also true when attacks were triggered by previous infusion of the vasodilator nitroglycerine (Schoonman et al., 2008), and only little vasodilatation (9.2 %) was found when attacks were triggered with CGRP (Asghar et al., 2011). We do, however, find one report of plasma protein extravasation (Knotkova and Pappagallo, 2007). A key discovery was that certain drugs effective against migraine have no action in the dura but do inhibit activation in the spinal trigeminal nucleus (Sixt et al., 2009), an example being naratriptan, which inhibits capsaicininduced release of CGRP from the brain stem, but not from the dura (Kageneck et al., 2014; see also Tringali et al., 2012). Current evidence suggests that migraine attacks arise from abnormal intracerebral activity (Bolay et al., 2002; Shevel, 2012; Pietrobon and Moskowitz, 2013;Akerman and Goadsby, 2015), so that trigeminal neurons are activated centrally, the sensation of pain still being referred to the appropriate sensory field. Centripetal ("antidromic") impulsesto the dura will then cause peripheral inflammation, sensitization, and positive feedback (Bolay et al., 2002; Edvinsson and Uddman, 2005; Hansen andAshina, 2014)."

[1] E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016, з посиланням на R. Alcolado та співавт., 1988.

[2] M. Pizzo та співавт., 2017, з посиланням на: M. W. Cloyd, F. N. Low, 1974; N. T. Zervas та співавт., 1982; M. A. Reina та співавт., 2004.

[3] R. O. Weller та співавтори, 2009; M. Matsumae та співавт., 2016.

[4] Оглянуто у: *J. B. Brierley*, 1950; *H. F. Cserr* та співавт., 1992; *Ю. И. Бородин* та співавт., 1999, 2005 [*Бородин Ю. И., Песин Я. М., Габитов В. Х. Пути оттока жидкости из полости черепа в лимфатическое русло организма. Бюллетень СО РАМН. 1999. №2.С. 95–96; Бородин Ю. И., Песин Я. М. Мозг и жидкие среды организма. Бишкек, Новосибирск, 2005:184 с.*]; *Я. М. Песин* та співавт., 2009 [*Песин Я. М., Оморов Н. К., До-*

шляхами навколо кавернозної пазухи і навколо гіпофіза[1]. Хоча, значимість позанюхових шляхів дренажу ліквору у лімфатичну систему залишається дискусійною[2].

Стосовно об'ємної спроможності лімфатичного шляху відведення ~LCS~, T. Brinker та співавтори *(2014)* розкривають суперечливі дані. Так, згідно з результатами F. C. Courtice й W. J. Simmonds *(1951),* через 5 год після введення альбумінового прослідника у підпавутинний простір кроля лише 5 % його кількості виявляли у шийних лімфатичних вузлах; за даними J. G. McComb *(1983),* лімфатичний шлях забезпечує 26 % дренування прослідника в кров; за результатами вивчення кліренсу йод-міченого альбуміну сироватки крові людини із ~LCS~ вівці *(M. Boulton та співавт., 1998),* 40–48 % загального об'єму ~LCS~ дренується екстракраніальними лімфатичними колекторами. За даними M. W. Bradbury та співавторів *(1981)*, отриманими під час дослідження кліренсу міченого радіоактивним йодом альбуміну з інтерстиційного простору мозку кроля, 50 % виведення здійснюється періваскулярно у лімфатичні колектори шиї; у випадку введення аналогічного прослідника в ~LCS~ вівці у шийний лімфатичний апарат дренується 32 %[3]. M. W. Bradbury й D. F. Cole *(1980)*[4] виявили, що через 6–8 год після введення міченого радіоактивним йодом альбуміну у бічний шлуночок 13 % *(у кішки)* і 39 % *(у кроля)* його кількості дренувалося з ~LCS~ у шийні лімфатичні колектори; за умов виключення трансетмоїдального шляху дренаж ~LCS~ у шийні лімфатичні колектори кроля зменшувався на ~90 % *(M. W. Bradbury, R. J. Westrop, 1983[5])*. У приматів 30–50 % кількості I^{125}-альбуміну, тривало інфузованого у ~LCS~, надходить у позачерепні тканини і лімфатичні колектори шиї *(J. G. McComb, 1990[6])*. Згідно з даними M. Maloveska та співавторів *(2018)*, динаміка черезлімфатичного виведення барвника Evans blue з підпавутинного простору[7] дорослого щура така: його появу у глибоких лімфатичних вузлах шиї спостерігають через 3 год після введення у велику потиличну цистерну, максимальну концентрацію — через 1 добу, до 7-ї доби концентрація зменшується уп'ятеро, станом на 12-ту добу — вдесятеро; загалом[8], барвник виявляли у лімфатичноподібних судинах ТМО[9], але не у корі головного мозку[10].

Уцілому, гіпотетична вага кожного з магістральних шляхів відтоку ~LCS~ із порожнини черепа наступна: 1/3 ~LCS~ дренується спинномозковими судинами, 1/3 — через ТМО у ділянці *lamina cribrosa* і 1/3 — пахіоновими грануляціями *(E. N. T. P. Bakker та співавт., 2016[11])*. Вважається вірогідною суттєва різниця між часткою кожного із шляхів у дренуванні ~LCS~ у експериментальних тварин і у людини; якщо у тварин на лімфатичний шлях може припадати до 50 % відведення ~LCS~, у людини вага цієї ланки дренажу, ймовірно, менша, однак на даний час залишається невідомою[12].

ронин Б. М. К вопросу об оттоке спинномозговой жидкости в лимфатическое русло. Бюллетень сибирской медицины,2009;3:27–30]; M. Pollay, 2010; И. И. Каган та співавт., 2013 [*Каган И. И., Чемезов С. В., Ким В. И., Демин А. В., Пряхин А. В.* Состояние проблемы и новые данные о ликворо-лимфатических связях в центральной нервной системе [Текст] // Новые задачи современной медицины: материалы II Междунар. науч. конф. *(г. Санкт-Петербург, май 2013 г.). СПб.: Реноме, 2013. С. 23–26. URL https://moluch.ru/conf/med/archive/86/3766/ (дата обращения: 16.03.2019)*]; B. Engelhardt та співавт., 2016, 2017. Див. також M. Matsumae та співавт., 2016, з посиланням на: R.P. Manzo та співавт., 1990; J.B. Brierley, 1948. Стосовно зв'язку рідинного середовища внутрішнього вуха і простору — *L. Sakka* та співавт., 2011, з посиланням на: *Gopen Q, Rosowski JJ, Merchant SN. Anatomy of the normal human cochlear aqueduct with functional implications. Hear Res 1997;107:9–22*.

[1] И. И. Каган та співавт., 2013 [Каган И. И., Чемезов С. В., Ким В. И., Демин А. В., Пряхин А. В. Состояние проблемы и новые данные о ликворо-лимфатических связях в центральной нервной системе [Текст] // Новые задачи современной медицины: материалы II Междунар. науч. конф. *(г. Санкт-Петербург, май 2013 г.). СПб.: Реноме, 2013. С. 23–26. URL https://moluch.ru/conf/med/archive/86/3766/ (дата обращения: 16.03.2019)*], з посиланням на: А. В. Демин, 1999 [Демин А. В. Внечерепные лимфатические пути компенсации мозговых кровоизлияний. Автореф. дис. … канд. мед. наук. Оренбург, 1999. 21 с.]; M. Johnston та співавт., 2007.

[2] M. Matsumae та співавт., 2016, з посиланням на M. Pollay, 2010.

[3] L. Koh та співавтори 2005, з посиланням на: *Bradbury MW, Deane R, Segal MB, Westrop RJ: Recovery of [125I] albumin in deep cervical lymph of the sheep after intraventricular injection. J Physiol 1980, 305:52P*.

[4] Цит. за: L. Koh та співавт., 2005.

[5] "*After single injection of [^{125}I]albumin into a lateral ventricle of control rabbits, a mean of 14.8 % of the radioactivity lost from brain-c.s.f. was recovered during 6 hr in the lymph of the cannulated jugular trunk of one side. Injection of kaolin into the olfactory fossa or sealing of the cribriform plate with cyanoacrylate glue reduced the recovery of [^{125}I]*albumin to 3.3 % and 1.9 % respectively at 2–3 weeks after the procedure designed to block the cribriform plate."

[6] *McComb GJ, Hyman S: Lymphatic drainage of cerebrospinal fluid in the primate. In Pathophysiology of the blood-brain barrier. Edited by: Johansson BB and Widner H. Amsterdam, Elsevier Science Publishers; 1990:421–437 (цит. за: L. Koh та співавтори 2005)*.

[7] Барвник вводили у велику потиличну цистерну дорослих анестезованих щурів.

[8] Виходячи з матеріалу статті, термін дослідження ТМО на предмет наявності барвника встановити важко; найімовірніше, йдеться про 3 год після введення у підпавутинний простір.

[9] Імуногістохімічне фенотипування ендотеліоцитів не здійснювали.

[10] У речовині кори барвник практично відсутній *(див. Fig. 2B, Fig. 7 C)*.

[11] З посиланням на: J. G. Veening, H. P. Barendregt, 2010.

[12] O. Semyachkina-Glushkovskaya та співавтори *(2018),* з посиланням на R. O. Weller та співавторів *(2009)* й ряд інших праць: "*Weller et al. [16] discussed that there are significant differences between the drainage of CSF in animals and humans. So, up 50 % of CSF in most animals drain into extracerebral lymphatics, while in humans it drains directly into venous circulation through the arachnoid system [16,19]. The proportion of CSF*

лікворний ефір

Якщо ви бува подумали, що "*Plaudite, cives, plaudite, amici, finita est comoedia*"[1], мовляв, лікворних ілюзіонізмів катма, закінчилися, — ви помилилися. Ми нарешті переходимо до того, у зв'язку з чим увесь цей мокрий розділ влито у сутнісно й естетично іншу, електрично-нейрофізіологічну текстуальну плоть.

Оскільки основний об'єкт електронейрофізіології плаває у черепній діжці, хтось може собі дозволити розкіш фантазії на тему *"впливу ліквору на роботу рухового апарату"* чи, приміром, *"роль ліквору у регіонарній регуляції активності мереж мозку"*, або *"ліквор і мислення"*.

Ви будете здивовані, але такі білі вірші-рядки лабораторного грантосмокта або просто щедрої на ідеї людини уже навіть не *science fiction*, це — документальне кіно, інколи чорно-біле, з левітанівським закадровим голосом. Тобто уже з *"отакееееенним"* емпіричним підґрунтям. Ліквор — як той таємничий *"ефір"* у доейнштейнівській фізиці, слугує середовищем для розповсюдження найрізноманітніших сигналів, уловлюваних спеціальними нервовими клітинами.

Ось про це й поговоримо. Почнемо з ліквороконтактувальних нейронів.

ті, що розмовляють з ліквором

Відносно нещодавно виповнилося сторіччя від моменту опису спеціалізованих нейронів мозку, котрі виконують роль внутрішньолікворних антен — ліквороконтактувальних нейронів *(ЛКН)*. L. Djenoune та C. Wyart *(2014, 2017)* серед найважливіших ранніх робіт, присвячених вивченню ЛКН, наводить праці W. Kolmer *(1921)* і E. Agduhr *(1922)*.

W. Kolmer *(1921)* у праці, присвяченій вивченню так званого *"сагітального органа"* хребетних[2], висловлює думку щодо його зв'язку з так званою ниткою Рейснера[3] й інтерпретує власні дані стосовно гістологічної структури епендими[4] з точки зору актуальних на той час уявлень про асоційований з нею нейронний апарат. Стаття E. Agduhr *(1922)* присвячена філо- й онтогенетичним аспектам порівняльної морфології так званого центрального сенсорного органа хребетних[5] — ймовірно, сукупності чутливих нейронів спинного і довгастого мозку пара/трансепендимарного розташування[6]. При цьому автор фіксує пріоритет опису інтраепендимарних нейронів за Renaut[7], котрі були знайдені ним у міноги. Подальший ряд дослідників, що найбільш значимо долучилися до вивчення цього виду клітин у різних видів, за словами E. Agduhr *(1922)*, має такий

---

drainage into lymphatics remains unknown [70]."

[1] Латинський ідіоматичний вираз — *"Рукоплещите, граждане, рукоплещите, друзья, комедия окончена"; https://ru.wiktionary.org/wiki/финита_ля_комедия.*

[2] В оригіналі — '*Das "Sagittalorgan" der Wirbeltiere*'. Йдеться насамперед про підспайкову *(субкомісуральну) ділянку епендими (підспайковий орган) — місце початку нитки Рейснера (див. далі). L. Djenoune та C. Wyart (2017) називають його "парасагітальним органом": "Their observations suggested that CSF-cNs could compose a sensory organ (referred to as the parasagittal organ by Kolmer and sense organ by Agduhr) at the interface between the CSF and the CNS at the level of the spinal cord." Вивченню структури нитки Рейснера присвячена інша праця цього автора — W. Kolmer (1931).*

[3] W. Kolmer *(1921): "Als sogennntes, subcommissurales Organ bezeiehnete Nicholls eine besondere auffallige Partie der Auskleidung der Hirnhohlen, des Ependyms, das sich in der Gegend der hinteren Commissur unmittelbar central von dieser vorfindet. ... In neuester Zeit hat Bauer-Jokl (2) uber die vergleichende Histologie dieses Organes eine sehr eingehende Untersuchung angestellt, bei der sie hauptsachlich das reiche Gehirnserienmaterial des Obersteiner schen neurdogischen Institutes in Wien benutzte. Was die Epithelzellen selbst betrifft, die das Organ zusammensetzen, spricht sich die Verfasserin dahin aus, dass es sich um zylinderformige, langgestreckte Zellen handle, die haufig den Charakter von Becherzellen aufweisen sollen, an der Oberflache einen auffallend scharfen Rand zeigen und mit einem Flimmerbesatz versehen sind. Eine Beziehung zu dem Reissner schen Faden, jenem merkwurdigen, ratselhaften Gebilde im Centralkanal, das schon zu den verschiedensten Hypothesen Anlass gegeben hat, vermisste sie im Gegensatz zu verschiedenen fruherer Autoren, welche das Subcommissural organ als den Ursprungsort des Reissner schen Fadens ansahen."* Наш, аматорський переклад наведеного фрагмента: *"У якості так званого субкомісурального органа Ніколлс розглядав особливу помітну частину вистилаючої порожнини мозку, епендиму, яка знаходиться в області задньої спайки, безпосередньо в ній. ... Зовсім недавно Бауер – Джокл (2) провів детальне вивчення порівняльної гістології цього органа, головним чином з використанням багатого серійного матеріалу Головного неврологічного інституту Оберштайнера у Відні. ... Що стосується самих епітеліальних клітин, які складають орган, автор стверджує, що вони циліндричні, видовжені, часто описувані як келихоподібні, мають виразний гострий мерехтливий край. Нитку Рейснера — цю дивну, загадкову структуру в центральному каналі, яка вже слугувала предметом найрізноманітніших припущень — залишено поза увагою, на відміну від ранніх дослідників, котрі вбачали у підкомісуральному органі місце її виникнення."*

[4] Субкомісурального органа, а також і центрального каналу.

[5] Автор обережно озвучує цей термін, назва статті звучить так: *"Über ein zentrales Sinnesorgan (?) bei den Vertebraten."*

[6] В оригіналі — *"intraependymalen Nervenelemente."*

[7] Renaut, Recherches sur les centres amyeliniques. I. La Neuroglie et l'Ependyme. Arch. de Physiol. normal, et pathologique Ser. II; T. 9.1882. **Цей і подальші 8 бібліографічних реквізитів наводимо згідно з E. Agduhr *(1922)*.**

вигляд: E. Hermz *(1884)*[1], F. K. Studnička *(1900)*[2], Pensa *(1903)*[3], W. Kolrner *(1905)*[4], L. Edinger *(1906)*[5], M. Wolff *(1907)*[6], D. Tretjakoff *(1913)*[7], W. Stendell *(1914)*[8].

Загалом, за словами L. Djenoune та C. Wyart *(2014, 2017),* W. Kolmer *(1921)* і E. Agduhr *(1922)*, використовуючи метод імпрегнації сріблом і забарвлення за Ніслем, описали ЛКН більш ніж у 200 видів хребетних[9]; характерною ознакою цих нейронів, згідно з їхніми результатами, є апікальне бульбоподібне випинання у порожнину центрального каналу і наявність базального аксона. Обидва автори висловлювали думку про належність ЛКН до специфічного сенсорного апарату, сказати б, до засобів *"лікворної чутливості"*. Враховуючи це, N. Dale та співавтори *(1987 а, б)* запропонували епонімічне позначення ЛКН на честь W. Kolmer і E. Agduhr[10]. Незважаючи на консенсус щодо пріоритету у питанні систематичного опису ЛКН, L. Djenoune і C. Wyart *(2017)* не виключають більш раннє спостереження цих клітин іншими дослідниками, фактично, солідаризуючись із позицією E. Agduhr *(1922)*[11]. І ще: у літературі можна зустріти різні варіанти назви ЛКН, наприклад, — інтраепендимарні нейрони[12], війчасті епендимарні клітини[13], лікворконтактуючі клітини[14] і ~LCS~-контактуючі нейрони[15] *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

які вони на вигляд

За узагальненими даними L. Djenoune та C. Wyart *(2017),* епендима центрального каналу спинного мозку містить кілька видів клітин: **1)** найбільша фракція — епендимоцити, з'єднані між собою щілинними[16] і адгезивними[17] контактами[18] й володіють переважно двома рухомими війками[19]; **2)** таніцити, що контактують із судинами речовини спинного мозку[20]; **3)** GFAP-позитивні і нестинпозитивні радіарні клітини, відростки яких сягають піальної поверхні спинного мозку[21]. У субепендимарному шарі описано GFAP[22]-позитивні клітини, а також клітини, що експресують маркери радіарної глії BLBP[23] і CD15, які розглядають як підтип таніцитів[24]. Тут же розташовані й ЛКН[25] *(Ibid.)*.

---

[1] *Hermz, E., Über die Bildungsweise der Ganglienzellen im Ursprungsgebiet des N. acustieo-faciatis bei Ammoeoetes. Sitzungsber. d. math.-phys. Klasse d. acad. d. Wiss. in München 14. 1884*.

[2] *Studnička, F.K., Untersuchungen uber den Bau des Ependyms der nervösen Zentralorgane. Anat. Hefte 15. 1900*.

[3] *Pensa, Boll. de Soc. Med. Chirurg. di Pavia 1903, S.158–160*.

[4] *Kolrner, W., Zur Kenntnis des Rückenmarks von Ammocoetes. Anat. Hefte 29. 1905*.

[5] *Edinger, L., Einiges vom "Gehirn" des Amphioxus. Anatomischer Anzeiger 28. 1906*.

[6] *Wolff, Max, Bemerkungen zur Morphologie und zur Genese des Amphioxus-Rückenmarkes. Biol. Zentralbl. 27. 1907*.

[7] *Tretjakoff, D., Die zentralen Sinnesorgane bei Petromyzon. Arch. mikroskop. Anat. 83. 1913*.

[8] *Stendell, W., Zur Histologie des Rückenmarkes vom Amphioxus. Anatomischer Anzeiger 46. 1914*.

[9] У версії L. Djenoune та C. Wyart *(2017)* на даний час ЛКН виявлено у понад 200 видів тварин саме на рівні спинного мозку.

[10] *"Kolmer – Agduhr cells"*; навед. за L. Djenoune та C. Wyart *(2017)*.

[11] "*Often, the neuronal nature of CSF-cNs has been occluded due to the direction of the axonal projections relative to the section plane in transverse sections. Therefore, we cannot exclude that previous studies referring to these cells as ependymal cells were omitted here." (L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

[12] Інтраепендимарні нейрони *("intraependymalen Nervenelemente")*; E. Agduhr, 1922.

[13] *"Ciliated ependymal cells"*; A. Roberts, J.D. Clarke, 1982.

[14] *"Liquor contacting cells or neurons"*; L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: A. J. Kaduri та співавт., 1987 [*Kaduri AJ, Magoul R, Lescaudron L, Campistron G, Calas A. Immunocytochemical approach of GABAergic innervation of the mouse spinal cord using antibodies to GABA. J. Hirnforsch. 1987;28(3):349–355*]; B. L. Roberts та співавт., 1989; L. Brodin та співавт., 1990; K. Uematsu та співавт., 1993; J. L. Schotland та співавт., 1996; A. Chiba, S. Oka, 1999; M. J. Acerbo та співавт., 2003; A. G. Dervan, B. L. Roberts, 2003; M. Megias та співавт., 2003.

[15] *"Cerebrospinal fluid-contacting neurons"*; найпоширеніша назва; L. Djenoune, C. Wyart, 2017.

[16] Англ. — *gap junctions*.

[17] Англ. — *zonula adherens junctions*.

[18] З посиланням на: J. E. Bruni, K. Reddy, 1987.

[19] Англ. — *motile cilia*; з посиланням на: C. Alfaro-Cervello та співавт., 2012.

[20] З посиланням на: R. Seitz та співавт., 1981; J. E. Bruni, K. Reddy, 1987.

[21] З посиланням на: J. C. Sabourin та співавт., 2009; J. P. Hugnot, R. Franzen, 2011; C. Alfaro-Cervello та співавт., 2012.

[22] *Glial fibrillary basic protein*, маркер астроцитів.

[23] *Brain lipid-binding protein*.

[24] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: J. C. Sabourin та співавт., 2009; J. P. Hugnot, R. Franzen, 2011.

[25] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: E. Agduhr, 1922; W. Kolmer, 1921, 1931; B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1971; M.E. Stoeckel та співавт., 2003; J. C. Sabourin та співавт., 2009.

ЛКН знаходять у різних ділянках мозку, особливо значна їх концентрація у елементах циркумвентрикулярної системи — підзвідному й підспайковому органах, а також у епіфізі, паравентрикулярному органі, у сітківці й гіпофізі[1] *(Ibid.)*. Морфологія, функції й імуногістохімічні маркери ЛКН у різних ділянках мозку відрізняються[2] *(Ibid.)*. За даними електронно-мікроскопічних досліджень[3], вони володіють одним апікальним дендритним розширенням[4], яке контактує з ~LCS~, експресує дендритні маркери, наприклад MAP2[5], у більшості спостережень несе пучок мікроворсинок[6], у деяких видів[7] — лише одну типову кіноцилію[8] *(Ibid.)*. У гіпоталамічних ЛКН апікальне дендритне розширення володіє однією атиповою, нерухомою віякою[9] з аксонемою у вигляді 9 зовнішніх пар[10] і не містить мікроворсинок *(Ibid.)*. Бульбоподібні апікальні розширення ЛКН у ссавців, птахів, амфібій і непарноніздрьових[11] містять внутрішньоклітинні елементи, характерні для секретуючих клітин — численні везикули й мікротрубочки, а також мітохондрії, мультивезикулярні тільця, щільні гранули, везикули з прозорою чи щільною серцевиною *(Ibid.)*. Апікальні дендритні вирости з'єднані з оточуючими епендимоцитами десмосомоподібними контактами, за іншими даними — адгезивними[12] або одразу обома видами міжклітинних контактів *(Ibid.)*. У деяких випадках можливе приторкання кіноцилії до розташованої у порожнині центрального каналу нитки Рейснера; на думку W. Kolmer *(1921)*, саме ця особливість може бути ключовою в активації *"нейросенсорних клітин"*[13] епендими центрального каналу на тлі переміщень спинного мозку чи інших причин зміщення нитки Рейснера *(Ibid.)*.

Тіла спинномозкових ЛКН розташовані інтра- або субепендимарно[14] протягом усього центрального каналу; у пасюка найчисленніші у грудному відділі, на поперечному зрізі спинного мозку у стінці центрального каналу розподілені рівномірно; у миші локалізовані здебільшого дорзально і вентрально, рідше — у бічних частинах епендими *(Ibid.)*. Густина розташування в епендимі спинного мозку більша, ніж у стовбурі мозку *(Ibid.)*. Тіла ЛКН володіють меншою електронно-мікроскопічною щільністю, ніж оточуючі епендимоцити, у більшості спостережень — круглі або яйцеподібні[15], діаметром 10 мкм, у полігональних чи паличкоподібних форм — 13–28 мкм, у веретеноподібних — до 22 мкм завдовжки *(Ibid.)*. Ядро у більшості випадків кругле або овальне, містить одне або кілька ядерець *(Ibid.)*. Порівняно з епендимоцитами ЛКН містять більше мікротрубочок і елементів зернистого ендоплазматичного ретикулуму; вільні рибосоми і везикули зі щільним ядром розподілені по всій цитоплазмі, що свідчить про високий рівень протеїнсинтезуючої активності *(Ibid.)*.

---

[1] Саме так: "*CSF-cNs can be found throughout the brain in structures such as the SCO, the pineal gland, the hypophysis, the retina, the paraventricular organ among others (Vigh, Teichmann, & Aros, 1969; Vigh & Vigh-Teichmann, 1981, 1998; Vigh, VighTeichmann, & Aros, 1970).*" L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: B. Vigh та співавт., 1969, 1970; B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1981, 1998.

[2] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1981, 1998; I. Vigh-Teichmann, B. Vigh, 1989.

[3] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1971, 1973.

[4] *"Apical dendritic extension."* Ця структура отримала ряд альтернативних назв *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017):* центральне тіло *("central body"; B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1973; B. Vigh та співавт., 1974),* дендритний відросток/терміналь/закінчення *("dendritic process/terminal/ending; B. Vigh, I. Vigh-Teichmann, 1973; B. Vigh та співавт., 1974, 1977),* край пензля, або пензлевий край *("brush border"; N. Dale та співавт., 1987 a), бутон ("bud"; M.E. Stoeckel та співавт., 2003),* бульбоподібне закінчення *("bulb-like ending"; E. Jalalvand та співавт., 2014)*.

[5] *Microtubule-associated protein 2*; щонайменше, у щура і миші.

[6] *"Tuft of microvilli."* Кількість ворсинок демонструє міжвидову варіативність; у миші, макака, опосума й, можливо, у щура їхня кількість менша, ніж у амфібій і костистих риб. У амніотів *(птахів, плазунів і ссавців)* кількість ворсинок зазвичай менша, ніж у анамній *(риб і жаб),* що пов'язано із їхнім розташуванням на спеціалізованому вузькому стручкоподібному апікальному дендритному вирості; у анамній ворсинки розташовані на слабко видовженій апікальній частині соми ЛКН *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

[7] Кіноцилії спінальних ЛКН у зрілих організмів знаходять у амфібій, непарноніздрьових *(міноги), птахів (кури), плазунів (черепахи) і, ймовірно, у ссавців (щури; оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

[8] Мікроворсинки *(microvilli)* — спеціалізовані утворення плазматичної мембрани товщиною 0.1 мкм і довжиною 1–2 мкм *(https://mmegias.webs.uvigo.es/02-english/5-celulas/ampliaciones/7-microvellosidades.php)* з характерною циліндричною морфологією й стрижневим пучком з 20–30-ти актинових волокон, зв'язаних різноманітними білками *(фімбрином, віліном і еспіном; https://en.wikipedia.org/wiki/Microvillus). Війка (cilium)* — складніше циліндричне випинання клітинної мембрани, товщиною 0,1–0,6 мкм й довжною від 3 мкм до 2 мм, з осьовою структурою — аксонемою, котра у первинних *(нерухомих)* війок містить 9 пар циркулярно розташованих навколо осі мікротрубочок, а у рухомих війок *(kinocilium)* — 9 пар циркулярно розташованих мікротрубочок і одну пару, розташовану по осі війки *(https://en.wikipedia.org/wiki/Cilium).* Якірна зона війки *(базальне тільце війки)* являє собою центріолю, сформовану дев'ятьма триплетами мікротрубочок γ-тубуліну *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Базальне_тільце).* Кіноцилії — спеціалізовані механосенсорні структури у складі чутливих клітин слухового й вестибулярного аналізаторів *(https://en.wikipedia.org/wiki/Kinocilium)*.

[9] Такі війки ще називають первинними; див. попередню виноску.

[10] Формула *"9×2+0"*, без центральної пари трубочок; див. вище.

[11] Міноги, *Petromyzontidae*.

[12] *Zonula adhaerens*.

[13] Тобто, ЛКН.

[14] У центральній драглистій речовині спинного мозку.

[15] Описані також трикутні й веретеноподібної форми.

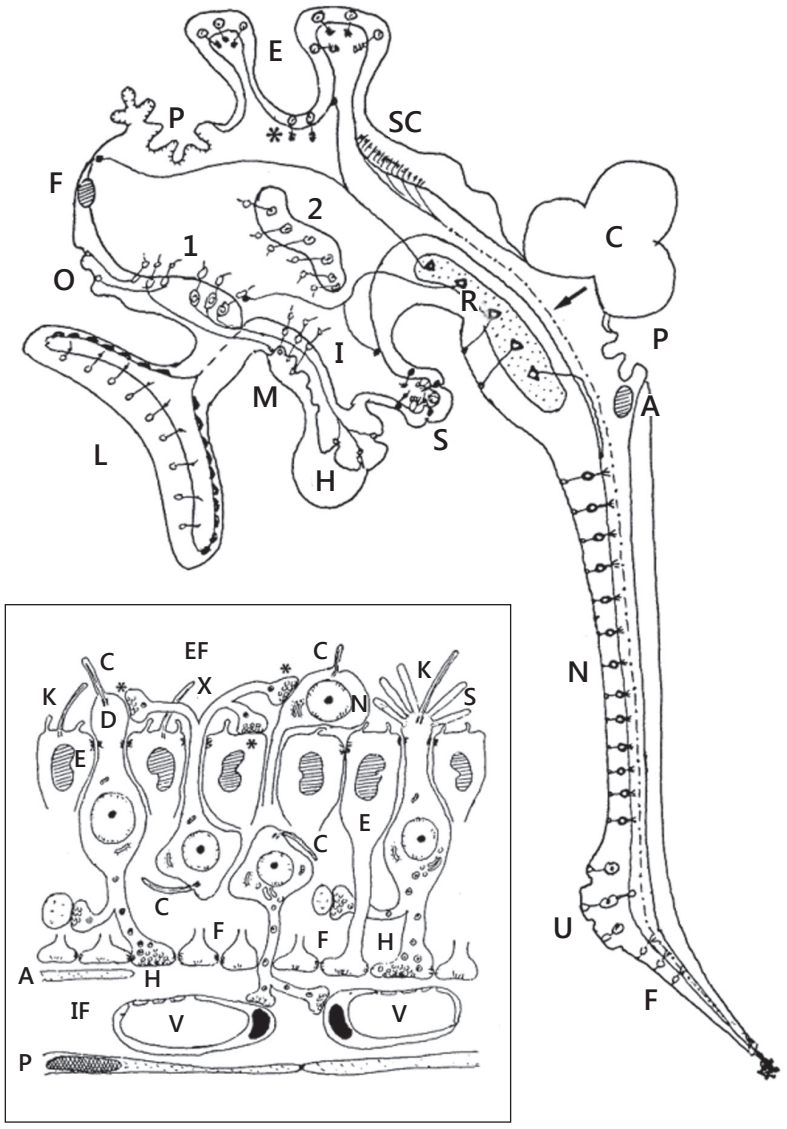


Рис. 191. Система ліквороконтактуючих нейронів за I. Vigh-Teichmann і B. Vigh *(1989)*.
Умовні позначення до великого рисунку *(мовою оригіналу):* E — pineal complex (pineal, frontal, parapineal and parietal organs considered circumventricular organs); L — lateral eye, R — raphe nuclei, A — area postrema, C — cerebellum, F — subfornical organ, H — anterior and posterior hypophysis, I — infundibular/tuberal nuclei, M — median eminence, N — spinal neurohemal area, O — organum vasculosum laminae terminals, P — choroid plexus and paraphysis, s — vascular sac, sc — subcommissural organ, T — terminal filum, U — urophysis, 1 — parvocellular and magnocellular preoptic/paraventricular nuclei, 2 — paraventricular organ, стрілка — нитка Рейснера, * — "deep photoreceptors" of the epithalamus.
Умовні позначення до нижнього лівого рисунку *(мовою оригіналу)*: CSF — cerebrospinal fluid, D — CSF-contacting sensory dendrite terminals, N — intraventricular neurons, X — supraependymal axons, * — синапси супраепендимальних аксонів.
A — arachnoid, c — нерухома війка з аксонемою 9 × 2 + 0, E — ependyma, EF — external CSF space, F — filial endfeet, H — neurohormonal axon terminal, IF — internal CSF space, K — kinocilium, NH — neurohormonal terminal, p — pia mater, s — stereocilia, v — vessels in the subarachnoid space

Цитоплазма не містить проміжних філаментів і адипосом[1] *(Ibid.)*. Спинномозкові ЛКН пов'язані з суміжними епендимоцитами апікальними адгезивними контактами[2] *(Ibid.)*. На базальній поверхні соми[3] виявляють синаптичні терміналі[4], що містять дрібні круглі й прозорі везикули *(Ibid.)*.

Аксони ЛКН розташовуються у сагітальній площині спинного мозку[5]; стосовно особливостей їхньої траєкторії, ймовірно, доцільно виокремлювати два види ЛКН. Перший — ЛКН, аксони котрих спрямовані вентролатерально, конвергують у напрямку двобічного пучка, відомого як центроповерхневий тракт[6], фор-

[1] *"Lipid droplets."*

[2] *"Zonulae adhaerens."*

[3] В оригіналі — *"abluminal side."*

[4] Аксосоматичні синапси.

[5] Згідно з даними, оглянутими L. Djenoune та C. Wyart *(2017),* у щура аксони ЛКН розташовані в сагітальній площині у складі щільного пучка волокон *(вірогідно, вентральніше центрального каналу, часто між базальними кінцями епендимоцитів),* вони також поширюються поміж волокон вентральної порції кірково-спинномозкового шляху й формують контакти з піальною поверхнею спинного мозку в ділянці вентральної щілини *(посилання на: M.E. Stoeckel та співавт., 2003).* У кішки й макака присутні два види ЛКН *(посилання на: C.C. LaMotte, 1987)*.

[6] Англ. — *centrosuperficial tract*.

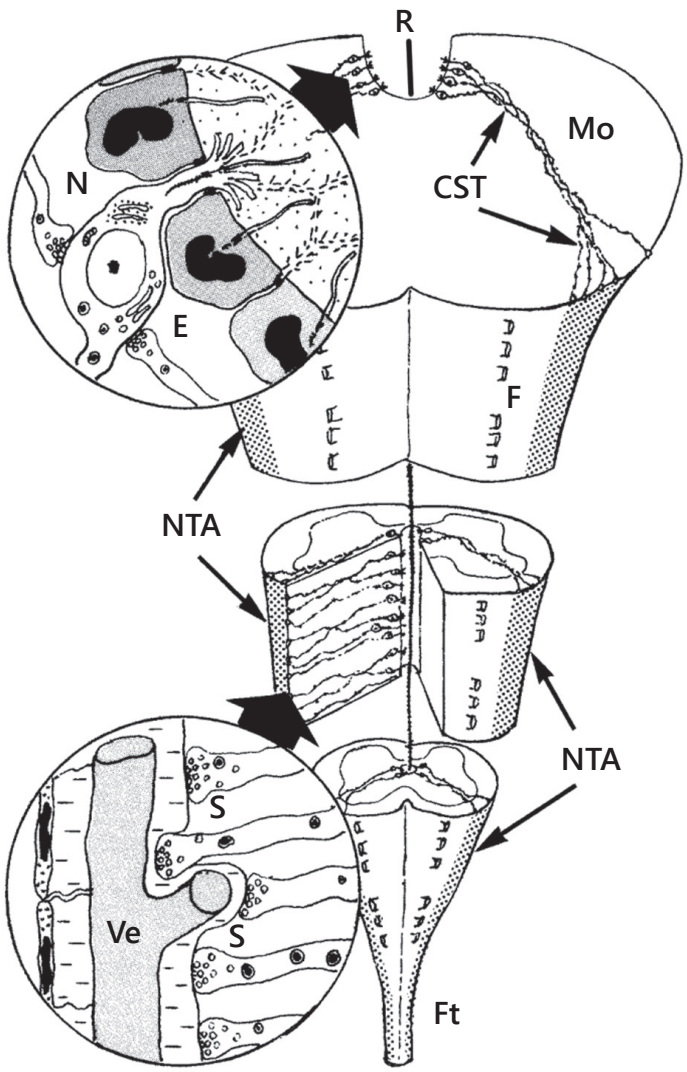


Рис. 192. Спинномозкові ліквороконтактуючі нейрони за B. Vigh та співавторами *(1977)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: CSF — cerebrospinal fluid, CST — centrosuperficial tract; E — ependymal cells; F — fila radicularia motorica; Ft — filum terminale; Mo — medulla oblongata; N — CSF contacting neuron; NTA — nerve terminal area formed by the axons of the CSF contacting neurons; R — Reissner's fiber; S — different types of synaptic hemidesmosomes on the basal lamina of the surface of the spinal cord; Ve — meningeal vessel

мують закінчення на вентральній поверхні спинного мозку у вигляді розширень[1], прикріплених гемідесмосомами до базальної мембрани м'якої оболони[2], і відносяться, таким чином, до нейросекреторного апарату, котрий може продукувати медіатори й інші речовини у підпавутинний простір каналу хребта[3], пов'язувати стан ~LCS~ у центральному каналі і у підпавутинному просторі[4]. Другий — ЛКН, що проектуються іпсилатерально рострально[5]. Найімовірніше, аксони ЛКН — немієлінізовані, експресують PSA-NCAM[6].

[1] З численними великими щільними везикулами.

[2] Інколи — поблизу поверхневих судин мозку — *I. Vigh-Teichmann, B. Vigh,* 1989, *Fig. 16. L. Djenoune* та *C. Wyart (2017)*: "*... the fibers form neurohormonal nerve endings attached by hemidesmosomes to the basal lamina of the spinal cord facing the subarachnoidal space.*"

[3] B. Vigh та співавтори *(1977)* стосовно цієї особливості ЛКН у нессавців зазначають: *"The silver impregnated axons of these cells converge to a paired centrosuperficial tract forming terminal enlargements at the ventrolateral surface of the spinal cord. Lying among glial endfeet these terminals are ultrastructurally similar to those present in known neurosecretory areas. The nerve endings are attached to the basal lamina, and they comprise many synaptic vesicles (200 to 400 A in diameter), as well as granular vesicles of different sizes (diameter 600 to 1800 A). The axons may lie within finger-like protrusions on the surface of the spinal cord, or they may terminate around vesseles. Morphological evidence suggests that these nerve terminals and the corresponding CSF contacting perikarya represent a spinal neurosecretory system possibly influenced by information taken up by its special dendrites protruding into the inner CSF space*."

[4] Див. схему у статті *B. Vigh* та співавт., 1977.

[5] L. Djenoune та C. Wyart *(2017)*: "*Second, CSF-cNs axons project in an ipsilateral and ascending manner.*"

[6] PSA-NCAM — polysialylated neuronal cell adhesion molecule; *L. Djenoune* та *C. Wyart (2017): "It also has to be noted that CSF-cNs express PSA-NCAM (Alonso, 1999; Bonfanti, Olive, Poulain, & Theodosis, 1992; Marichalet al., 2009; Seki & Arai, 1993a, 1993b; Stoeckel et al., 2003) and are not myelinated accordingly (rat: Stoeckelet al., 2003; turtle: Vigh et al., 1977)*."

медіаторний фенотип

У всіх досліджених видів ЛКН — ГАМК-ергічні нейрони, експресують GAD-65[1], GAD-67[2] і VGAT[3], у щура — також рецептори $ГАМК_A$ і $ГАМК_B$. Деякі автори ідентифікують два підтипи GAD-позитивних ЛКН з різною формою соми. У міноги[4] усі ГАМК-ергічні ЛКН володіють також ознаками глутаматергічного фенотипу[5], деякі з них[6] продукують також гліцин *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*. Експресію катехоламінів виявляли в ЛКН земноводних[7], риб[8], птахів[9]; експресію тирозингідроксилази — у кількох видів жаб[10] і у курей *(Ibid.)*. Дофамін визначали у ЛКН міноги, у представників хрящових[11] і костистих[12] риб, плазунів[13] і птахів[14], переважно вентральніше центрального каналу, у ГАМК-ергічних ЛКН нижньої пластинки[15]. Експресію серотоніну ЛКН виявлено у незрілої і дорослої саламандри, міноги, у міксин, риб[16], птахів[17], переважно вентрально[18] *(Ibid.)*. Декарбоксилазу ароматичних амінокислот[19], яка відіграє важливу роль в обміні моноамінів, передусім — слідових амінів[20], експресують деякі ЛКН у гризунів *(Ibid.[21])*. Спинномозкові ЛКН експресують також соматостатин[22], уротензин 2 і уротензин-2-пов'язаний пептид[23], деякі ендогенні опіоїдні пептиди[24] і VIP[25] *(Ibid.)*.

звідки вони

PKD2L1-позитивні[26] ЛКН *Danio rerio* є нащадками прогеніторів p3[27] і pMN[28] *(L. Djenoune та співавт., 2014)*: перші дають початок вентральній популяції ЛКН, другі — дорзальній. Апікальний виріст ЛКН дорзальної групи видовженіший вздовж стінки центрального каналу, у ЛКН вентральної групи — загалом компактніший *(Ibid.)*. Терміналі аксонів вентральних ЛКН формують стереотипні корзинчасті структури навколо соми каудальних первинних мотонейронів[29]; дорзальні ЛКН синапсують з вентролатеральними глутаматергічними клітинами, ймовірно, V0-v[30] *(Ibid.)*. ЛКН обох груп проектуються також на первинні комісуральні сенсорні

---

[1] *Glutamic acid decarboxylase*, 65 kDa.

[2] *Glutamic acid decarboxylase*, 67 kDa.

[3] *Vesicular GABA transporter*.

[4] І на даний час — лише у міноги.

[5] Експресують VGLUT *(vesicular glutamate transporter)* й власне глутамат; посилання на: *B. Fernandez-Lopez* та співавт., 2012.

[6] Розташовані вентрально; посилання на: V. Villar-Cervino та співавт., 2008.

[7] Саламандри.

[8] Сарган.

[9] Перепілка.

[10] *"African clawed frog, American bullfrog, Northern leopard frog."*

[11] Скати, *Amblyraja radiata*.

[12] Вугрові, *Anguillidae*.

[13] Хамелеони.

[14] Голуби.

[15] Англ. — *floor plate*.

[16] Сарган, плямиста панцирна щука, *Danio rerio*.

[17] Курка.

[18] З посиланням у тому числі на: J. E. Montgomery та співавт., 2016; L. Djenoune та співавт., 2017.

[19] *Aromatic-L-amino-acid decarboxylase,* AADC.

[20] Англ. — *trace amines*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Trace_amine*.

[21] Щур — C. B. Jaeger та співавт., 1983; миша і щур — *I. Nagatsu* та співавт., 1988. Однак у обох цитованих дослідженнях імуногістохімічно не вдалося виявити експресію ні катехоламінів, ні моноамінів, як і експресію тирозингідроксилази, дофаміну чи серотоніну AADC-позитивними ЛКН спинного мозку *(L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

[22] Міноги, лосось, *Danio rerio*.

[23] *Urotensin II-related peptide*; риби.

[24] Наприклад, *methionine-enkephalin-arginine-glycine-leucine*, похідний мет-енкефаліну; щури.

[25] *Vasointestinal peptide*; щур, макак.

[26] *Polycystic kidney disease 2-like 1* — йонний канал; *https://en.wikipedia.org/wiki/PKD2L1*.

[27] Nkx2.2a-позитивні.

[28] Olig2-позитивні.

[29] Англ. — *CaP motor neurons*; див. далі.

[30] В оригіналі: *"... only ventral CSF-cNs form the characteristic basket-like contact onto CaP soma while we only found dorsal CSF-cNs contacting ventrolateral glutamatergic neurons, most likely V0-v interneurons previously shown to receive inputs from CSF-cNs." (L. Djenoune та співавт., 2017)*.

інтернейрони[1], містять щільні гранули під апікальним виростом[2], що свідчить про можливість секреції чи поглинання ними елементів ~LCS~ *(Ibid.)*. Дорзальні ЛКН експресують соматостатин[3], вентральні — тимчасово серотонінергічні[4], найімовірніше, до появи у спинному мозку серотонінергічних волокон нейронів шва *(Ibid.)*. Припускають[5], що серотонін, вивільнюваний низхідними шовно-спинномозковими волокнами, у ссавців пригнічує експресію моноамінів ЛКН *(Ibid.)*. У функціональному плані дорзальні ЛКН активуються у відповідь на бічне згинання спинного мозку, вентральні — на поздовжнє стиснення[6] *(Ibid.)*. Ймовірно, більш розлога, поширена вздовж стінки центрального каналу структура апікального виросту дорзальних ЛКН сприяє виконанню ними секреторних функцій *(Ibid.)*. Аксони вентральних ЛКН у цілому довші, їх галуження охоплює більшу ділянку спинного мозку уздовж дорзовентральної осі *(Ibid.)*.

У миші спинномозкові ЛКН утворюються з прогеніторів p2 і p3 *(L. Djenoune та співавт., 2017)*, їх онтогенетична поява, на відміну від риб і амфібій, пізня, що намагаються інтерпретувати з точки зору преферентної ролі ЛКН у контролі тулубової локомоції, важливої для личинкової стадії розвитку у анамній[7], і, навпаки, преферентністю обумовленої кінцівками локомоції у вищих хребетних, котра, вочевидь, меншою мірою залежить від ЛКН[8] *(оглянуто Y. L. Petracca та співавт., 2016)*. ЛКН миші експресують фактори транскрипції GATA2[9] і GATA3, йонні канали PKD2L1 і PKD1L2[10]; на відміну від GATA2/3^{+} інтернейронів, нащадків прогеніторної групи V2b, вони не залежать від експресії FOXN4[11], їх диференціація відбувається на пізніх стадіях розвитку, починаючи з 13-ї доби гестації[12] *(Ibid.)*. Більшість ЛКН миші, розташованих у латеральній частині стінки центрального каналу зрілого спинного мозку, генеалогічно пов'язані з прогеніторами, обмеженими[13] пізнім доменом p2 і олігодендрогенним доменом pOL, експресують NKX6.1[14] і PAX6[15]. ЛКН вентрального полюса стінки зрілого спинного мозку виникають з клітин, котрі межують з нижньою пластинкою[16] нервової трубки й не експресують PAX6 та LMX1B[17], натомість експресують NKX2.2 і FOXA2 *(Ibid.)*.

їхні функції

Із функціональної точки зору ЛКН — дивовижні клітини. Приміром, у птахів ЛКН паравентрикулярного органа медіобазального гіпоталамуса світлочутливі і, ймовірно, беруть участь у регуляції сезонної репродуктивної активності[18]; у середньому мозку щура, поблизу серединної лінії вентральної частини епендими

---

[1] CoPA; див. далі. На думку L. Djenoune та співавторів *(2017)*, L. Djenoune і C. Wyart *(2017)*, це свідчить, що дорзальні ЛКН *Danio rerio* іннервують елементи функціональної мережі повільного плавання, вентральні — швидкого, тоді як сенсорні інтернейрони, які беруть участь в обробці отримуваної зворотної інформації, отримують синапси від обох груп ЛКН.

[2] *"Bear dense granules under the apical extension" (L. Djenoune та співавт., 2017)*.

[3] Точніше, ген *sst1.1 — somatostatin 1, tandem duplicate 1*.

[4] Протягом 2–ї доби з моменту запліднення.

[5] L. Djenoune та співавт., 2017, з посиланням на: P. Branchereau та співавт., 2002; A. E. Allain та співавт., 2010; J. Wienecke та співавт., 2014. Як видно з перечислених праць, на які посилаються автори, твердження щодо пригнічення за таких умов експресії моноамінів саме у спинномозкових ЛКН спеціально не з'ясовувалося; у зрілому спинному мозку синтез серотоніну драматично низький, якщо взагалі існує *(див. том I, с. 52)*, що дозволяє лише припускати, але не стверджувати його відсутність також і у ЛКН.

[6] Англ. — *longitudinal contractions*; L. Djenoune та співавт., 2017, з посиланням на: J. M. Hubbard та співавт., 2016.

[7] Тобто, круглороти, риб і земноводних.

[8] Йдеться про те, що онтогенетичні домени, з котрих походять ЛКН, належать до вентральної групи — джерела нейронного апарату системи опосередкованої кінцівками локомоції; отже, першість у формуванні надається саме нейронам цього апарату. *"This heterochronic sequence may be attributed to different functions of CSF-cNs/KA in amniotes and non-amniotes, to the essential role of KA cells in larval swimming (Wyart et al., 2009; Fidelin et al., 2015), or to constraints, such as the requirement to produce larger cohorts of early-born ventral neurons in walking vertebrates." (Y. L. Petracca та співавт., 2016)*.

[9] Фактор транскрипції, котрий взаємодіє з нуклеотидною послідовністю ДНК *"–G–A–T–A–."*

[10] *Polycystic kidney disease 1-like 2*.

[11] *Forkhead box protein N4*.

[12] Раніше ці стадії вважали типово гліогенними.

[13] В оригіналі — *"circumscribed."*

[14] *NK6 homeobox 1*; *NK(Dr. melanogaster)-related homeobox gene*.

[15] "*Paired box*" или "*paired axial*."

[16] В оригіналі — *"bordering the floor plate."*

[17] LIM homeobox transcription factor 1 beta. Походження абревіатури *"LIM"* непросте, за версією J. L. Kadrmas і M. C. Beckerle *(2004)* — *"The new protein motif was termed the LIM domain, derived from the first letter of LIN-11, Isl1 and MEC-3, respectively." LIN-11 — від "abnormal cell lineage" (https://wormbase.org/resources/gene_class/lin#01--9), Isl1 — islet-1 (insulin gene enhancer protein ISL-1)*, MEC-3 — від "*mechanosensory abnormality*."

[18] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на Y. Nakane та співавт., 2014.

водогону, а також у третьому й четвертому шлуночку ЛКН експресують холодовий рецептор TRPM8[1] і можуть виконувати квазіноцицептивну роль[2]. Крім того, ЛКН виявилися регуляторами функції рухових нейронів *(див. далі)*.

L. Djenoune та C. Wyart *(2017)* зауважують, що у ранніх роботах функцію спинномозкових ЛКН розглядали в контексті сприйняття і ретрансляції регуляторних вплив на спинний мозок, опосередковуваних через *~LCS~ (E. Agduhr, 1922)* або як апарат своєрідної спинномозкової інтероцепції[3] *(W. Kolmer, 1921)*; сенсорну функцію спинномозкових ЛКН припускали B. Vigh та I. Vigh-Teichmann (*1971*[4], *1973*), B. Vigh та співавтори *(1977)*. Хемосенсорну функцію ЛКН розглядають у зв'язку з експресією ними типових хеморецепторів — TRP-каналу PKD2L1[5], впливом на їхню активність рівня pH[6] й концентрації АТФ у ~LCS~, експресією ними субодиниць $P2X_2$[7], однак наявність функціональних пуринергічних рецепторів у ЛКН на даний час строго не з'ясовано *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*. Спонтанне відкриття каналів PKD2L1 ЛКН стовбура мозку миші створює достатню для генерування ПД деполяризацію плазматичної мембрани[8]; ці ж канали чутливі до легкого залужнення позаклітинного середовища[9].

За даними N. Jurčid та співавторів *(2019)* ЛКН довгастого і спинного мозку дорослої миші отримують ГАМК-ергічні гальмівні й модулюючі впливи, опосередковані, відповідно, через йонотропні рецептори $ГАМК_A$ і метаботропні рецептори $ГАМК_B$; останні пригнічують активність постсинаптичних потенціалзалежних кальцієвих каналів Ca_v через залучення комплексу β і γ субодиниць G-білка[10], однак не впливають на проникність гальмівних калієвих каналів $K_{ir}3$[11]. $ГАМК_B$, локалізовані на пресинаптичних щодо ЛКН ГАМК- чи глутаматергічних терміналях, пригнічують вивільнення медіатору.

ЛКН спинного мозку, ймовірно, виконують секреторну стосовно підпавутинного простору функцію у відповідності з отримуваними від ~LCS~ центрального каналу впливами[12]; протилежний варіант, запропоновано *H. Leonhardt (1967)*[13]: секреція здійснюється апікальними дендритними потовщеннями ЛКН у порожнину центрального каналу[14] *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

Спінальні ЛКН *Danio rerio* реагують на активне і пасивне згинання спинного мозку[15], беруть участь у контролі постави, тобто осьової форми тіла, й у продукції рухів спінальним генератором патернів[16]. Щонайменше у личинок *Danio rerio* активація спинномозкових ЛКН може ініціювати локомоцію[17]; ці ЛКН віддають проекції премоторним збуджувальним інтернейронам V0-v, V3 і V2a[18], активність котрих характерна для по-

---

[1] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на J. Du та співавт., 2009.

[2] Що дивовижно, враховуючи відоме парадигмальне уявлення про відсутність больової іннервації головного мозку.

[3] У сенсі механорецепції з можливістю впливу на спинномозкові мотонейрони.

[4] *Vigh, B., Vigh-Teichmann, I. (1971). Structure of the medullo-spinal liquor-contacting neuronal system. Acta Biologica Academiae Scientiarum Hungaricae, 22, 227–243 (цит. за: L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

[5] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: A. L. Huang та співавт., 2006. TRP — *transient receptor potential* [channel]; PKD2L1 — *polycystic kidney disease 2-like 1 protein*, син. — TRPP3, *transient receptor potential polycystic 3 (https://en.wikipedia.org/wiki/PKD2L1). TRP-канали беруть участь у реалізації хемо-, термо- і механорецепції; PKD2L1 — кальційзалежний неселективний трансмембранний катіонний канал (проникний щонайменше для йонів натрію, калію і кальцію); проникність висока на тлі збільшення внутрішньоклітинної концентрації кальцію або гіпоосмотичних станів (оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017). У цьому контексті важливо, що ЛКН спинного мозку щонайменше міноги експресують кальційзв'язувальні цитоплазматичні протеїни — кальбіндин і кальретинін (L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на M. Megias та співавт., 2003)*.

[6] Йдеться про факт генерування ПД у відповідь на зменшення позаклітинного pH; L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: A. L. Huang та співавт., 2006; A. Orts Del'Immagine та співавт., 2012, 2015. При цьому постійний вхідний протонний струм не спостерігають — L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на J. D. Bushman та співавт., 2015.

[7] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, із посиланням на M. E. Stoeckel та співавт., 2003.

[8] *"... spontaneously active unitary currents in CSF-cNs are due to PKD2L1 channels that are capable, with a single opening, of triggering action potentials." (A. Orts Del'Immagine та співавт., 2016)*. Дані отримано на прижиттєвих зрізах стовбура мозку.

[9] A. Orts Del'Immagine та співавт., 2016; E. Jalalvand та співавт., 2016 a, b; див. далі.

[10] $G_{\beta\gamma}$.

[11] Син.: GIRK — *G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels*; *https://en.wikipedia.org/wiki/G_protein-coupled_inwardly-rectifying_potassium_channel.*

[12] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: B. Vigh та I. Vigh-Teichmann, 1971, 1973; B. Vigh та співавт., 1977.

[13] Leonhardt, H. *(1967).* Neurosecretory structures in the 4th ventricle and central canal of the rabbit. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft, 62, 95–102 *(цит. за: L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

[14] Дані L. Djenoune та співавторів *(2017)* щодо наявності у апікальних потовщеннях спинномозкових ЛКН *Danio rerio* великих щільних везикул підтверджують це припущення.

[15] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на U. L. Böhm та співавт., 2016.

[16] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на J. M. Hubbard та співавт., 2016.

[17] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на C. Wyart та співавт., 2009.

[18] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: K. Fidelin та співавт., 2015; J. M. Hubbard та співавт., 2016; L. Djenoune та співавт., 2017.

вільної локомоції, причому збудження ЛКН на тлі локомоторного спокою тригерує фіктивні плавальні рухи[1], а під час локомоції — має гальмівний ефект *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*. Для деяких видів мотонейронів[2] *Danio rerio* виявлено прямі аференти від ЛКН[3].

Загалом, L. Djenoune та C. Wyart *(2017)* розглядають спинномозкові ЛКН як механосенситивний, пропріоцептивний елемент зворотного контролю й урівноваження активності мотонейронів у постуральному й руховому контексті, а також як апарат ворітного контролю й підлаштування поточної активності спинномозкового генератора рухових патернів, у тому числі шляхом впливу на пропріоцептивну аферентацію мотонейронів[4]. Роль цього механізму у ссавців залишається практично не вивченою.

За даними J. M. Hubbard та співавторів *(2016)*, ЛКН спинного мозку личинок *Danio rerio* чинять гальмівний моносинаптичний вплив на сому так званих швидких мотонейронів[5] і глутаматергічних збуджувальних інтернейронів сенсорного входу[6]. Такі впливи проявляються у контексті реалізації реакції втечі[7], причому ЛКН не синапсують з іншими елементами функціональної мережі цієї реакції — вторинними мотонейронами[8], механосенсорними нейронами і гліцинергічними премоторними інтернейронами, як і з не-CaP-первинними мотонейронами[9]. ЛКН преферентно іннервують каудальні первинні мотонейрони[10], пригнічення ЛКН супроводжується розбалансуванням активності мускулатури й суттєвими руховими розладами[11] під час акустично спровокованої реакції втечі, тобто на тлі швидких рухів. Автори вважають такі результати підтвердженням участі ЛКН у регуляції постурального тонусу м'язів[12]. За їхніми ж даними, вентральні групи ЛКН личинок *Danio rerio* активуються у відповідь на поздовжній розтяг спинного мозку й пригнічують постсинаптичні нейрони. При повторюванні реакція виснажується на тлі пригнічення ЛКН. В іншому дослідженні *(U. L. Böhm та співавт., 2016)* виявлено ключову роль ЛКН личинок *Danio rerio* у рецепції пасивного чи активного згинання спинного мозку[13]; виключення експресії PKD2L1 супроводжується не лише втратою зазначеної функції ЛКН, але й зменшенням частоти коливань хвостового кінця[14] — простого рухового патерну,

---

[1] В оригіналі — *"delayed fictive swimming."*

[2] Йдеться про клітини CaP — *"caudal primary motor neurons"*, див. далі.

[3] L. Djenoune, C. Wyart, 2017, з посиланням на: J. M. Hubbard та співавт., 2016; L. Djenoune та співавт., 2017.

[4] У міноги спинномозкові ЛКН проектуються у вентральне й, можливо, у латеральне сплетення спинного мозку; останнє містить пропріоцептивні нейрони *("intraspinal stretch receptor called edge cells")*, які модулюють активність локомоторної мережі *(оглянуто L. Djenoune, C. Wyart, 2017)*.

[5] CaP — "*caudal primary motoneuron*"; назва свідчить про первинне у часі виникнення й встановлення синапсів з м'язами під час онтогенезу *(J. M. Hubbard та співавт., 2016, з посиланням на P. Z. Myers та співавт., 1986). "A primary motor neuron part of the spinal cord. The CaP motoneuron is found within 1 soma diameter of the ventral root. The axon of the CaP motoneuron extends ventrally from the ventral root, within the space between the notochord and the medial surface of the axial muscles. Below the notochord, the axon extends within the ventral median septum to the ventral edge of the axial muscles, where it turns dorsally and laterally to project over the lateral surface of the axial muscles." (https://zfin.org/action/ontology/term-detail/ZFA:0009243)*.

[6] CoPA — *"primary commissural interneuron"*; назва, ймовірно, свідчить про первинне у часі виникнення під час онтогенезу. "*An interneuron in the spinal cord. CoPA are bipolar with "T" shaped dorsal dendrites, have contralateral longitudinal axons that crosses the cord dorsal to the Mauthner neuron and ascends in the dorsal cord" (https://zfin.org/action/ontology/term-detail/ZFA:0009243)*.

[7] Англ. — *escape behavior*.

[8] В оригіналі — *"secondary motor neurons."*

[9] Існує кілька груп первинних мотонейронів *Danio rerio*: каудальні *(CaP)*, серединні *(middle primary motor neurons; MiPs)*, дві групи ростральних *(rostral primary motor neurons; RoPs; наведено за: J. M. Hubbard та співавт., 2016 з посиланням на: M. W. Bagnall, D. L. McLean, 2014). "Primary motor neuron — motor neurons that arise during the first day of development. Primary motoneurons have larger diameter cell bodies and axons than secondary motoneurons and are positioned more dorsally and medially than secondary motoneurons. Primary motoneurons are present in a single bilateral pair of clusters in each spinal segment and innervate axial muscle fibers in the corresponding pair of myotomes. Axons make a conspicuous loop around the Mauthner axon before entering the ventral root" (https://zfin.org/action/ontology/term-detail/ZFA:0009243).* Різні регіонарні групи первинних мотонейронів *Danio rerio* іннервують різні ділянки аксіальної мускулатури, причому CaP — більшу частину так званих швидких скелетних м'язів *(близько 2/3 вентральних м'язових волокон).* Диференційна активація первинних мотонейронів призводить до викручування тіла *("body torque")*, і насамперед — до вертикальної зміни траєкторії руху *(наведено за: J. M. Hubbard та співавт., 2016, з посиланням на: M. W. Bagnall, D. L. McLean, 2014)*.

[10] CaP — *"caudal primary motor neurons"*, див. далі.

[11] Йдеться про перекидання *("rollovers")* під час локомоції.

[12] Можливо, більш виправданою була б інтерпретація отриманих даних без вжитку цього терміна, оскільки в рутинному розумінні постуральність *(постава)* асоціюється передусім з балансом статичної активності м'язів. Однак ступінь перекриття функціональних топологій спінальних генераторів постуральної *(статичної)* і рухової *(кінетичної)* активності скелетних м'язів на даний час невідомий. І головне — з очевидних причин постава у широкому сенсі є невід'ємним анатомо-функціональним атрибутом організму, в тому числі важливою характеристикою будь-якої рухової активності, оскільки будь-який активний рух організму супроводжується певним інтегральним співрозташуванням основних частин осьової, тобто базової частини його тіла, її загальною формою, конфігурацією і навіть *(за типових режимів рухової активності)* положенням у просторі чи відносно певних просторових орієнтирів *(приміром, відносно поверхні локомоції)*.

[13] В оригіналі — *"spinal bending."*

[14] *"Reduction of tail beat frequency."*

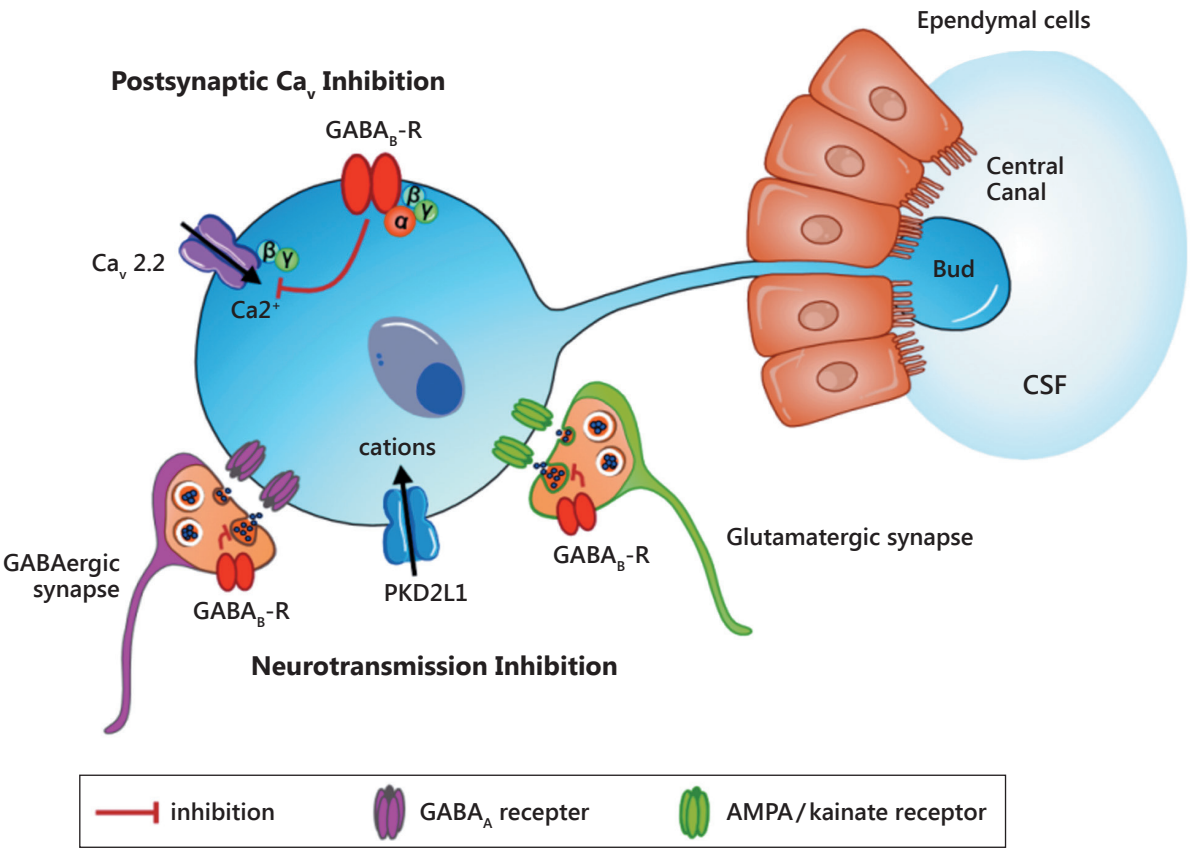


Рис. 193. Основні йонні канали і медіаторні впливи на ЛКН дорослої миші за N. Jurčid та співавторами *(2019)*. Bud — бутон, CSF — cerebrospinal fluid

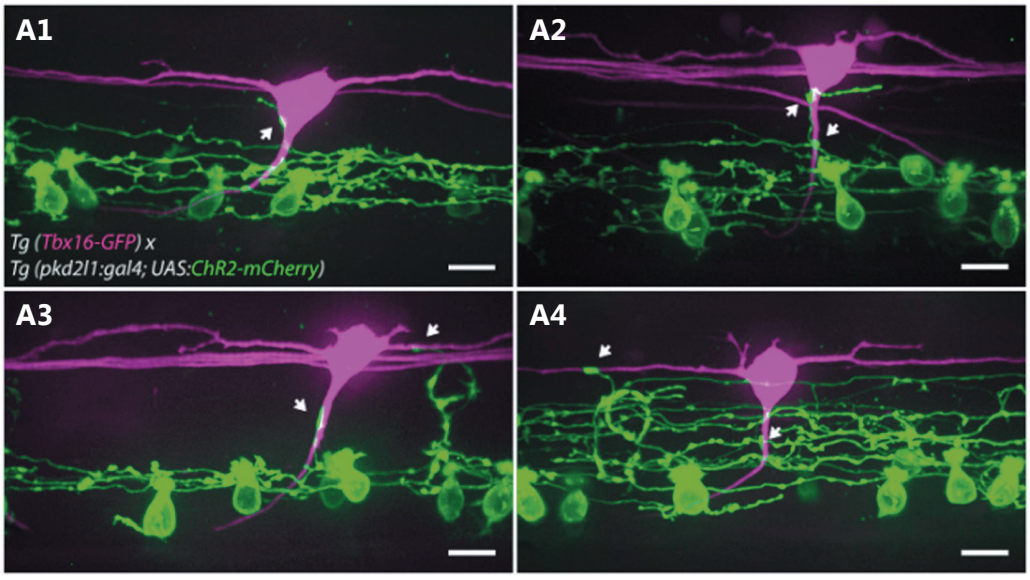


Рис. 194. ЛКН личинки Danio rerio *(зелені)*, котрі контактують з первинними комісуральними інтернейронами *(CoPA; пурпурові)*. Ділянки ймовірних синапсів позначено стрілками. J. M. Hubbard та співавтори *(2016)*.

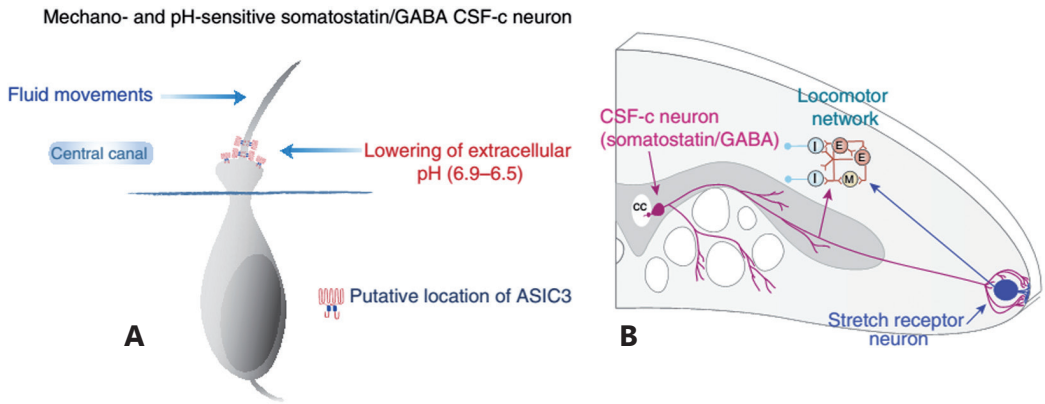


Рис. 195. ЛКН спинного мозку міноги, чутливий до рухів і pH ~LCS~ *(ліворуч)*, і його впливи на локомоторну нейронну мережу і чутливі нейрони розтягу *(stretch receptor neuron)*. cc — central canal, CSF-c neuron — cerebrospinal fluid-contacting neuron, тобто ЛКН; GABA — ГАМК. E. Jalalvand та співавтори *(2016 b)*

реалізація котрого, виходить, певною мірою залежить від опосередкованого ЛКН зворотного пропріоцептивного входу на мотонейрони.

Далі — більше. *E. Jalalvand* та співавтори *(2016 b)* виявили, що війчасті соматостатинпозитивні ЛКН спинного мозку міноги *(Lampetra fluviatilis)* з латеральним патерном проектування аксонів здатні сприймати як рухи рідини, так і зменшення позаклітинного рівня pH; їхні війки експресують α-тубулін і ASIC3[1], причому блокада цього каналу вимикає не лише протонну, а й механочутливість ЛКН. PKD2L1, найімовірніше, активуються не при зменшенні, а при збільшенні pH *(E. Jalalvand та співавт., 2016 a)*, у діапазоні значень 7.3–8.3. В обох випадках[2] спостерігають збільшення ПД-генеруючої активності ЛКН і посилення їх гальмівного впливу на постсинаптичні рухові нейронні мережі *(E. Jalalvand та співавт., 2016 a)*. Цікаво, що згідно з даними, цитованими E. Jalalvand та співавторами *(2016 b)*, ГАМК-ергічні ЛКН міноги — єдині клітини спинного мозку, котрі експресують соматостатин; їхній гальмівний вплив на розташовані вздовж латерального краю пропріоцептивні нейрони спинного мозку[3] здійснюється ГАМК- і соматостатинзалежним чином. Автори виявили, що соматостатин, як і ГАМК, гальмує індуковану NMDA повторювану спалахоподібну активність мотонейронів[4], блокування одного з його рецепторів[5] збільшує частоту спалахів, а також нівелює зменшення їхньої частоти, індуковане зниженням pH до інтервалу активації ASIC3. Згідно з моделлю авторів, суттєве посилення активності локомоторної нейронної мережі[6] міноги супроводжується збільшенням позаклітинної концентрації лактату й закисленням не лише міжклітинної рідини спинного мозку, а й ~LCS~, що, у свою чергу, спричиняє ЛКН-залежне гальмування мотонейронів і пригнічення локомоції. Реалізації такого сценарію сприяє збільшення рухомості ~LCS~ на тлі значної локомоторної активності[7], а отже, механоцептивна активація ЛКН. Обидва шляхи активації ЛКН при збільшенні локомоторної активності — pH-залежний і механоцептивний — реалізуються щонайменше через ASIC3.

E. Jalalvand та співавтори *(2018)* виявили аналогічні соматостатин/ГАМК-позитивні ЛКН і в епендимі гіпоталамуса міноги; при pH 7.4 вони володіють низькою спонтанною активністю або й узагалі не генерують ПД; за легкого закислення чи олужнення середовища демонструють, відповідно, ASIC3- і коннексинзалежну[8],

[1] *Acid sensing ion channel subunit 3*; сформований субодиницями канал; напівмаксимальна активність *(pH of half-maximal activation, $pH_{0.5}$)* спостерігається у діапазоні pH 6.2–6.7 *(оглянуто H. J. Kweon, B. C. Suh, 2013);* за даними E. Jalalvand та співавторів *(2016 a)*, канал активний у діапазоні pH 6.5–7.1.

[2] Закислення і залужнення позаклітинного простору; йдеться, передусім про ~LCS~.

[3] "*Stretch receptor neuron*"; реагують на розтяг і формують ланку зворотного рецепторного впливу на спинномозковий генератор рухових патернів.

[4] Йдеться про "*locomotor burst*" — один із варіантів квазілокомоторної активності нейронної мережі, зокрема, мотонейронів ізольованого спинного мозку, котра реєструється шляхом зняття електричної активності рухових волокон передніх корінців спинного мозку.

[5] *"Somatostatin receptor sst2 antagonist CYN-154806"*; SST_2 — *somatostatin receptor 2*.

[6] Ймовірно, передусім, мотонейронів.

[7] Як відомо, локомоція міноги здійснюється фазними згинально-розгинальними, хвилеподібними рухами хребта, котрі й обумовлюють відповідну рухомість спинного мозку.

[8] Йдеться про конексинові напівканали, або конексони — *"connexin hemichannels"*; два напівканали двох сусідніх клітин можуть за типом *"кінець-у-кінець"* формувати один суперкомплекс, відомий як основний елемент нексуса — щілинного контакту, або з'єднання *(gap*

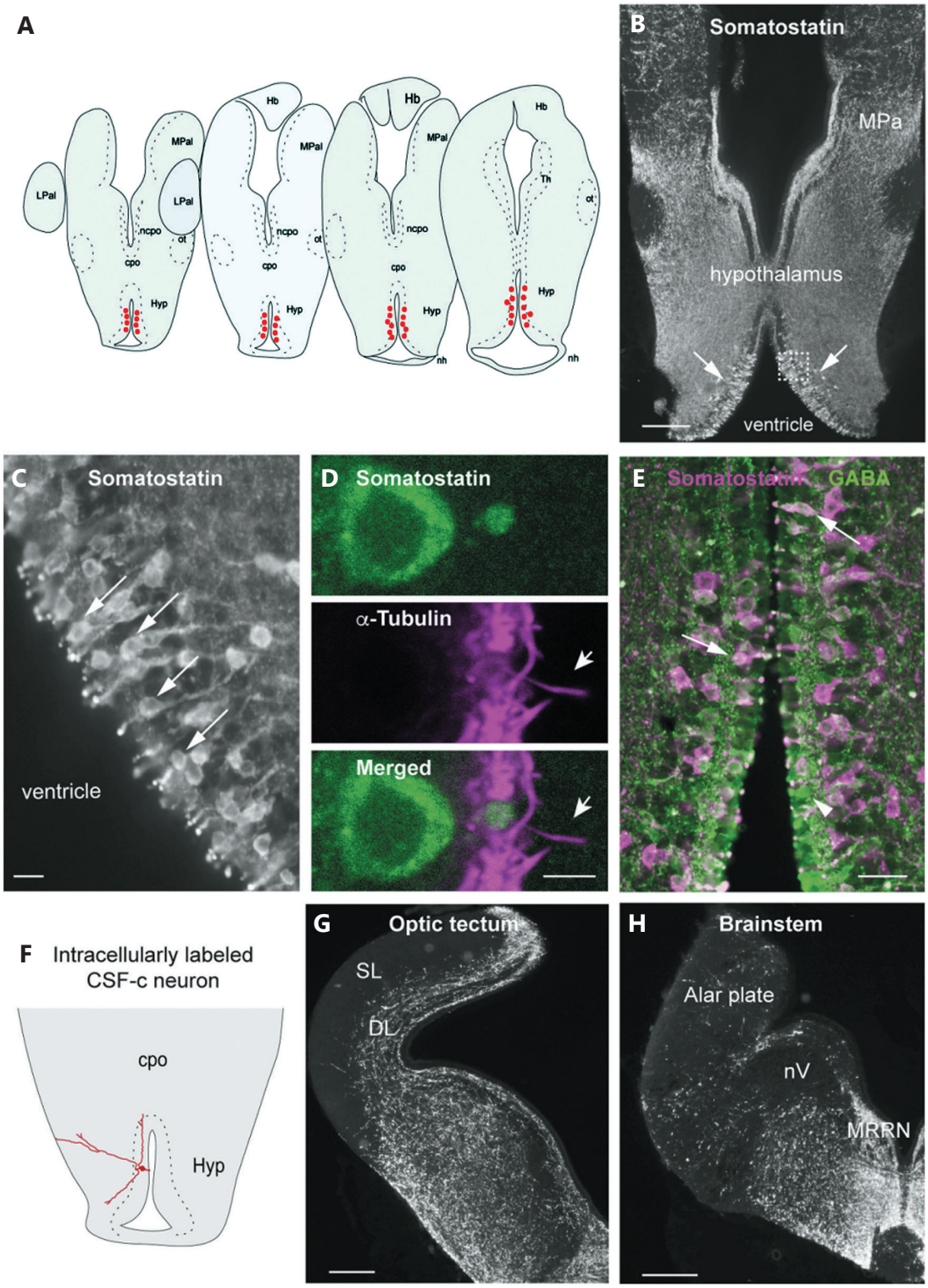


Рис. 196. Соматостатин/ГАМК-позитивні ЛКН гіпоталамуса міноги. Умовні позначення *(мовою оригіналу):* CSF-c neuron — cerebrospinal fluid-contacting neuron, тобто ЛКН; DL — deep layer; cpo — postoptic commissure; GABA — ГАМК; Hb — habenula; Hyp — hypothalamus; LPal — lateral pallium; MPal — medial pallium; MRRN — middle rhombencephalic reticular nucleus; ncpo — nucleus of the postoptic commissure; nh — neurohypophysis; ot — optic tract; SL — superficial layer; Th — thalamus. E. Jalalvand та співавтори *(2018)*

але не PKD2L1-залежну, активність. Збудження ЛКН нейронів на тлі руху ~LCS~ вздовж стінки III-го шлуночка — ASIC3-опосередковане. Аксони цих нейронів широко галузяться, відсилають відростки дорзально, вентрально і латерально, охоплюючи практично всі частини головного мозку міноги, найгустіше — рухові зони, включаючи еферентний шар[1] зорової покрівлі[2] і ретикулоспинномозкові ядра, однак не сенсорні ділянки. Іншою зоною розташування соматостатинпозитивних ЛКН є ділянка на рівні засувки *(obex)*, де вони коекспресують дофамін і відповідають на зміни рівня pH; розташовані поряд дофамінергічні нейрони, котрі експресують соматостатин, — не чутливі до значення водневого показника[3]. Участь описаних ЛКН у функції гіпоталамуса залишається нез'ясованою. Ймовірно, вони, як і спинномозкові ЛКН, можуть притишувати рухову активність у соматостатинзалежний спосіб[4], відіграють захисну роль, хоча б на тлі різких загальнометаболічних, залежних від функції мозку[5] чи його патології[6], змін pH. Підозрюємо, що за умови такого ж широкого галуження супраспінальних ЛКН у ссавців, роль їхньої активності, залежної від пульсового руху ліквору, у функції нейронних мереж мозку ще належить з'ясувати. Що це означає у сенсі впливу серцевого циклу на функцію мозку — не потребує пояснень.

скрипка з однією струною

У першому розділі книги, розглядаючи патогенез післятравматичної спастичності й ідіопатичного сколіозу, ми кількома словами прохопилися про існування нитки Рейснера. Ця дивовижна струна у центрі спини синтезується підспайковим органом[7] хребетних[8] — елементом циркумвентрикулярної[9] системи, розташованим у даху[10] третього шлуночка біля входу у водогін *(R. I. Muñoz та співавт., 2019)*. Клітини органа секретують у ~LCS~ високомолекулярні глікопротеїни; деякі з них під дією факторів ~LCS~, незалежно від характеру течії ліквору[11], конденсуються у філаментозну динамічну структуру — нитку Рейснера[12]. Тіло нитки континуально зміщується у каудальному напрямку внаслідок додавання нових молекул з рострального кінця, залягає у водогоні мозку, четвертому шлуночку і центральному каналі спинного мозку, сягає *massa caudalis*, розташованої у кінці центрального каналу, де глікопротеїни хімічно модифікуються, дисоціюють, нитка розбирається і мономери всмоктуються у розташовані поблизу судини[13]. Цікаво те, що деталізована хімічна структура й механізм формування нитки залишаються нерозкритими. Згідно з однією з гіпотез[14], нитка є необхідною умовою підтримання прохідності водогону мозку і течії по ньому ~LCS~; крім того, речовина нитки селективно зв'язує і виводить з ~LCS~ щонайменше аміни[15]. Клітини підспайкового органа синтезу-

---

junction; https://uk.wikipedia.org/wiki/Щілинні_контакти; 17.07.2020 р.).

[1] Англ. — *output layer*.

[2] Англ. — *optic tectum*.

[3] pH; *https://uk.wikipedia.org/wiki/PH.* Мовою оригіналу: "*... somatostatin-expressing CSF-c neurons at the obex level, which co-express dopamine also respond to pH changes, whereas dopaminergic CSF-c neurons that do not express somatostatin are unresponsive." (E. Jalalvand та співавт., 2018)*.

[4] "*The hypothalamic CSF-c neurons have extensive axonal ramifications and may decrease the level of motor activity via release of somatostatin*." *(E. Jalalvand та співавт., 2018)*.

[5] Інтенсивна функціональна активність.

[6] Церебральна ішемія, епілептоїдні стани, гіпервентиляційний алкалоз при церебральній патології *(https://en.wikipedia.org/wiki/Alkalosis#Causes)* тощо.

[7] *Organum subcommissurale*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Subcommissural_organ (18.05.2019 р.). У деяких авторів має статус "мозкової залози": "... an ancient and conserved brain gland present throughout the vertebrate phylum." (R. I. Muñoz та співавт., 2019).*

[8] Нитка Рейснера характерна для типу хордових, у тому числі для людини — *S. Gobron* та співавт., 1999, посилання наводимо за: *https://en.wikipedia.org/wiki/Reissner%27s_fiber.*

[9] Навколошлуночкової.

[10] Англ. — *roof.*

[11] Турбулентний чи ламінарний.

[12] Англ. — *reissner fiber*; R. I. Muñoz та співавт., 2019, з посиланням на: *G. E. Nicholls*, 1913 *[Nicholls GE (1913) The structure and development of Reissner's fibre and sub-commissural organ. Part 1. Q J Microsc Sci 58(part 1):1–116];* G. Sterba, 1969 *[Sterba G (1969)* Morphologie und Funktion des Subcommissuralorgans. In: *Sterba G (ed) Zirkumventriculare Organe und Liquor. G Fischer, Jena, pp 17–27];* E. M. Rodríguez та співавт.. *1992, 1998.* Нитка названа на честь різького анатома E. Reissner *(https://en.wikipedia.org/wiki/Ernst_Reissner)*.

[13] R. I. Muñoz та співавт., 2019, з посиланням на: R. Olsson та співавт., 1955, R. Olsson, 1958; B. Peruzzo та співавт., 1987; E. M. Rodríguez та співавт., 1998.

[14] R. I. Muñoz та співавт., 2019, з посиланням на: M. Cifuentes та співавт., 1994; K. Vío та співавт., 2000; A. R. Ortloff та співавт., 2013.

[15] R. I. Muñoz та співавт., 2019, з посиланням на: S. Rodríguez та співавт., 1999 b; S. Rodríguez, T. Caprile, 2001; T. Caprileта співавт., 2003.



Рис. 197. Нитка Рейснера, ізольована із спинного мозку бика. Скануюче елекронно-мікроскопічне зображення, збільшення у 3000 разів. Нитка, ясний факт, після вилучення уже не пряма, а скручена. E. M. Rodriguez та співавтори *(1998)*

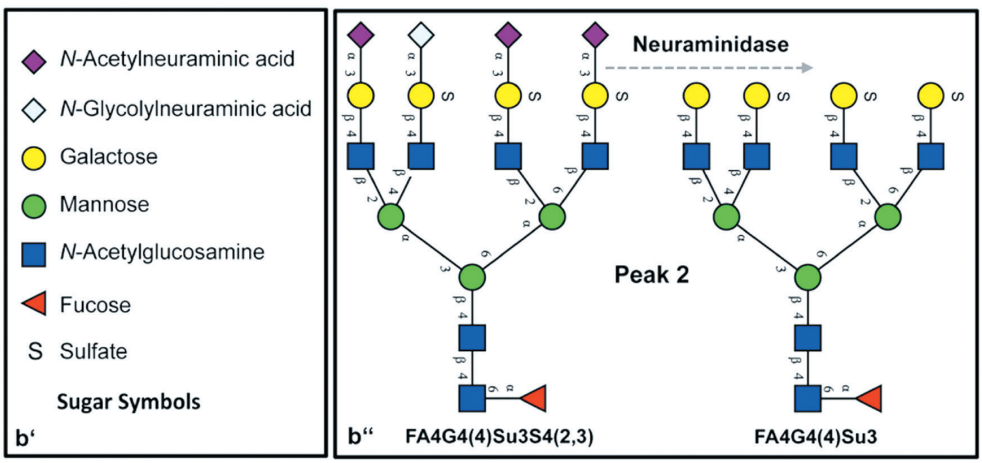


Рис. 198. Цукри нитки Рейснера. R. I. Muñoz та співавтори *(2019)*

ють спондин[1], який за участю кластерину[2] і галектину-1[3] формує полімерний матеріал нитки; спектр варіацій гліканів у товщі нитки широкий, що свідчить про різноманіття її функцій *(оглянуто R. I. Muñoz та співавт., 2019)*. Саме мутація гену спондину у Danio rerio унеможливлює формування нитки і зумовлює кіфотичну деформацію тіла на тлі збереженої активності війкового апарату епендимоцитів і течії ~LCS~ *(Y. Cantaut-Belarif та співавт., 2018)*. Більш того, вади формування осі тіла у мутантів з порушеною функцією війкового апарату автори пов'язують саме з наявною за таких умов неспроможністю формування нитки Рейснера: функція війкового апарату з такої точки зору необхідна саме для формування нитки Рейснера, котра, у свою чергу, зумовлює рівноосність тіла *(Ibid.)*. До речі, ця робота демонструє, що хоча б у *Danio rerio* ліквоpотік у системі шлуночків і центрального каналу слабко залежить від наявності нитки Рейснера[4].

[1] SCO-spondin *(SCO — subcommissural organ);* протягом годин і діб спондин накопичується у цистернах гранулярного ендоплазматичного ретикулуму клітин перед секрецією. SCO-spondin може впливати на нейрогенез, у тому числі через похідні поліпептиди і взаємодію з β1-інтегрином *(оглянуто M. M. Guerra та співавт., 2015)*.

[2] *Clusterin.*

[3] *Galectin-1*; секретується багатовійковими епендимоцитами, розташованими у прилеглій до підсклепінного органа частині епендими.

[4] *Y. Cantaut-Belarif* та співавтори *(2018)*: "*Indirect evaluation of CSF transport in adult rat spinal cord after immunosuppression of the Reissner fiber previously showed a reduction in transport [20], suggesting that the Reissner fiber was necessary for CSF flow. Our direct measurements of CSF flow with fluorescent beads rule this hypothesis out inscospondinmutant zebrafish embryos, as we observed no change in bead velocity and no*

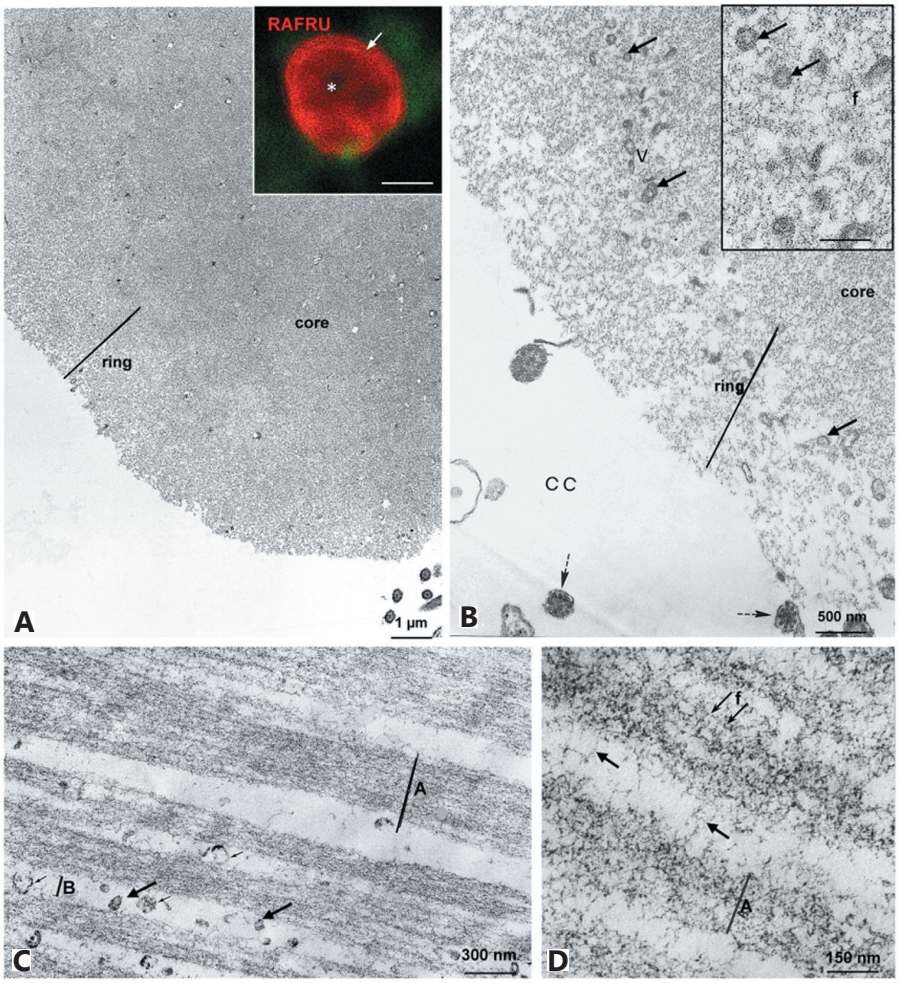


Рис. 199. Імуногістохімічне *(вгорі, кольорове)* і трансмісійне електронно-мікроскопічне дослідження нитки Рейснера бика. Поперечні зрізи — зверху (**A, B**), стрілками вказано так звані мікровезикули на кордоні між корою і серцевиною нитки. Поздовжні *(сагітальні)* зрізи — внизу (**C, D**); на рисунку с стрілками показано мікровезикули, літерою B — електронно-світлі проміжки, літерою A — пучки філаментів; маленькі стрілки на рисунку d демонструють мікрофіламенти, ув'язані в пучки (**A**), великі стрілки — вказують короткі філаменти, котрі ув'язують пучки між собою. R. I. Muñoz та співавтори *(2019)*.
Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: CC — central canal; f — filaments; RAFRU — **r**ats **a**ntisera raised in rabbits against isolated bovine **f**iber of **R**eissner dissolved in a medium containing **u**rea

Окрім спондину, підспайковий орган секретує у ~LCS~[1] щонайменше bFGF[2] і транстиретин[3], котрі, ймовірно, модулюють нейрогенез, у тому числі в зрілому мозку *(оглянуто M. M. Guerra та співавт., 2015)*. Секреція речовин клітинами органа регулюється серотонін-, ГАМК- і катехоламінергічними впливами, а також, ймовірно, ангіотензином II, ендотеліном 1 і брадикініном *(Ibid.)*. Який вигляд має повний спектр факторів, котрі продукуються підспайковим органом, і який їхній зв'язок з речовинами нитки Рейснера — достеменно невідомо.

---

difference in net flow. ... the lack of the Reissner fiber inscospondinmutants does not affect ciliary structure and motility, nor the net CSF transport in the central canal ...".

[1] На даний час важко сказати, які з цих речовин секретуються у розчиненій формі, а які — у зв'язаній з іншими речовинами *(приміром, з полімеризованими складниками нитки Рейснера)* чи зв'язуються з ними під час полімеризації.

[2] *Basic fibroblast growth factor*.

[3] Transthyretin, TTR; формує комплекси *transthyretin–tyroxin* і *transthyretin-triiodothyronine*.

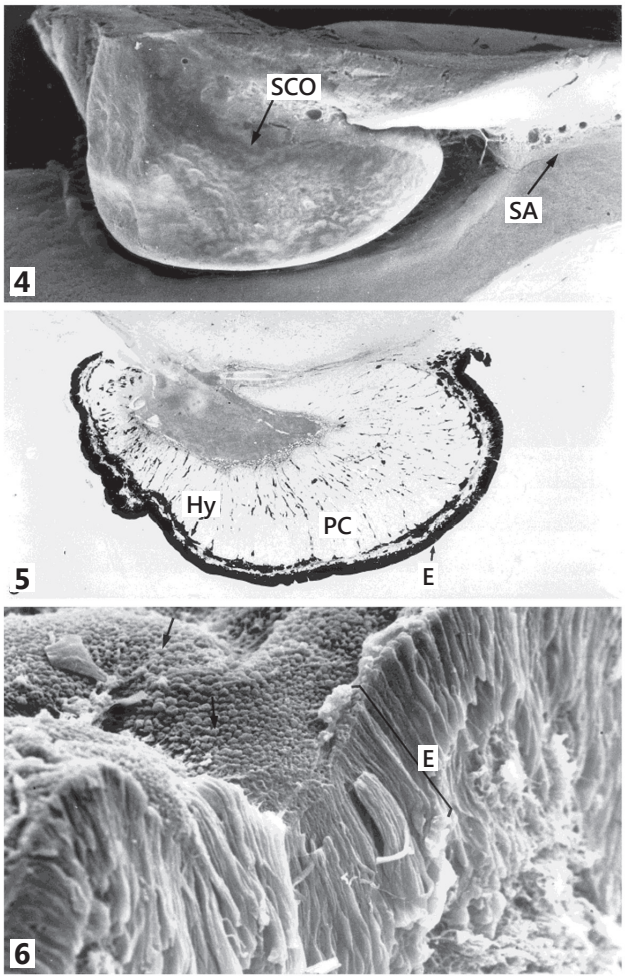


Рис. 200. Підспайковий орган бика. Зверху (4) — скануюче електронно-мікроскопічне зображення органа (збільшення у 15 разів). Посередині (5) — сагітальний зріз органа, забарвлений міченими антитілами до компонентів нитки Рейснера *(збільшення у 18 разів)*. Внизу (6) — скануюче електронно-мікроскопічне зображення епендимарної поверхні органа, на котрому добре видно витягнуті стовпці специфічних секретуючих епендимоцитів *(див. наступний рисунок; збільшення у 350 разів)*. E. M. Rodriguez та співавтори *(1998)*. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: E — ependyma; Hy — hypendyma; pc — posterior commissure, SA — aqueduct of Sylvius, SCO — subcommissural organ

решта навколошлуночкових органів

Загалом, циркумвентрикулярна система[1] включає 2 групи органів *(оглянуто E. E. Benarroch, 2011)*: **1)** сенсорні[2] — зазаднє поле[3], судинний орган кінцевої пластинки[4], підсклепінний орган[5]; **2)** секреторні — підспайковий орган[6], гіпофіз, шишкоподібна залоза[7], серединне підвищення[8]. Основна диференційна ознака органів[9] на тлі інших ділянок мозкової речовини чи судинних сплетень[10] — густа й відносно високопроникна

[1] Термін *"циркумвентрикулярні органи"* запропоновано у 1958 р. австрійським анатомом H. Hofer *[Hofer H. Zur Morphologie der circumventriculären Organe des Zwischenhirns der Säugetiere. Verhandlungen der Deutschen Zoologischen Gesellschaft. 1958;55:202–51]; https://en.wikipedia.org/wiki/Circumventricular_organs (18.05.2019 р.)*.

[2] Оглянуто S. Siso та співавт., 2010.

[3] *Area postrema*.

[4] *Organum vasculosum lamina terminalis*.

[5] *Organum subfornicale*.

[6] *Organum subcommissurale*.

[7] *Glandula pinealis*.

[8] *Eminentia mediana*.

[9] За винятком підспайкового, котрий містить меншу кількість фенестрованих капілярів *(https://en.wikipedia.org/wiki/Circumventricular_organs#Subcommissural_organ; 20.07.2020 р.)*.

[10] Через відсутність власного специфічного нейронного компонента судинні сплетення до циркумвентрикулярних органів мозку не зараховують *(G. T. Cottrell, A. V. Ferguson, 2004)*.

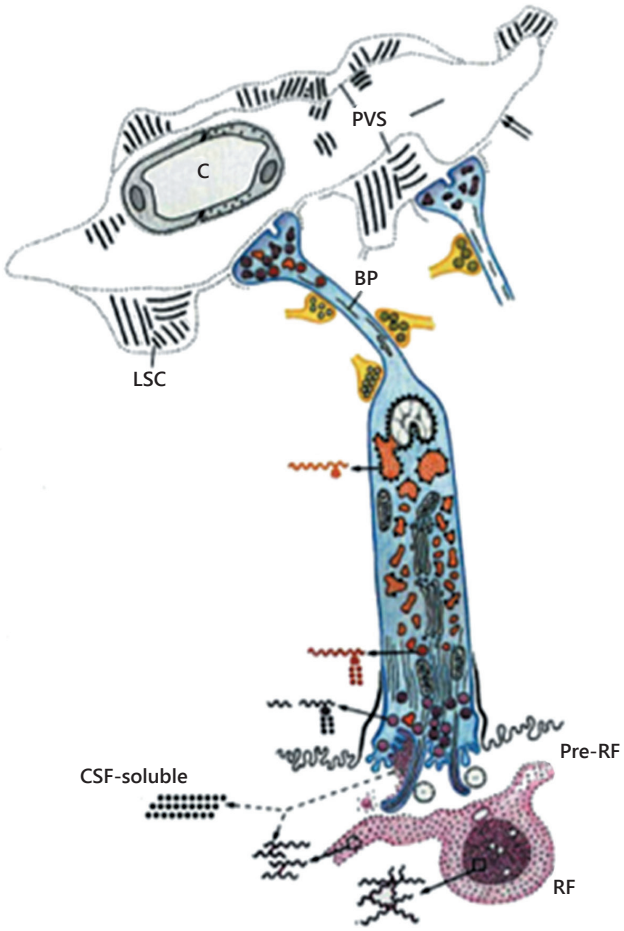


Рис. 201. Спондинсекретуючий епендимоцит підспайкового органа. M. M. Guerra та співавтори *(2015)*, із посиланням на першоджерело. Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: RF — Reissner fiber, pre-RF — просторово неструктурована речовина, з котрої формується нитка Рейснера, BP — basal processes of ependymal cells; LSC — long spacing collagen, PVS — perivascular space, C — capillary, CSF — cerebrospinal fluid

капілярна мережа[1]. У складі органів виявляють нейрони, гліоцити, епендимоцити, клітинні елементи м'якої мозкової оболони і судинного русла. Вистилка, що вкриває органи з боку шлуночкової системи, містить, окрім типових, ще й особливі, видовжені клітини — таніцити[2], котрі ретранслюють лікворні впливи у мозок, а у деяких ділянках, наприклад, у гіпоталамусі, виконують роль нейрогенних стовбурових клітин[3].

У цілому, циркумвентрикулярні органи розташовані в серединній зоні мозку, навколо третього і четвертого шлуночків, деякі з них[4] візуалізуються за допомогою МРТ *(A. Horsburgh, T. F. Massoud, 2013; M. Azuma*

[1] Згідно з E. E. Benarroch *(2011)*, загальною характерною рисою органів циркумвентрикулярної системи є присутність фенестрованих капілярів, оточених слабко зв'язаними астроцитарними відростками, а також відносно великі розміри перівaскулярних просторів. За даними S. Morita та співавторів *(2015)*, високомолекулярний декстран *(Dex10k, молекулярна маса 10 кДа)* виходить за межі базальної мембрани ендотеліоцитів капілярів сенсорних циркумвентрикулярних органів дорослої миші *(судинний орган кінцевої пластинки, підсклепінний орган, зазаднє поле)*, однак затримується у перівaскулярному просторі, не проникаючи через так звану зовнішню базальну мембрану *(адвентиційну чи, очевидно, glia limitans, якщо така структура має місце у циркумвентрикулярних органах, — див. далі)*. У той же час флуоресцентні барвники з меншою молекулярною масою *(fluorescein isothiocyanate, FITC, 389 Да; Dex3k, 3 кДа)* дифундують із судинного русла у паренхіму мозку, причому проникність FITC була вищою у центральних ділянках органів, і ні FITC, ні Dex3k не дифундували за межі густої мережі GFAP-позитивних астроцитів і таніцитів — як правило, розташованої у периферичній зоні кожного органа *(Ibid.)*. Експресію білків щільних контактів — occludin, claudin-5 і zonula occludens-1 (ZO-1) — не виявили у центральних ділянках органів, спорадично виявляли у периферичних частинах; експресія occludin і ZO-1 — просторово обмежена, точкова, характерна для поверхні GFAP-позитивних астроцитів і таніцитів *(Ibid.)*. До речі, трансмісійна електронна мікроскопія демонструє наявність навколо капілярів органів численних шарів нейропілю, сформованого астроцитарними відростками й дендритами *(Ibid.)*. Отже, щонайменше між речовиною сенсорних циркумвентрикулярних органів і речовиною мозку існує певний бар'єр, котрий характеризується розмір-залежною проникністю; траєкторія між порожниною капіляра циркумвентрикулярного органа і паренхімою мозку за межами цього органа включає, фактично, два бар'єри з більшою і меншою проникністю, відповідно.

[2] Звідки й назва: лат. *tanus* — видовжений; розповсюджені по всій епендимі, максимально — в епендимі третього шлуночка *(https://en.wikipedia.org/wiki/Tanycyte; 20.07.2020 р.)*.

[3] Таніцити вважаються такими, які походять з радіарних гліоцитів; *https://en.wikipedia.org/wiki/Tanycyte;* див. том III, с. 40, виноска 1.

[4] Серединне підвищення, нейрогіпофіз, епіфіз, а також менш регулярно — судинний орган кінцевої пластинки і зазаднє поле.

та співавт., 2018). Основні клітинні елементи органів, приміром, ЛКН і таніцити, контактують з ~LCS~ і елементами крові, що проникають крізь капілярну стінку, виконують ряд важливих сенсорних і секреторних[1] функцій, сприймаючи різноманітні гематогенні і ліквороген ні впливи й розповсюджуючи їхній вплив на мережі мозку[2], а також продукуючи активні речовини у ~LCS~ і кров[3] *(G. T. Cottrell, A. V. Ferguson, 2004; S. Siso та співавт., 2010)*. Через добре проникні стінки капілярного русла деяких циркумвентрикулярних органів у речовину мозку можуть потрапляти різноманітні регуляторні фактори, наприклад, пептидної природи, котрі синтезуються периферично[4].

Спектр зв'язків нейронів циркумвентрикулярних органів широкий, включає гіпоталамічні і стовбурові ядра, структури базального переднього мозку, таламус, деякі ділянки кори великого мозку й мозочок *(оглянуто E. E. Benarroch, 2011)*.

До переліку функцій циркумвентрикулярної системи відносять регуляцію рідинного балансу й участь у формуванні відчуття спраги[5], регуляцію харчової поведінки й участь у формуванні відчуття голоду[6], регуляцію репродуктивної поведінки, функції серцево-судинної та імунної систем *(оглянуто E. E. Benarroch, 2011)*. Не виключена ворітна роль циркумвентрикулярних органів — як місця проникнення патогенних мікроорганізмів у паренхіму мозку[7] *(M. Bentivoglio та співавт., 2018), а також пріонних часток (S. Siso та співавт., 2010)*. Вища проникність кровоносних капілярів циркумвентрикулярних органів може збільшувати ймовірність контактування мікрогліоцитів із циркулюючими на тлі бактеріальних інфекцій чи дизбіозів[8] бактеріальними антигенами й токсинами[9], тригерувати демієлінізаційний процес і таким чином сприяти виникненню розсіяного склерозу *(A. Hänninen, 2017[10])*. Аналогічна обставина є причиною проникнення у речовину мозку цитокінів, хемокінів, ліпідних медіаторів[11] nf інших імунотропних хемоатрактантів і регуляторів *(F. J. Pflieger та співавт., 2018; A. Blomqvist, D. Engblom, 2018)*, роль котрої за нормальних умов невідома.

Онтогенез циркумвентрикулярних органів — строкатий, специфічний для цього процесу спектр факторів транскрипції, на даний час невідомий *(C. Kiecker, 2017)*. Чи не найповніше вивчений розвиток нейрогіпофіза й серединного підвищення залежить від Shh[12], продукованого клітинами прехордальної пластинки, прогенітори епіфіза розташовуються вздовж нейральної пластинки завдяки Wnt-залежній[13] сигналізації *(Ibid.)*. Для зазаднього поля, судинного органа кінцевої пластинки, підсклепінного і підспайкового органа до цього часу не з'ясовано прогеніторні джерела *(Ibid.)*; для формування ряду органів[14] характерна взаємодія з ненейральною частиною ектодерми *(Ibid.)*. Нарешті, підспайковий орган, на відміну від підсклепінного, відноситься до найбільш ранньодиференційованих структур мозку; у його формуванні, ймовірно, істотну роль відіграє локальна експресія фактора транскрипції Pax6[15] *(Ibid.)*.

---

[1] У тому числі нейроендокринні функції.

[2] Передусім на центральні кластери автономної нервової системи.

[3] *https://en.wikipedia.org/wiki/Circumventricular_organs (20.07.2020 р.).*

[4] S. Siso та співавт., 2010; M. Rodríguez Esteban та співавт., 2010; S. Morita, S. Miyata, 2012.

[5] C. A. Zimmerman та співавт., 2017; C. Gizowski, C. W. Bourque, 2018; M. J. McKinley та співавт., 2019; підсклепінний орган і судинний орган кінцевої пластинки реагують на рівень циркулюючого ангіотензину II, релаксину, збільшення осмотичності крові й тригерують відчуття спраги.

[6] Нейрони зазаднього поля реагують на рівень аміліну *(amylin),* лептину, і, ймовірно, GLP-1 та холецистокініну-8 у крові, гальмуючи споживання їжі *(M. J. McKinley та співавт., 2019; H. B. Sarnat та співавт., 2019);* ця ж ділянка мозку у взаємодії з нейронами *nc. dorsalis n. vagi* й NTS відіграє ключову роль у механізмах блювотного рефлексу *(оглянуто E. E. Benarroch, 2011)*.

[7] Приміром, *Trypanosoma brucei (M. Bentivoglio та співавт., 2018)*.

[8] Ймовірно, й при порушеннях харчової поведінки, ожирінні, для якого характерна так звана метаболічна ендотоксемія *(A. Hänninen, 2017)*.

[9] Йдеться передусім про так звану ендотоксемію.

[10] *"The lack of the BBB in CVO is important for physiology because it allows free exit of hypothalamic hormones and entry of gonadal and adrenal steroids which regulate gonadotropin and adrenocorticotropin secretion from hypothalamus. Another consequence of the lack of the BBB is that it could allow microglial cells in CVO to sense bacterial components circulating in the blood[11]. In an animal model, blood endotoxemia activated microglia by a TLR (Toll- like receptor)-4-dependent mechanism to mediate oligodendrocyte damage during neuroinflammation[12]. Thus, elevated levels of bacterial endotoxin could predispose to microglia activation and production of toxic intermediates leading to glial and neuronal damage. Levels of circulating endotoxin are often elevated also in obesity, a condition referred to as metabolic endotoxaemia[13]. Obesity is considered as an independent risk factor of MS[3], making it tempting to speculate that elevated endotoxin levels would provide the mechanistic link between obesity and neuroinflammation in MS." (A. Hänninen, 2017).*

[11] Наприклад, простагландину E.

[12] *Sonic hedgehog*.

[13] *"Wingless-like" intermediate*.

[14] Нейрогіпофіз, зазаднє поле, судинний орган кінцевої пластинки, шишкоподібна залоза, підсклепінний і підспайковий орган.

[15] Абревіатура від "*paired box*" або "*paired axial*."

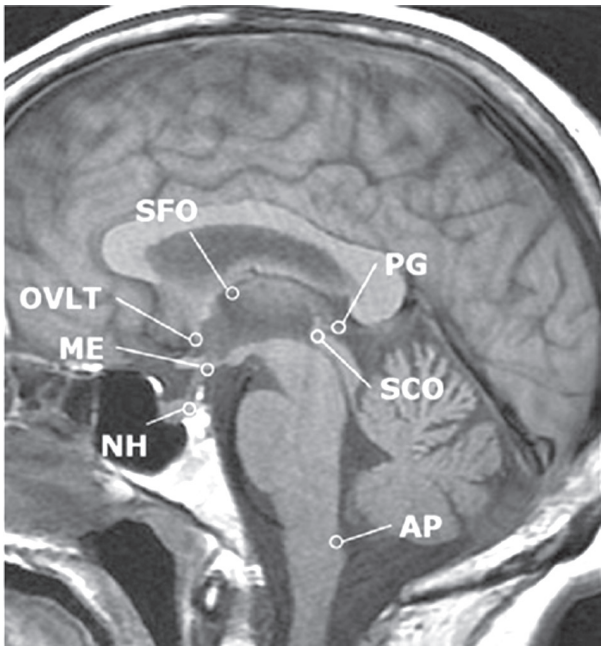


Рис. 202. Зони розташування циркумвентрикулярних органів на сагітальному МР-зрізі головного мозку людини. A. Horsburgh та T. F. Massoud *(2013)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: NH — neurohypophysis, OVLT — organum vasculosum of the lamina terminalis, SFO — subfornical organ, PG — pineal gland, SCO — subcommissural organ, AP — area postrema

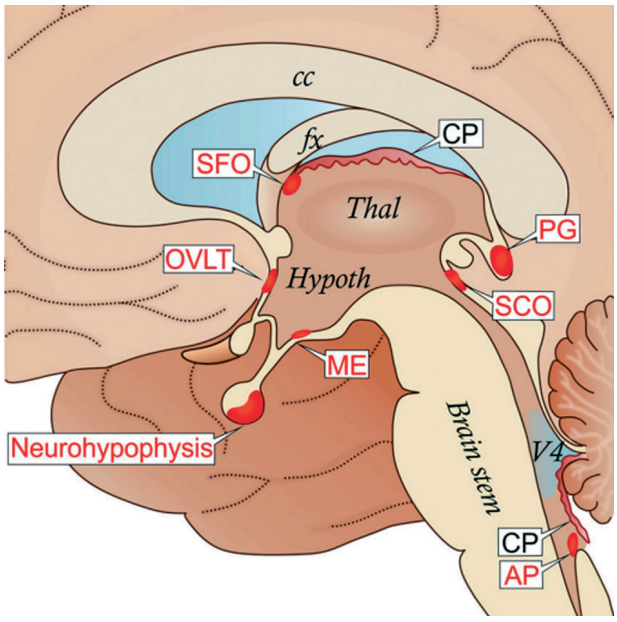


Рис. 203. Локалізація циркумвентрикулярних органів людини, схематично зображена M. Bentivoglio та співавторами *(2018)*.

Умовні позначення *(мовою оригіналу)*: AP — area postrema, CC — corpus callosum, CP — choroid plexus, fx — fornix, Hypoth — гіпоталамус, ME — median eminence, OVLT — organum vasculosum of the lamina terminalis, PG — pineal gland, SCO — subcommissural organ, SFO — subfornical organ, Thal — таламус, V4 — четвертий шлуночок

ліквор і біль

Не можемо оминути увагою ще одне спостереження. Виявляється, щонайменше у щура існує популяція нейронів вентральної частини центральної сірої речовини, котрі володіють апікальним ліквороконтактуючим відростком і при цьому розташовуються не субепендимарно, а глибше, у паренхімі стовбура мозку. Ця популяція отримала назву ~LCS~-контактуюче ядро[1] *(оглянуто у: X. Y. Wang та співавт., 2014; Q. Q. Zhou та співавт., 2017)*. Нейрони ядра експресують фракталкін[2], котрий через рецептор CX3CR1[3] впливає на резидентні *(і, ймовірно, дистантні)* мікрогліоцити, чим, на тлі відповідних тригерних факторів, може сприяти формуванню мережевої матриці хронічного болю[4]. Ймовірно, нейрони ядра експресують також пуринергічні рецептори P2X3 *(P. F. Liu та співавтори, 2017)*; експресія цих рецепторів у ділянці ~LCS~-контактуючого ядра дорослого щура збільшується на тлі больового синдрому[5], а внутрішньошлуночкове введення агоніста P2X3-рецептора — АТФ[6] полегшує перебіг больового синдрому й збільшує експресію c-Fos нейронами центральної сірої речовини; на тлі попереднього введення антагоніста P2X3-рецептора обидва ефекти не спостерігаються *(Ibid.)*. Більш того, абляція нейронів ~LCS~-контактуючого ядра B-сапорином виключала анальгетичний ефект внутрішньошлуночкового введення АТФ, однак не впливала на експресію c-Fos нейронами центральної сірої речовини *(Ibid.)*. Іншим каналом, експресія якого характерна для речови-

[1] Англ. — *CSF-contacting nucleus*, CSF — *cerebrospinal fluid*.

[2] *Fractalkine; https://en.wikipedia.org/wiki/CX3CL1.*

[3] CX3C chemokine receptor 1; стосовно абревіатури *"CX3C"*: "*Chemokines are chemoattractant proteins that are divided into subfamilies based upon cysteine signature motifs termed C, CC, CXC and CX3C." (R. A. Tripp та співавт., 2001)*.

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

[5] Підшкірне введення розчину формаліну у підошвову ділянку задньої кінцівки.

[6] У дозі 100 нмоль / 5 мкл.

ни ~LCS~-контактуючого ядра і збільшується на тлі больового синдрому[1], є ASIC3; внутрішньошлуночкове введення антагоніста каналу[2] зменшує теплову і механічну гіперальгезію.

Ці дані, а також інформація про рецепцію ЛКН зсувів водневого показника ~LCS~ *(див. вище)*, наштовхують на думку про можливість ноцицептивної функції ~LCS~-контактуючих клітин мозку: якщо вони володіють молекулярними засобами термо-, хемо- й механорецепції[3], причому такими, котрі добре відомі саме за участю у ноцицепції[4], чи не можна вважати це доказом наявності квазібольової іннервації мозку? Навіть якщо пристати на теорію специфічності ноцицепції, тобто існування спеціалізованих рецепторів, що сприймають виключно хімічні чи механічні еквіваленти больового подразнення, набір перерахованих рецепторів ЛКН свідчить на користь їх ноцицептивної природи. Якщо ж пристати на позицію неспецифічності больового подразнення[5], то й за таких умов ЛКН, як і будь-яку сомато- чи вісцероцептивну клітину, варто підозрювати у здійсненні ноцицептивної функції.

Правда, у таких припущень є вагомий контраргумент: безліч ділянок головного мозку володіють хемоцептивною функцією, нейрони інших — чутливі до температури, осмотичності крові тощо. Врешті-решт — будь-який нейрон чутливий до безлічі хімічних чи фізичних параметрів середовища власного існування. Чи означає це, що увесь мозок є сенсорним органом з ноцицептивною функцією? Ні, не означає. Адже сенсорні функції, в тому числі ноцицептивна, обумовлені наявністю не лише периферичної, а й центральної частини відповідного аналізатора, з характерною цілісною і до певної міри окремішньою архітектурою. Лише за таких умов стимуляція периферичних відділів спричиняє специфічні зміни активності мереж мозку, які ми називаємо мозковими корелятами того чи іншого відчуття, у випадку ноцицепції — відчуття болю. Єдине, що ми можемо на даний час стверджувати, — це нез'ясованість шляхів проектування ЛКН. Ми не знаємо, чи можуть вони активувати типові для ноцицепції шляхи передачі збудження, відтворювати активність мозку у межах матриці болю. У цьому сенсі цитовані роботи *(Q. Q. Zhou та співавт., 2017, P. F. Liu та співавтори, 2017)* є лише початком цікавого і довгого шляху. Якщо передбачення справдяться, ми будемо свідками чергового епізоду *"догматопаду"*, з екзальтованою публікою і переліком *"мракобісів"*; цього разу йтиметься про заяложену до дірок тезу, що *"мозок не болить, бо в ньому нема больових закінчень"*.

* * *

Протягом останніх 5–7-ми років мав місце черговий сезон найпопулярнішого науково-пізнавального серіалу останніх десятиліть, що транслюється безліччю біомедичних видань, під назвою *"Догматотроща"*. Не те щоб ми були палкими поціновувачами, але хвилі доходять в усі закутки. За цей час звитягою багатьох була розбита у друзки *"догма" "про відсутність значимого для регенерації зрілого мозку утворення нових нейронів"*. Причому у *"мракобіси"* було записано не кого-небудь, а самого автора, нобеліанта С. Рамон-і-Кахаля[6], а його діянню надано бульварну самоназву: *"іспанський чобіток"*[7]. Потім з гуркотом було завалено аж дві з половиною догми: *"про лімфатичні судини ТМО"*[8], *"про відсутність лімфодренажу паренхіми мозку"*[9] і *"про імунологічну привілейованість мозку"*[10]. На підході — ліквороциркуляційний блокбастер, а ще — *"догма" про те, що "мозок не болить, бо не має ноцицептивних закінчень"*. Раніше, щоправда з меншим завзяттям, була повалена *"догма" "про непроникність гематоенцефалічного бар'єра"*.

Найцікавіше, що сутнісні зміни нашого розуміння багатьох речей відбуваються тихо, без медійних амплітуд, а ті здвиги, що їх спостерігає невтаємничена у науковий залаштунок публіка, як правило, на повірку виявляються не те щоб фейковими, просто скромнішими, ніж про них кричать шпальти журналів і говірливі коментатори. При близькому розгляді виявляється, що *"догматичний"* характер тих чи інших уявлень виник унаслідок їхньої схематизації з педагогічною чи просвітницькою метою; багато вчених ще з моменту озву-

---

[1] Введення повного ад'юванту Фрейнда підшкірно у плантарну ділянку задньої лапи дорослого щура.

[2] APETx2.

[3] ЛКН експресують ASIC3 — хеморецепція, рецепція рівня pH, PKD2L1 — хемо-, термо- і механорецепції, рецепція рівня pH *(TRP-канал)*, холодовий рецептор TRPM8, $P2X_2$ — АТФ-чутливість.

[4] ASIC- і TRP-канали, пуринорецептори.

[5] Тобто больовими є інші звичайні подразники, однак з надмірною інтенсивністю впливу.

[6] Істини заради відзначимо, що мозок регенерувати не почав і навряд чи коли-небудь розпочне, але тут, як ви самі розумієте, важливий сам процес — смак нігілізму, угар дешевого самовивершення над *patres fundantes*.

[7] До речі, *"іспанський чобіт"* — класичне знаряддя тортур *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Іспанський_чобіт)*.

[8] Одна *"догма."*

[9] *"Півдогми"*, оскільки лімфатичний апарат у мозку знайдено не було, натомість замінено ловким *"глімфатичним"* конструктом.

[10] Це уже ціле *"догматище."*

чення *"догматизованих"* у висліді тез, сумнівались у їх однозначності, накопичували матеріал, який демонстрував протилежне. Просто у медійній площині всі ці деталі не існували, вони були виведені за декорації. За таких умов заслужений профіт має той, хто вчасно виливає свої результати у класний друкований орган і не лінується певний час *"догматизувати"* його у вигляді простих дотепних схем.

Отже, діючий механізм популяризації науки має неусувний побічний наслідок: прагнучи лапідарності, усе нове швидко *"догматизується"*. Чим готується новий сюжетний поворот у майбутньому. Для когось це — вадне коло, яке знищує пізнання, для когось — *perpetuum mobile*, завдяки якому живе й толерується наука — *"найкращий засіб задоволення власної допитливості за державний кошт"*[1]. Плюс такої системи — суспільний резонанс і фінансування, мінус — значна роль ідеологічної ланки: режисури і ляльководства, надконцентрація коштів і розумового потенціалу у фаворитизованих напрямках і, на тлі невідворотності за таких умов завищених очікувань, — розчарування мізерними практичними результатами[2]. І ще один незаперечний профіт, уже для публіки: *"Але ж які емоції, гра ж то яка!"*

Кожен науковець має право на *"далекосяжні інтерпретації"* власних даних, адже наука — контрольоване реальним світовлаштуванням мистецтво; вся справа у мірі, яка є одним із незаперечних естетичних визначників. Феномен мовчання стосовно власних вагомих відкриттів у зв'язку з неоднозначністю їх філософських і світоглядних наслідків[3] буває промовистішим за екзальтоване вигукування рефренів про *"остаточне вирішення"* якоїсь проблеми чи *"повалення"* чергового опудала рисованої *"догми"*.

Припускаємо, що розглянутий у попередній двох главах матеріал демонструє вартість тверезості й виваженості в оцінках наукової інформації. Панівний на даний час глянцевий схематизм чимось нагадує фільм, у якому всі сюжетні лінії й розвиток подані глядачу одразу, дебело й без жодної інтриги. Виражаючись відвертіше, ситуація на ниві наук-попу часто нагадує явище, відоме під простим терміном — кітч.

[1] Мабуть, автор афоризму — Л. А. Арцимович *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Арцимович,_Лев_Андреевич#Некоторые_высказывания).*

[2] Див., наприклад, книгу Smolin, Lee. The trouble with physics: *the rise of string theory, the fall of a science, and what comes next. Houghton Mifflin. 2006. (ISBN 978–0-618–55105–7)*.

[3] Приклади — А. Пуанкаре і спеціальна теорія відносності А. Ейнштейна; Ч. Шеррінгтон і умовні рефлекси І. Павлова. Розвідки у цих питаннях — залишаємо на читачеве дозвілля.

νεῦροαἰμοφυσισ

нейрогемо́фізис: пульс, тепло і фізика м'якого мозку

Виявляється, *"лікворна проблематика"* відкриває двері у таємничий простір основи мережевої активності і функції мозку. Читач, певно, звернув увагу на неодноразові свідчення про залежність мережевої активності мозку, вищих психічних функцій, та взагалі, будь-яких функцій мозку від електричної ритміки нейронних мереж. Тому, повторимось, питання *"що є джерелом мережевої ритміки мозку чи його ділянок?"* — фундаментальне. І тут, вкотре, у авангарді спектаклю емпіричних даних та ідей починає з м'якою невідступністю проблискувати, прохоплюватися, вигулькувати серце. Ви думаєте, це маячня? Читайте далі і самі все побачите.

хвилі ліквору і візерунки духу на нейронному піску

Як уже зазначалося у попередніх главах, фундаментальним питанням рідинної біології мозку є пульсова залежність транспорту активних речовин. Відомо, що суміжсудинними і міжклітинними просторами розповсюджуються не лише метаболіти, а й нейромедіатори та нейромодулятори, котрими вщерть наповнена ~LCS~ *(оглянуто A. Bjorefeldt та співавт., 2018).* Отже, питання стоїть так: чи має істотне значення опосередкований ~LCS~ пульс-генеруючий вплив серця на формування чи оформлення ритмічної мережевої активності мозку? Не упускаймо також залежність опосередкованого ~LCS~ транспорту від низки супутніх, питомо ймовірнісних умов та впливів і пригадаймо проблему генези спонтанних мережевих подій як корелятів творчого процесу *(див. том III, с. 152-162)*. І стане зрозуміло, що зв'язок між механізмами новизни і особливостями залежної від серцевого циклу рідинної біології мозку вартує вивчення.

Джерелом нейромодулювальних факторів ~LCS~, очевидно, є кров[1], клітинні елементи судинних сплетень[2], епендимоцити, нейрони[3] і глія[4], а також ЛКН, нейрони й глія циркумвентрикулярних органів, гіпоталамічні нейрони[5] *(оглянуто A. Bjorefeldt та співавт., 2018);* вклад кожного із них, як і динаміка продукції нейротропних факторів, відомі фрагментарно або ж і взагалі туманно *(Ibid.)*. Нейромодулятори позаклітинного середовища мозку можуть спричиняти тривалі ефекти[6], що загалом суголосно концепції так званої несинаптичної, об'ємної передачі впливів між нейронами мозку *(A. Bjorefeldt та співавт., 2018[7])*. Однак на даний час не існує задовільних технічних засобів з'ясування ролі цього фактора у формуванні мережевої активності нейронів і у функції мозку *(Ibid.)*. Окрім концентрацій нейромодуляторів і специфіки локальної експресії їхніх рецепторів, важливими для побудови моделей такого впливу, є параметри дифузії речовин у міжклітинному просторі мозку *(Ibid.[8])*. Враховуючи ключову роль у цьому процесі судинної пульсації[9], а також беручи до

[1] Йдеться, наприклад, про лептин, амілін, інсулін і холецистокінін; A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: *B. V. Zlokovic та співавт., 2000; J. Skipor, J. C. Thiery, 2008; S. C. Woods та співавт., 2017.*

[2] Див. вище.

[3] Важливим джерелом нейромедіаторів у ~LCS~ розглядають моноамінергічні, холінергічні, гістамінергічні й інші структури мозку *(A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: C. B. Saper та співавт., 2001).* Точками вивільнення моноамінів є, як відомо, так звані варикозитати, котрі не контактують з постсинаптичними елементами *(A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: L. Descarries, N. Mechawar, 2000; E. S. Vizi та співавт., 2010);* неспівпадіння між ділянками продукції дофаміну, серотоніну і нейропептидів та розташуванням відповідних рецепторів *(A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: Jansson, A., Descarries, L., Cornea-Herbert, V., Riad, M., Verge, D., Bancila, M., et al. (2002). "Transmitter-receptor mismatches in central dopamine, serotonin, and neuropeptide systems. Further evidence for volume transmission," in The Neuronal Environment: Brain Homeostasis in Health and Disease, ed. W. Walz (New York, NY: Humana Press) 83–101),* а також позасинаптичне поширення медіаторів *(A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: K. Fuxe та співавт., 2012)* свідчить на користь не лише механізму об'ємної передачі впливів, а й можливості потрапляння цих речовин у ~LCS~. Суттєве значення, ймовірно, має неабсолютна утилізація нейромедіатору із синаптичної щілини чи присинаптичного простору, особливо в умовах дифузійного чи потокового переміщення речовин у міжклітинному просторі. Важливо, що більшість нейромодуляторів, у тому числі нейропептидів, зберігають активність у міжклітинній рідині чи ~LCS~ *(оглянуто A. Bjorefeldt та співавт., 2018);* ймовірно, можлива реалізація антагоністичного і синергійного ефектів багатьох таких речовин стосовно мереж мозку *(Ibid.).* При цьому, приміром, у випадку хвороби Паркінсона концентрація дофаміну у ~LCS~ не є надійним діагностичним чи прогностичним показником *(Ibid.),* що A. Bjorefeldt та співавтори *(2018)* намагаються інтерпретувати, спираючись на деякі наявні дані щодо тканинного метаболізму дофаміну. Інші захворювання, для котрих важливим може виявитися зміна концентрації того чи іншого нейромодулятора у ~LCS~ — нарколепсія *(орексин),* хвороба Альцгеймера *(ацетилхолін),* розсіяний склероз *(цитокіни та інтерлейкіни),* шизофренія *(дофамін і його метаболіти),* афективні розлади *(серотонін і його метаболіти);* напевне, клінічну значимість перерахованих змін виявлено лише для нарколепсії *(Ibid.)*.

[4] A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: D. E. Smith та співавт., 2004; J. Skipor, J. C. Thiery, 2008.

[5] Вивільнення нейропептидів з дендритів цих клітин, приміром вазопресину, окситоцину; рилізинг-фактор-лютеїнізуючого гормону *(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)*. A. Bjorefeldt та співавт., 2018, з посиланням на: M. Ludwig, G. Leng, 2006.

[6] Від хвилин до, щонайменше, кількох годин — A. Bjorefeldt та співавт., 2018.

[7] "*... concept of long distance (non-synaptic) volume transmission (Agnati et al., 1986, 2010) as a means for neuronal communication in the brain. In line with our findings, neuromodulators acting via CSF volume transmission in vivo would likely operate on a slow (minutes to hours) timescale with broad spatial distribution, targeting neuromodulatory GPCR families (Fuxe et al., 2012, 2013). In addition to canonical intracellular metabotropic signaling, GPCR activation may influence ionotropic receptor families via heterodimerization (Borroto-Escuela et al., 2010, 2017)." (A. Bjorefeldt та співавт., 2018)*.

[8] З посиланням на: E. Sykova, 2004.

[9] Як промоутера суміжсудинного руху рідини, як рушійної сили *"глімфатичного"* кліренсу чи як передумови пертурбативно-дифузійного механізму — див. том II, с. 286-303. Те, що обговорювані на даний час концепції переміщення рідини між внутрішньочерепними компартментами мозку прямо торкаються проблеми так званої об'ємної передачі міжклітинних сигналів, у тому числі нейромодуляторів чи навіть нейромедіаторів, — очевидно. Автори *"глімфатичної"* гіпотези прямо стверджують, що запропонований ними шлях потокового зв'язку між рідинними компартментами мозку суттєво впливає щонайменше на глобальну мережеву активність: "*Furthermore, we expect that growth factors produced by the choroid plexus, as well as neuromodulators released by several brain stem nuclei positioned close to the ventricular system, are distributed widely across the CNS by the glymphatic system. Thus, volume transmission may, in addition to microscopic release of neuromodulators from local nerve terminals followed by local diffusion, also involve circulation by macroscopic convective CSF fluxes via the glymphatic system.*" *(N. A. Jessen та співавт., 2015).* B. A. Plog та M. Nedergaard *(2018)* у цьому ж контексті свідчать: *"Further, bulk flow through the glymphatic pathway contributes to volume transmission and paracrine signaling. It was found that suppression of glymphatic flow*

уваги утаємниченість механізмів спонтанної активності нейронних мереж[1], очевидною є інтуїція щодо їх суттєвої кардіогенної обумовленості[2]. У цілому, окреслені аргументи привідкривають ще один бік взаємодії між серцем і мозком, потужність і точність якої на даний час важко оцінити. Тим не менш, значний об'єм емпіричного матеріалу, котрий дозволяє з'ясувати масштаб явища, ми спробуємо подати на сторінках цієї глави.

танець мозку: павана, фламенко чи брейк

Перед тим як перейти до викладу подальшого матеріалу, з'ясуємо для себе, наскільки суттєвими є пульсаційні деформації мозкової речовини. Спершу окреслимо масштаб кровоносної мережі головного мозку.

Середня загальна площа капілярів у 1 г речовини мозку[3] складає 120 см^2 *(K. Kisler та співавт., 2017)*; отже, для мозку масою 1500 г вона становить 18 м^2, за іншими даними[4] — 15–20 м^2. Приблизна довжина усіх капілярів мозку становить 400 миль *(A. K. Diem та співавт., 2018[5])*, тобто 644 км[6], або 430 м у 1 г речовини мозку. Середня довжина одного капіляра складає 100 мкм *(Ibid.)*, загальна кількість капілярів мозку — 6,5 млрд *(Ibid.)*, що відповідає кількості у ~13–15 нейронів і дещо менше гліоцитів на 1 капіляр[7]. Щільність розташування капілярів у мозку людини — 2500–3000 у 1 мм^3 *(A. H. Marblestone та співавт., 2013[8])*, тобто 1 капіляр на 73 мкм вздовж будь-якого виміру мозку[9], причому середня відстань нейрона від капіляра, за

---

with cisterna magna puncture impaired perivascular lipid transport, and as a consequence spontaneous astrocytic Ca^{2+} signaling within the awake cortex became more frequent, but with reduced synchronization (V. R. Thrane та співавт., 2013)." Якщо існують ділянки мозку, транспорт нейромодуляторів для котрих суттєво залежить від пульсового механізму суміжсудинного потоку, їхня активність вповні може модулюватися синфазно серцевому ритму; більш того, слабко зрозумілою *(див. далі)* є роль пульсової деформаційної компоненти у змінах проникності мембран елементів нейропілю, сом нейронів, величини міжсинаптичних щілин і ступеня їх ізоляції, тобто потрапляння медіаторів у міжклітинний простір, як і пульсових змін площі охоплення капілярів астроцитарними ніжками *(яке, як відомо, не абсолютне — див. том II, с. 284-285)*, тобто проникності ГЕБ.

[1] Див., наприклад, том II, с. 215-218.

[2] Приміром, залежне від нейромодуляторів ~LCS~ збільшення збудливості нейронів може бути одним із механізмів полегшення енграмування нової інформації. *A. Bjorefeldt* та співавтори *(2018): "For example, allowing fewer numbers of simultaneously active synapses to drive AP [action potential] output would support a sparse and energy efficient information coding regime, which is thought to be utilized by the brain (Olshausen and Field, 2004; Wolfe et al., 2010; Barth and Poulet, 2012; Palm, 2013). With respect to learning and memory, the increased excitability of cortical pyramidal cells is likely to enhance NMDA receptor-mediated coincidence detection and synaptic plasticity in neural circuits through membrane potential depolarization and increased numbers of backpropagating APs (Tsubokawa and Ross, 1997; Lisman and Spruston, 2005). This would promote learning-associated structural and functional modifications to neural circuits during active wake, which is when synapses are thought to undergo strengthening to support acquisition and storage of new information (Tononi and Cirelli, 2014)."* Але ж динаміка руху ~LCS~ всуціль обумовлена серцевою і дихальною активністю... Найцікавіше, що, припускаючи вплив ~LCS~-залежного механізму на осциляційні механізми обробки інформації й пізнання, автори *(A. Bjorefeldt та співавт., 2018)* впритул наближаються до припущень щодо суттєвого значення обговорюваного механізму на глобальні моди осциляційної мережевої активності мозку. A. Bjorefeldt та співавтори *(2018): "In cortical networks, periods of synchronized fast GABAergic inhibition onto principal cells give rise to rhythmic membrane potential fluctuations in neuronal populations (network oscillations) that are hypothesized to facilitate information processing and cognition (Singer, 1999; Buzsaki, 2006; Lisman and Jensen, 2013). By boosting the excitability of both GABAergic interneurons and principal cells, it is likely that CSF neuromodulation would promote such rhythm generation in cortical networks and circuits. In summary, in terms of its functional effects on neurons, this type of neuromodulation seems to support multiple circuit mechanisms hypothesized to underlie cognitive abilities. As an ambient form of neuromodulation it may serve to promote and/or facilitate signature neuronal activity patterns important in information coding and processing by neural circuits. Neuromodulatory effects of other spatiotemporal characteristics would be able to operate on top of such an ambient component, further enriching the means by which neuromodulation can regulate neural circuit function."* Примітно, що результати впливу ~LCS~ людини на мережеву активність A. Bjorefeldt та співавтори *(2015)* отримували, досліджуючи пірамідні нейрони полів CA3 і CA1 гіпокампа щура — ключових для генерування *ϑ-ритму* ділянок мозку *(див. вище)*.

[3] Таксономічний ранг і біологічний вид істоти не вказано.

[4] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Гематоэнцефалический_барьер#Мозговой_кровоток,* з посиланням на: *Chiou WL, Barve A. Linear correlation of the fraction of oral dose absorbed of 64 drugs between humans and rats. Pharm Res. 1998;15:1792–5*; *Goodwin JT, Clark DE. In silico predictions of blood-brain barrier penetration: considerations to "keep in mind." J Pharmacol Exp Ther. 2005;315:477–83*.

[5] З посиланням на: A. R. Nelson та співавт., 2016.

[6] Цікаво, що ця цифра дисонує з масовою часткою мозку стосовно тіла: загальна довжина капілярів людини — 100 000 км *(https://ru.wikipedia.org/wiki/Капилляр); якщо на мозок припадає 640 км, це відповідає 0.64 %, тоді як масова частка мозку — 2 %, а об'ємна частка крові серцевого викиду — 20 %. До речі, об'єм фільтрації через загальну обмінну поверхню капілярів організму складає близько 60 л/хв, або 85 000 л/добу (https://ru.wikipedia.org/wiki/Капилляр)*.

[7] Розраховано для загальної кількості нейронів головного мозку людини у 86 та 100 млрд, відповідно(див. том III, с. 197).

[8] З посиланням на: *Schmidt, R.F., and Thews, G. (eds.). (1989). Human Physiology, 2nd Edn. NewYork, NY : Springer-Verlag, 11. Available online at: http://www.amazon.com/dp/0387194320/.*

[9] A. H. Marblestone та співавт., 2013, з посиланням на: F. Loffredo, R. T. Lee, 2008. З даних, представлених P. S. Tsai та співавторами *(2009)*, A. F. Smith та співавторами *(2019)*, можна зробити висновок, що середня відстань між капілярами кори головного мозку миші складає ~10–40 мкм.

різними даними, — ~15 мкм[1] або ~200 мкм[2], мінімальний діаметр мозкового капіляра ссавців — 3–4 мкм, середній — ~8 мкм *(A. H. Marblestone та співавт., 2013[3])*. За даними порівняльного дослідження, капілярна мережа кори головного мозку людини і миші топологічно еквівалентна, відрізняється лише масштабно *(A. F. Smith та співавт., 2019)*. Частка об'єму васкулатури у загальному об'ємі кори головного мозку миші складає 1% *(P. S. Tsai та співавт., 2009)*[4]. Хоча, на думку B. V. Zlokovic і M. L. Apuzzo *(1998)*, мікро- і макросудини складають аж 25–30% об'єму мозку[5], що малоймовірно[6].

Загальна кількість ендотеліоцитів мозку людини складає 20–25 млрд[7] *(C. S. von Bartheld та співавт., 2016)*. Загальна перфузія кров'ю мозку дорослої людини становить 750–1000 мл/хв[8], або 55–60 мл/100 г речовини мозку/хв[9], причому для сірої речовини —75 мл/100 г/хв[10], для білої — 45 мл/100 г/хв[11]. Споживання кисню мозком загалом складає 46 см^3/хв, або 3.3 мл/100 г/хв[12], об'ємна швидкість течії крові у сонній артерії 350 мл/хв[13], в основній артерії — 100–200 мл/хв[14]. За нормальних значень артеріального тиску[15], різниця між систолічним і діастолічним тиском[16] на рівні мозкових артеріальних судин діаметром 40 мкм повинна становити, залежно від локалізації, ~20–30 мм рт. ст. *(P. J. Blanco та співавт., 2017). Частка об'єму судинного русла мозку* — 3% від об'єму мозку *(оглянуто A. D. Wong та співавт., 2013)*.

Загальний об'єм міжклітинної рідини у мозку становить 280–300 мл, тобто ~20% об'єму мозку *(A. K. Diem та співавт., 2018[17])*: і за розрахунками повинен оновлюватися протягом ~10 год *(Ibid.)*. Розрахункова площа контакту суміжсудинного й міжклітинного простору мозку з одного боку та клітинного компонента і нейропілю мозку — з іншого складає 250 см^2 для 1 г мозкової речовини *(H. Wang та співавт., 2014[18])*, що для мозку масою 1500 г відповідає ~38 м^2. Отже, загальна площа поверхні розгалуженого міжклітинного простору мозку людини порівнювана із сумарною площею мозкового ендотелію.

Збільшення об'єму мозку на пікові пульсової хвилі легко розрахувати, знаючи об'єм крові, що надходить у мозкове судинне русло у зв'язку із систолою; загальновизнаною є частка у 20% крові від ударного об'єму лівого шлуночка, що потрапляє у мозок *(B. V. Zlokovic, 2008, 2011; C. Y. Xing та співавт., 2017)*[19]. Ударний

---

[1] Миша; P. S. Tsai та співавтори *(2009)*.

[2] Найімовірніше, йдеться про мозок людини; A. H. Marblestone та співавт., 2013, з посиланням на: F. Loffredo, R. T. Lee, 2008.

[3] З посиланням на: Jr. R. A. Freitas, 1999; найімовірніше, йдеться про мозок людини.

[4] "*The total vasculature volume that we find, ~1 % of the cortical volume, is a factor of two to three smaller than previously reported volumes for mice using imaging techniques (Heinzer et al., 2006, 2008; Serduc et al., 2006) and a factor of 1.5 smaller than that reported using a radio-labeling technique (Zhao and Pollack, 2009)." Аналогічна цифра, як це не дивно, виринає при розрахунку пульсового приросту об'єму мозку людини (див. далі)*.

[5] "*The CNS macro- and microvessels together occupy a significant 25 to 30 % of the total brain volume*."

[6] За такої частки судинного об'єму, зважаючи на порожнинність судин, у мозку повинно постійно перебувати 0.5 л крові, при тому що систолічне привнесення крові у мозок становить лише 14 мл *(див. далі)*. Отже, мозок повинен бути депо крові без суттєвої перфузії. Неймовірність такої ситуації очевидна.

[7] C. S. von Bartheld та співавтори *(2016): "The current estimates of numbers of nonneuronal cells in the entire human brain, as revealed by the [isotropic fractionator], place the total glial numbers well below 85 billion (since these 85 billion include ~20–25 billion endothelial cells), and therefore are closer to the estimates of Haug (40–50 billion glial cells)*."

[8] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на: *Rengachary, S. S. and Ellenbogen, R. G., editors, Principles of Neurosurgery, Edinburgh: Elsevier Mosby, 2005*.

[9] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на: *Rengachary, S. S. and Ellenbogen, R. G., editors, Principles of Neurosurgery, Edinburgh: Elsevier Mosby, 2005*.

[10] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html*, з посиланням на: *Rengachary, S. S. and Ellenbogen, R. G., editors, Principles of Neurosurgery, Edinburgh: Elsevier Mosby, 2005*.

[11] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на: *Rengachary, S. S. and Ellenbogen, R. G., editors, Principles of Neurosurgery, Edinburgh: Elsevier Mosby, 2005*.

[12] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на: *Rengachary, S. S. and Ellenbogen, R. G., editors, Principles of Neurosurgery, Edinburgh: Elsevier Mosby, 2005*.

[13] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на: *Kandel et al., Principles of Neural Science, New York: McGraw Hill, 2000*.

[14] *https://faculty.washington.edu/chudler/facts.html,* з посиланням на: *Kandel et al., Principles of Neural Science, New York: McGraw Hill, 2000*.

[15] 117/75 мм рт. ст. на *a. brachialis*.

[16] Англ. — *pulse pressure.*

[17] З посиланням на: S. B. Hladky, M. A. Barrand, 2014.

[18] З посиланням на C. Crone *(1963)* та M. E. Raichle *(1983)*.

[19] C. Y. Xing та співавтори *(2017): "A widely accepted dogma has been that approximately 15–20 % of the cardiac output (CO) is distributed to the brain in healthy adults under resting conditions (LR Williams, RW.Leggett, 1989) ...".* У цій роботі зазначений індекс отримували, виходячи з розрахунку загального серцевого викиду *(йдеться про викид лівого шлуночка — В. М.)* за одиницю часу *("[cardiac output] was calculated as: (end-diastolic volume — end-systolic volume) × heart rate") і* загального об'єму крові, що протікає через 2 вертебральні і 2 внутрішні сонні артерії за ту саму одиницю часу *("Phase-contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI)* was used to measure blood flow from the bilateral internal carotid arteries *(ICA) and vertebral arteries (VA) using a 3 T scanner (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) with an eight-channel*

об'єм[1] лівого шлуночка у здорового чоловіка вагою 70 кг складає ~70 мл[2]. Отже, у мозок при одному скороченні серця потрапляє додатково ~14 мл крові, що становить ~1 % його середнього об'єму[3]. Здавалося б, такий приріст незначний, однак за спеціальних умов він легко вловлюється візуально: видима пульсація мозку є чи не єдиною верифікаційною ознакою його перфузії в умовах транскраніального оперативного втручання. Крім того, пульсація мозку, попри її доволі скромну розрахункову об'ємну амплітуду, добре верифікована МРТ[4], ультразвуковими й іншими дослідженнями *(M. E. Wagshul та співавт., 2011; J. Stone та співавт., 2015)*, у тому числі — ультрасонографічно[5], методом магнітно-резонансної еластографії[6] та поєднаними методами[7]. Ось наприклад, T. Desmidt та співавтори *(2017)* за допомогою спеціальної ехоенцефалографічної техніки[8] констатували суттєво вищу амплітуду об'ємної пульсації мозку у пацієнтів з депресивним розладом порівняно зі здоровими добровольцями, при цьому медіана амплітуди лінійного коливання розміру ~6-сантиметрової ділянки горизонтального зрізу скроневої частки у площині вілізієвого кола[9] у досліджуваних пацієнтів[10] складала ~116 мкм. Отже, амплітуда пульсових коливань ширини мозку на цьому рівні повинна становити не більше ніж ~0.232 мм, враховуючи, що максимальна ширина мозку[11] — ~130 мм[12] або 135–145[13] мм, а на рівні досліджуваної ділянки, на нашу думку[14], — ~100 мм. За аналогічних вихідних енцефалометричних даних зміна будь-якого лінійного розміру мозку при збільшенні його об'єму на 14 мл, за умови, що мозок — напівкуля з радіусом 14 см , повинна складати 0,012 см, тобто 0,12 мм, що удвічі менше виявленого T. Desmidt та співавторами *(2017)*. Отже врахування пов'язаного із систолою притоку додаткового об'єму рідини у мозок[15] видається аргументованим. І ще: виявлена T. Desmidt та співавторами *(2017)* амплітуда лінійної пульсації мозку складає 0.232 % від середнього лінійного розміру мозку.

---

transmit/receive head coil. ... [Cerebral blood flow] was obtained as a sum of the blood flow from the four arteries of the ICA and VA."). Описана частка *(у роботі позначена абревіатурою "CCRI" — cerebral blood flow to cardiac output ratio index)* — співвідношення між обома об'ємними показниками, виражене у відсотках *("[Cerebral blood flow / cardiac output ratio index] was calculated as the percentage of [cerebral blood flow] to [cardiac output].").* За даними авторів *(отримано від 139 добровольців віком 21–80 років, з яких 88 — жінки; 85 % — європеоїдної раси, 9 % — афроамериканці і 6 % — азіати)* значення частки наступне: серед осіб молодого віку *(21–45 р.)* — 14.8 ± 5.3 % *(чоловіки)* і 21.3 ± 5.6 *(жінки);* серед осіб середнього віку *(46–65 р.)* — 13.0 ± 3.7 % *(чоловіки)* і 16.4 ± 5.5 % *(жінки);* серед осіб похилого віку *(66–80 р.)* — 11.7 ± 2.9 % *(чоловіки)* і 14.8 ± 5.5 % *(жінки).* Автори з'ясували, що у середньому збільшення віку на 10 років супроводжується значущим зменшенням індексу на 1.3 %, що пов'язано із суттєвим зменшенням загального мозкового кровоплину *("cerebral blood flow"),* оскільки викид лівого шлуночка не демонстрував істотних вікових відмінностей. Для жінок зрілого віку виявляли вищі значення загального мозкового кровоплину, менші значення викиду лівого шлуночка і більші значення індексу. Вік, індекс маси тіла *(body mass index; https://uk.wikipedia.org/wiki/Індекс_маси_тіла),* артеріальний тиск і швидкість поширення пульсової хвилі *("carotid-femoral pulse wave velocity")* негативно корелювали з показником загального мозкового кровоплину й значенням розглядуваного індексу, причому мультиваріаційний аналіз *("multivariable analysis")* підтвердив це спостереження лише стосовно індексу маси тіла й індексу, що відображає церебральну частку викиду лівого шлуночка. Наводимо також інше свідчення: *"The importance of the circulatory system to the human brain is highlighted by the fact that although the brain comprises ~2 % of total body mass, it receives up to 20 % of cardiac output and is responsible for ~20 % and ~25 % of the body's oxygen consumption and glucose consumption, respectively (B. V. Zlokovic, 2008)." (B. V. Zlokovic, 2011)*.

[1] Син.: об'єм викиду, англ. — *stroke volume*.

[2] *https://en.wikipedia.org/wiki/Stroke_volume:* "*The stroke volumes for each ventricle are generally equal, both being approximately 70 mL in a healthy 70-kg man*."

[3] При об'ємі мозку ~1,5 л. Враховуючи існування суміжсудинних шляхів транспорту слід очікувати щосистолічне надходження і вихід певної кількості рідини з паренхіми мозку, питання лише у тому, чи синфазні ці обидва процеси. Якщо ні, можна припускати, що пульсовий приріст об'єму мозку більш ніж одновідсотковий.

[4] Йдеться про обумовлені серцевим циклом пульсаційні переміщення ~LCS~, про що йшлося раніше *(том II, с. 236-238)*.

[5] T. Desmidt та співавт., 2017, 2018; L. Angel та співавт., 2018; C. Y. Xing та співавт., 2019.

[6] Англ. — *magnetic resonance elastography* — A. Zorgani та співавт., 2015; Z. Shirzadi та співавт., 2018; J. Gutierrez та співавт., 2019; Y. Shi та співавт., 2020.

[7] R. Ternifi та співавт., 2014.

[8] "*... tissue pulsatility imaging (TPI), a novel ultrasound (US) neuroimaging technique that has demonstrated good sensitivity to detect changes in the pulsatility of small brain volumes ...*".

[9] *Fig. 2*; "*The US scanner was then switched to Echo-B mode to perform TPI measurements centered on the MCA. To limit US attenuation, we adjusted the depth of acquisition between 3 and 9 cm. With this configuration, we explored the circle of Willis and a transversal slice of the temporal hemispheres.*"

[10] Йдеться про пацієнтів з депресивним розладом.

[11] На рівні описаного зрізу скроневих часток ширина дещо менша, ніж максимальна міжтім'яна.

[12] Для маси мозку 1350 гр; J. Hassanali та співавт., 2007.

[13] *http://kriorus.ru/content/Chelovecheskiy-mozg-tolko-fakty.*

[14] З урахуванням даних J. Hassanali та співавт., 2007.

[15] Джерело рідини — підпавутинний, а не шлуночковий простір: пульсовий приріст об'єму ~LCS~ у шлуночках, враховуючи її походження з крові, з очевидної причини не може пояснити більшу, ніж розрахована нами, амплітуду пульсації.

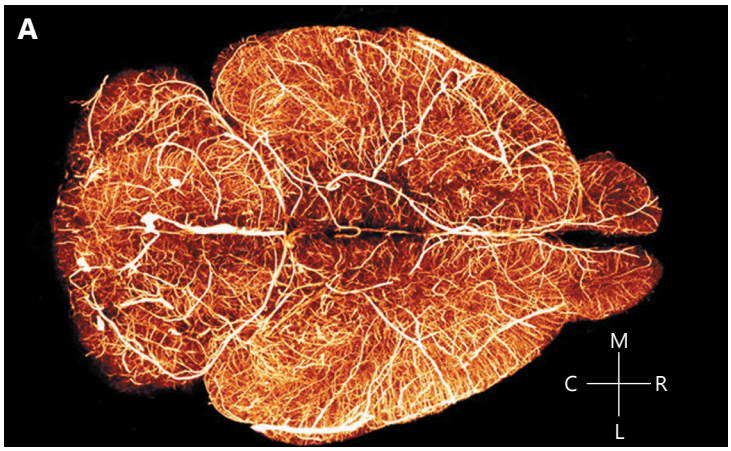


Рис. 204. Васкулом мозку дорослої миші, візуалізований post mortem завдяки преперфузійному заповненню спеціальними речовинами, котрі виявляють складним флуоресцентним дослідженням. A. P. Di Giovanna та співавтори *(2018)*

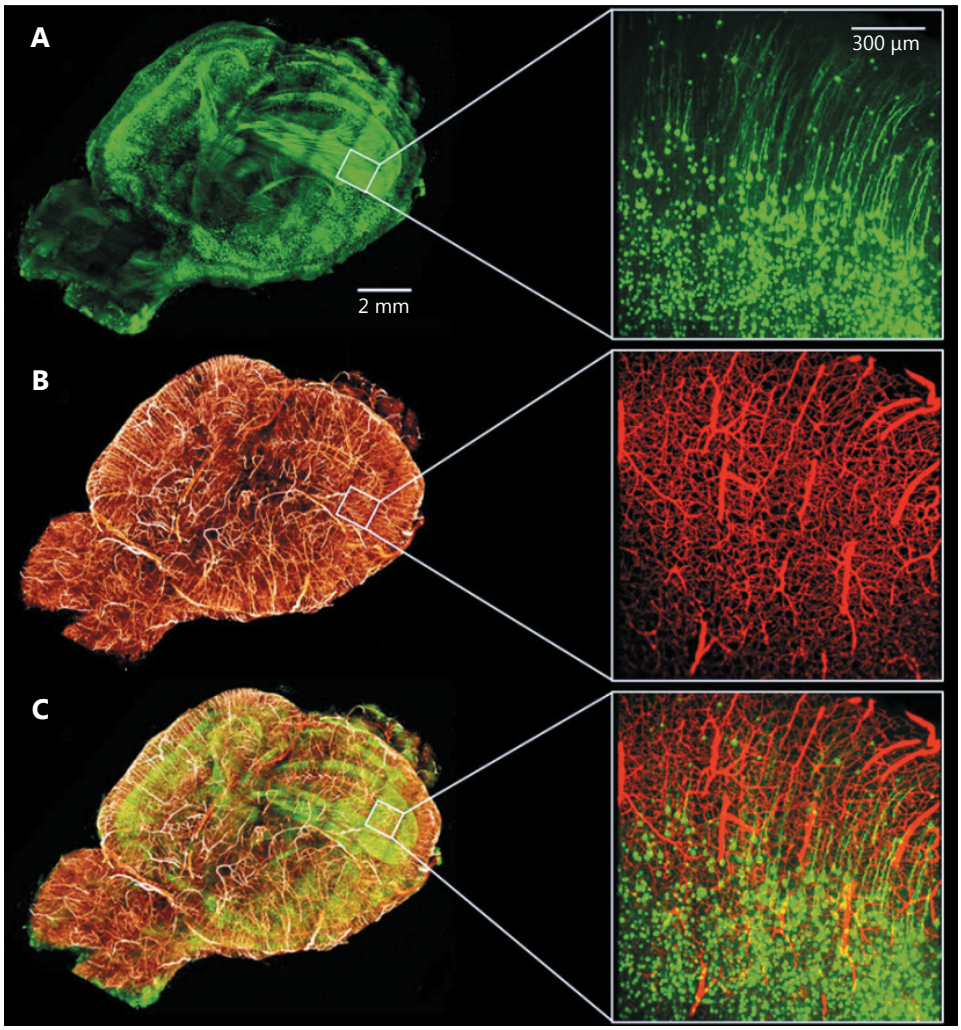


Рис. 205. Те саме, але з накладанням розподілу нейронів *(експресують зелений флуоресцентний білок)*. A. P. Di Giovanna та співавтори *(2018)*

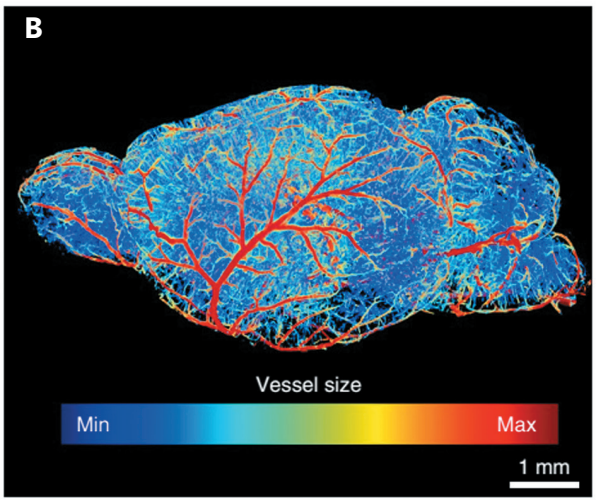


Рис. 206. Реконструйований васкулом мозку дорослої миші, колористично співвіднесений з діаметром судин. M. I. Todorov та співавтори *(2020)*

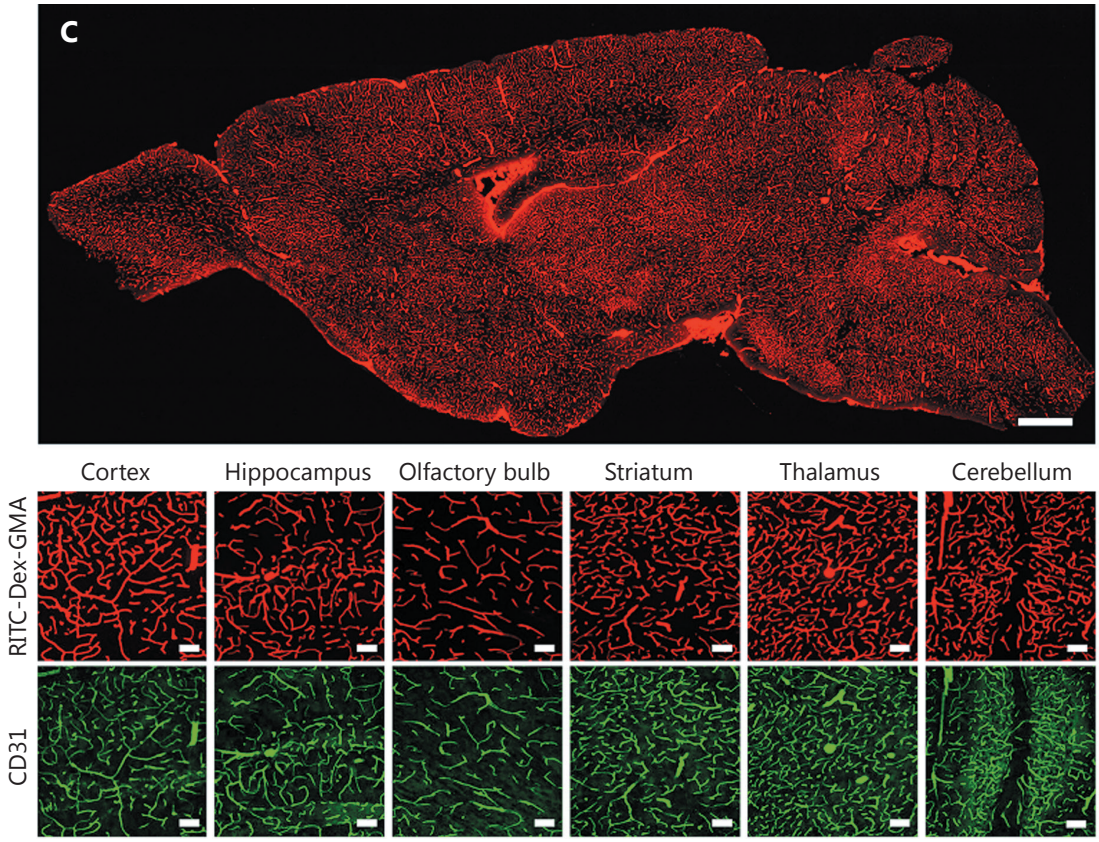


Рис. 207. За словами авторів, методика флуоресцентної візуалізації полімеризованого гелю, котрий заповнює судини мозку і не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, дозволяє ідентифікувати практично усі судини мозку дорослої миші[1]. T. Miyawaki та співавтори *(2020).* CD31 — маркер ендотеліоцитів. Методика, відтворена авторами, — RITC — rhodamine isothiocyanate *(флуоресцентна група);* Dex — dextran *(макромолекулярний носій, котрий не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр);* GMA — glycidyl methacrylate *(зшивач — crosslinkable group)*

[1] "*Here, we introduce SeeNet, a method for 3D visualization and molecular characterization of the entire vascular network, including virtually all microvessels, in the whole brain. SeeNet includes (i) intravascular perfusion of a blood – brain barrier (BBB)-impermeable fluorescent crosslinker, (ii) thermally controlled polymerization of a hybrid hydrogel, and (iii) bile saltbased tissue clearing.*"

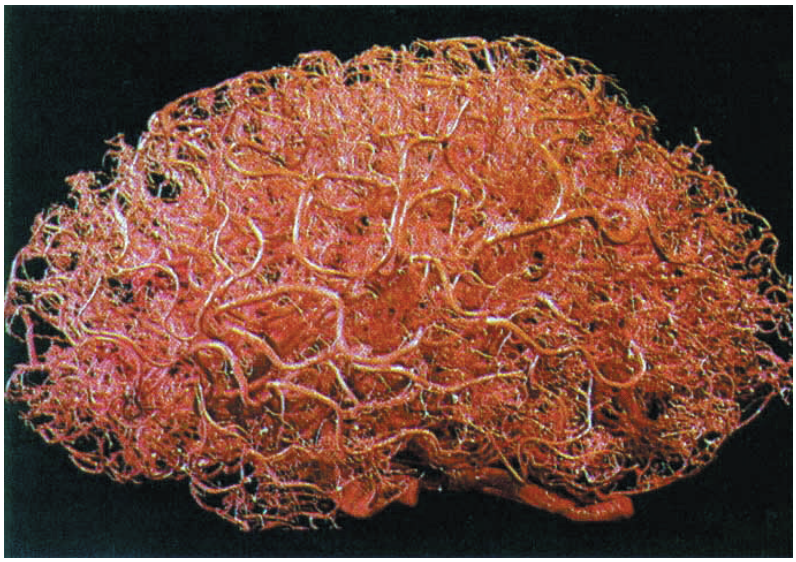


Рис. 208. Макроскопічний васкулом мозку людини. Корозійний препарат, джерело ілюстрації, протокол виготовлення не наведено. B. V. Zlokovic і M. L. Apuzzo *(1998)*

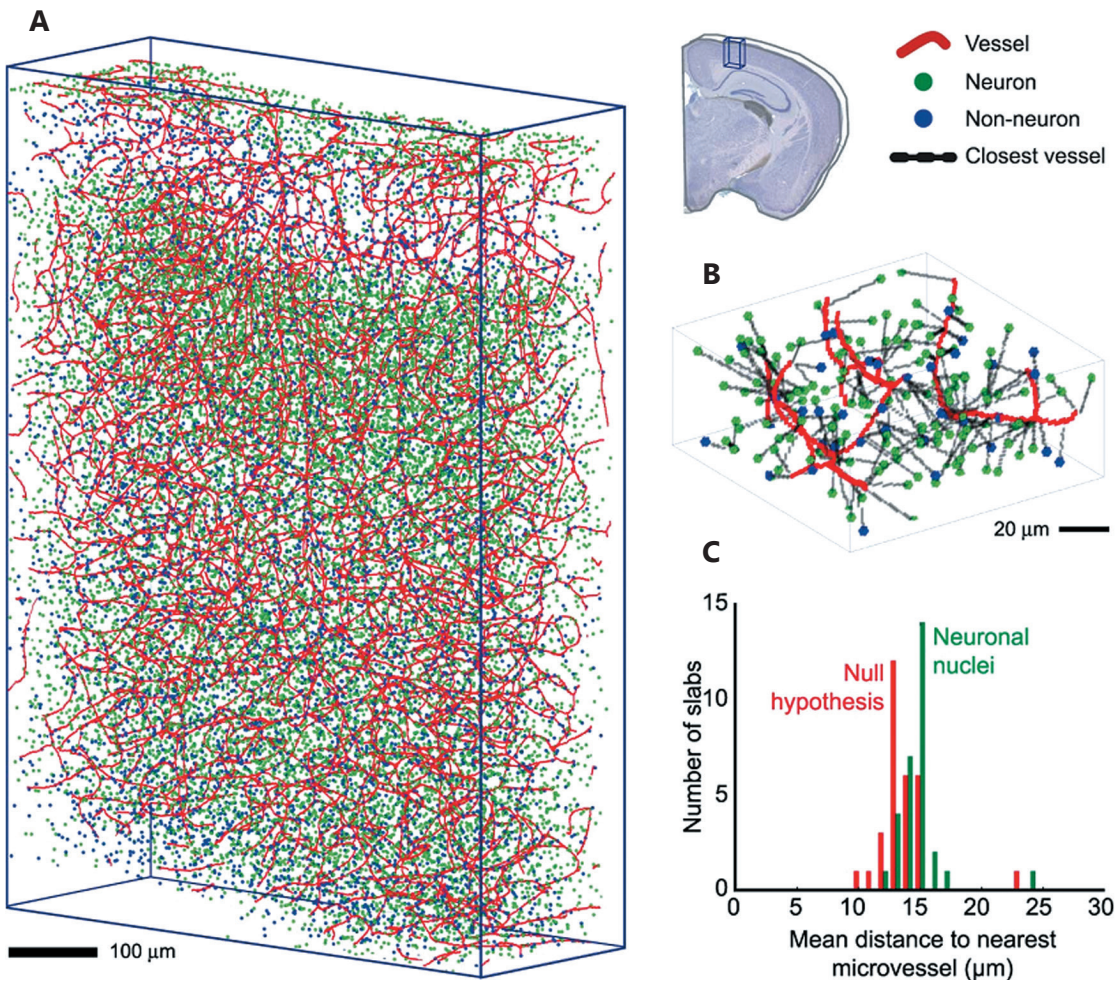


Рис. 209. Реконструйована капілярна мережа кори головного мозку дорослої миші. P. S. Tsai та співавтори *(2009)*

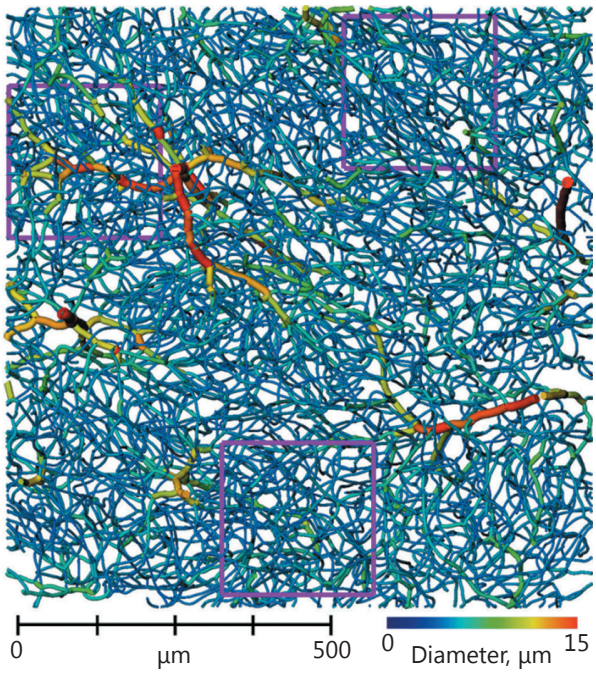


Рис. 210. Інтерпретація даних P. S. Tsai та співавторів *(2009)* A. F. Smith та співавторами *(2019)*. Погляд з піальної поверхні. Діаметр судин співвіднесено з кольором їхнього позначення

За умови близького розташування пульсуючих капілярів і/або дрібних судин у корі головного мозку ссавців[1], навіть пульсація з амплітудою у ~0.23% від лінійного виміру[2] завдяки її силі, тобто значним динамічним показникам руху судинної стінки, та її великій площі може бути суттєвим фактором перемішування міжклітинної рідини й гідродинамічного впливу на нейрони і гліоцити. При найпростішому моделюванні, якщо за відстані 20–30 мкм між сусідніми капілярами їх кількість у зазначеному околі становитиме 4–5 *(див. P. S. Tsai та співавт., 2009)*, індивідуальний діаметр ~7 мкм, а довжина ~100[3] мкм, то загальна площа пульсуючої поверхні, зверненої до епіцентру, складатиме (2200/2) × 4.5 ≈ 5000 мкм^2, що відповідає квадратній мембрані зі стороною у 70 мкм. Для головного мозку людини загалом сумарна площа пульсуючої поверхні капілярів становитиме 6.5 м^2, що відповідатиме квадратній мембрані зі стороною у ~2.5 м. Чимало.

"*стукати не можна мовчати*", або як серце притлумлює мозок

...Почати б з того, що пульсові удари серця з віком або на тлі певних патологічних процесів перетворюються у засіб непрямого *(а можливо, й прямого)* ушкодження головного мозку, зокрема тих його ділянок, котрі тісно пов'язані з мнестичною активністю. M. E. Wagshul та співавтори *(2011)*, як і J. Stone та співавтори *(2015)*, пов'язують розвій дементивного процесу із непрямим ушкодженням речовини мозку внаслідок молекулярної трансформації ударного механічного впливу крові на судинну стінку. Автори розглядають мозок *"вразливим до довготривалого серцебиття"* через низький опір церебрального судинного русла[4], зяяння мозкових артеріол і проникність пульсових хвиль аж до рівня венул і вен[5]. Вони пояснюють пульсацію крові

[1] ~10–40 мкм — P. S. Tsai та співавт., 2009; A. F. Smith та співавт., 2019.

[2] Наприклад, радіуса пульсуючої судини.

[3] Показник наведено за A. K. Diem та співавторами *(2018)*, порівнюючи з візуалізованою реконструкцією капілярної мережі у A. F. Smith та співавторів *(2019)*; для спрощення приймаємо, що капіляри вказаної довжини — прямі.

[4] У зв'язку з високими потребами у гемоперфузії.

[5] M. E. Wagshul та співавт., 2011, з посиланням на J. Seki та співавт., 2006 *[Seki J, Satomura Y, Ooi Y, Yanagida T, Seiyama A. Velocity profiles in the rat cerebral microvessels measured by optical coherence tomography. Clin Hemorheol Microcirc. 2006;34(1–2):233–9]: "... this leads to the interesting and potentially important phenomenon of measurable flow pulsatility in the microvasculature [13] and in the venous system." J. Stone та співавтори (2015): "The need for a high-volume flow of blood creates a second and opposite vulnerability; it makes the brain vulnerable to the long-term beat of the heart. To enable high flow, the resistance of the brain's vessels is low. Its capillary bed is profuse, its arterioles are kept dilated by autoregulatory mechanisms and the pulse penetrates into the capillaries, and can be detected in the cerebral veins [91]. The finest vessels of the brain (its capillaries) are thus exposed to every beat of pulse, throughout life. It was this exposure that led Bateman and Henry Feugeas [87–89] to the idea that, with long*

на рівні капілярного русла мозку також і тим, що, на відміну від усіх інших частин тіла, у яких докапілярні судини різного калібру виконують роль фазного еластичного депо[1], мозок перебуває у ригідній черепній коробці, отже, пульсові об'ємні зміни судинного русла, супроводжувані синхронним збільшенням об'єму мозку, суттєво обмежені й узагалі — можливі лише завдяки компенсаторним переміщенням ~LCS~[2]. Пульсаційну просторову розтягуваність[3] речовини мозку у порожнині інтактного черепа традиційно вважають такою, що зменшується при збільшенні внутрішньочерепного тиску[4]; отже, на думку M. E. Wagshul та співавторів *(2011)*, компенсація об'єму крові, що із систолою надходить у мозок і збільшує його розміри, відбувається за рахунок переміщення ~LCS~ у хребтовий канал завдяки розтягуваності спинномозкового мішка ТМО[5], а також шляхом венозного транскраніального скиду[6]. Останнє означає, що артеріальна, мозкова і венозна пульсації повинні бути фазно синхронізовані, що доводять, приміром, результати спостережень W. E. Butler *(2017)*. Цікаво, що згідно з однією із актуальних гіпотез *(Z. Vrselja та співавт., 2014)*, функцією вілізієвого багатогранника у людини є радше пом'якшення, розсіювання й вирівнювання пульсових хвиль, котрі у силу певних анатомічних передумов нерівномірно і неодночасно надходять у речовину мозку шістьма магістральними судинами[7]. Однак збільшення амплітуди гемопульсаційного плину ~LCS~ у сільвієвому водогоні на тлі від-

---

exposure, the cerebral vessels are damaged by the pulse." J. P. McAllister та співавтори *(2009)* повідомлють про успішну реєстрацію пульсації капілярів неокортексу щура *(спостерігали у ~100 капілярах з діаметром 10.96 ± 2.54 мкм і глибиною залягання у 175.62 ± 56.58 мкм від піальної поверхні)*; середня швидкість руху крові, наповненої флуоресцентним прослідником, у них складала 0.75 ± 0.55 мм/с.

[1] Тобто протягом систоли, завдяки власній еластичності й еластичності оточуючих тканин, приймають у себе частину об'єму викиду лівого шлуночка і протягом діастоли поступово його витискають, обумовлюючи таким чином існування діастолічного тиску крові; *"The predominant theory of non-steady blood flow in the human body is the Windkessel model, in which the elastic arterial walls serve as a storage mechanism for flow pulsatility, transforming pulsatile arterial blood flow into steady peripheral flow [Sagawa K, Lie RK, Schaefer J:Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" Zeitschrift fur Biologie 37: 483–526 (1899). J Mol Cell Cardiol 1990,22:253–277]. Because of the high compliance of the peripheral tissues, this mechanism is easily accomplished outside of the cranium, allowing the systolic arterial pulse wave to be transmitted and effectively dissipated in the surrounding tissue. The result is significantly attenuated microvascular and venous pulsations." (M. E. Wagshul та співавт., 2011).*

[2] Іншими словами, якщо у всіх інших ділянках тіла докапілярна частина судинного русла може брати на себе значну частину новоприбулої крові через еластичність стінок судин і оточуючих тканин, то у мозку такі деформації лімітовані можливостями системи ~LCS~ — суттєво меншими, ніж межі еластичності інших, не замкнутих у просторі ділянок тіла. Отже, пульсова активність у мозку, по-перше, суттєво позначається на внутрішньочерепному тискові, обумовлюючи його синфазні зміни й пертурбативні переміщення ~LCS~ задля компенсації нерівномірного пульсового розтягу мозку; по-друге, через очевидну неабсолютність, обмежену спроможність такого механізму розсіювання систолічних піків тиску, пульсові хвилі у мозку проходять аж через усе капілярне русло до рівня мозкових вен. M. E. Wagshul та співавтори *(2011)*: "*The brain in contrast is enclosed in a rigid container, and any transfer of pulsatility from the arterial walls into the surrounding tissue is felt almost instantaneously everywhere throughout the cranium. This leads to the observation noted above that intraparenchymal and CSF pressure waveforms tend to be similar and independent of location. This is sometimes over generalized to suggest that pressures are everywhere equal intracranially, but this obviously does not apply to the very important arterial and venous compartments. Secondly, this leads to the interesting and potentially important phenomenon of measurable flow pulsatility in the microvasculature [13] and in the venous system. In the brain, the substitute for tissue compliance, which dissipates arterial pulsations in non-cranial tissues, is the overall intracranial compliance*."

[3] Податливість до розтягу, англ. — *compliance*.

[4] M. E. Wagshul та співавтори *(2011): "This compliance, is comprised of four main components:* ***actual brain tissue compliance (which is small),*** *arterial compliance, venous compliance (veins have highly compliant walls) and compliance of the spinal thecal sac (which communicates with the brain via the cerebrospinal fluid spaces)." (виділено нами — В. М.)*.

[5] Від себе додамо — оточеного густими венозними сплетеннями, витискання крові з яких, ймовірно, і є фактором, котрий забезпечує розтягуваність дурального мішка, закутого у кістковий канал; іншим, менш значимим фактором слід було б вважати гіпотетичну розтягуваність жовтої зв'язки, однак з віком через перебіг остеохондротичного процесу міждужкові проміжки істотно зменшуються й, окрім того, товстий масив м'язів-розгиначів спини навряд чи сприяє рухомості жовтої зв'язки і реалізації рухів ТМО у дорзальному напрямку.

[6] M. E. Wagshul та співавтори *(2011): "Traditionally, intracranial compliance is assumed to decrease primarily with increased ICP, due to the exponential pressure-volume relationship described above [14]. As was shown above, decreased compliance with elevated ICP leads to increased pressure pulsatility. However, an additional factor which must be considered is the transfer of pulsations out of the cranium through either venous or CSF outflow pathways; while usually not considered as a factor which affects intracranial compliance, this is another way in which pulsatility is modified in the brain. Thus, intracranial pulsatility can also be affected by restriction of these flow pathways (which can manifest itself as a change in either pressure or flow pulsatility), such as with venous hypertension or a blockage in the outflow CSF pathways at the craniocervical junction (e.g., in Chiari malformation or Dandy-Walker variant)*."

[7] Парними передньою, середньою і задньою мозковими артеріями, тобто гілками парних хребтових і внутрішніх сонних артерій, котрі обидві володіють сифоноподібною звитістю на вході у череп — одним із засобів гасіння пульсових хвиль. *Z. Vrselja* та співавтори *(2014): "(5) It was observed that communicating arteries are too small for effective blood flow, and (6) missing or hypoplastic in the majority of the population. We infer that CW [circle of Willis], under physiologic conditions, serves as a passive pressure dissipating system; without considerable blood flow, pressure is transferred from the high to low pressure end, the latter being another arterial component of CW. Pressure gradient exists because pulse wave and blood flow arrive into the skull through different cerebral arteries asynchronously, due to arterial tree asymmetry. Therefore, CW and its communicating arteries protect cerebral artery and blood–brain barrier from hemodynamic stress.". "Due to left-right asymmetry of the arterial system, pulse waves and blood flow reach CW at different times[63] [J. Wang, K. Parker, 2004]."* Цікаво, що за даними різних груп, неповний, розімкнутий варіант багатогранника трапляється у 53–85 % людської популяції *(оглянуто Z. Vrselja та співавторами, 2014)*. У цій же роботі, з посиланням на S. Ogoh та співавторів *(2005)* знаходимо рідкісне і важливе для розуміння судинної патології мозку свідчення: під час активного фізичного навантаження у нормотоніків пульсовий тиск *(pressure pulse; різниця між систолічним і діастолічним тиском; https://en.wikipedia.org/wiki/Pulse_pressure)* і середній артеріальний тиск *(https://en.wikipedia.org/wiki/Mean_arterial_pressure)* зростають до 100 мм рт. ст. *(при артеріальному тискові*

критої гідроцефалії у щура, ймовірно, не супроводжується збільшенням реєстрованої пульсації капілярів[1] нової кори дорослого щура *(S. Rashid та співавт., 2012)*, що увиразнює питання про ступінь незалежності обох, начебто міцно спряжених, феноменів — пульсації капілярів мозку і пульсації ~LCS~.

J. Stone та співавтори *(2015)* припускають, що основним фактором *"природної"* смертності у людській популяції, за всієї спірності такого терміна, є недостатність функції, передусім мозку і нирок — органів, найінтенсивніше васкуляризованих[2] і тому найбільш ушкоджуваних гемопульсаційним механізмом[3]. Передумовами такого патофізіологічного процесу у цитованих роботах[4] вважають вікове зменшення еластичності судин, збільшення частоти серцевих скорочень[5], збільшення артеріального тиску, особливо систолічного, порушення міогенних ауторегуляторних механізмів на рівні артерій і артеріол. Резюмуючи наявні припущення, слід підозрювати наступні механізми ушкодження мозкової речовини за таких умов.

1. Зменшення еластичності артерій і артеріол мозку й ауторегуляторного обмеження пульсових хвиль збільшує пікові значення тиску крові у просвіті дрібних судин, уймовірнює їх розрив з формуванням мікрогеморагій[6], котрі з очевидних причин є фактором багатогранного ушкодження мозкової речовини, викривленого ремоделювання міжклітинного матриксу і базальних мембран судин[7], тобто суміжсудинних просторів[8]. У цьому контексті пригадаймо, що згідно з *"глімфатичною"* гіпотезою, васкулопатія на тлі хвороби Альцгеймера виникає внаслідок накопичення β-амілоїду у суміжсудинних шляхах, котре корелює зі збільшенням крихкості судин і зменшенням їхньої еластичності. У схемі J. Stone та співавторів (2015), щоправда, підвищення експресії β-амілоїду і його олігомеризація є наслідком первинного мікрогеморагічного ушкодження, отже, між обома ланками може існувати позитивний зворотний зв'язок, тобто вадне коло[9].
2. З віком істотно трансформується реактивність ендотеліоцитів щодо змінного тиску крові[10]. Це проявляється, окрім іншого, зміною функції NADPH-оксидази й збільшенням продукції перекисних сполук на тлі розтягу, активацією протеїнкіназних каскадів[11], а також порушенням дилатаційної ендотелій/NOS/NOX2-залежної відповіді на зростання пульсового тиску[12].

на рівні a. brachialis у 120/60 мм. рт. ст. обидва показники складають, відповідно, 60 мм рт. ст. і 80 мм рт. ст.).

[1] Саме таким терміном автори позначають судини нової кори діаметром 40–500 мкм: "*To test this theory, we used two-photon microscopy to measure flow pulsatility in neocortical capillaries 40 to 500 μm below the pial surface in adult rats …*".

[2] J. Stone та співавтори *(2015): "What happens to an organism that survives the lifetime for which it has evolved? Death in mammals — if not from disease or predation or starvation — is typically from failure of an organ, or of several. We argue below that, for humans, the organs that fail in extreme longevity are the brain and kidney, both high-blood flow organs, both damaged by long exposure to a pulse of increasing intensity. … ".* Серцева недостатність, ймовірно, авторами не розглядається як така, що зараховується до наслідків ішемічної хвороби серця; ті ж форми серцевої недостатності, що є наслідками іншої патології, — міноритарні. Автори вважають і прагнуть довести свої припущення епідеміологічно, що розглядуваний *"судинний"* фактор може стати найвагомішою загальною причиною смерті у людській популяції. Непрямим доказом значущості механізму *"пульсового ураження"* мозкової речовини у структурі тригерів смерті *(причин летальності)* N. Thorin-Trescases та співавтори *(2018)* вважають наявність оберненої кореляції між частотою серцевих скорочень у ссавців і середньою тривалістю їхнього життя: *"As an indirect evidence, longevity is linearly and inversely proportional to resting heart rate, and this applies to all mammals in the wild: the mouse has the highest heart rate (~550 beats/min) and the smaller life expectancy (~1 yr), whereas the big whale has the longest life expectancy (~100 yr) and the lowest heart rate (~15 beats/min) [Levine HJ. Rest heart rate and life expectancy.J Am Coll Cardiol30:1104 –1106, 1997]."*

[3] J. Stone та співавтори *(2015): "The present analysis suggests that, for the majority who survive into our eighth decade and beyond, one of our high-profile organs, the heart, will destroy the most complex, powerful and critical of our organs — the brain, thumping it until it bleeds in a thousand places, becomes littered with inert scar tissue, seethes with inflammation, and shrinksin situ, its surviving neural machinery struggling to function. Alzheimer described hallmarks of dementia, the scar-tissue (plaques and tangles) and inflammation. But what he identified was not really a disease; it was the end stage of* ***internal trauma****." (виділено нами — B. M.)*.

[4] J. Stone та співавт., 2015; P. Toth та співавт., 2017; A. Avolio та співавт., 2018; N. Thorin-Trescases та співавт., 2018.

[5] На тлі ряду хронічних захворювань серця.

[6] За розрахунками P. J. Blanco та співавторів *(2017),* за нормальних значень артеріального тиску *(117/75 мм рт. ст. на a. brachialis)*, різниця між систолічним і діастолічним тиском *("pulse pressure")* на рівні мозкових артеріальних судин діаметром 40 мкм становить, залежно від локалізації, ~20–30 мм рт. ст., при артеріальній гіпертензії *(192/113 мм рт. ст. на a. brachialis)* цей показник складає ~50–65 мм рт. ст.

[7] Наприклад, порушення активності матриксних металопротеїназ — оглянуто N. Thorin-Trescases та співавт., 2018.

[8] Ушкодження може торкатися лише ендотелію з виходом елементів крові у суміжсудинні простори, що, після організації, погіршуватиме перфузійну спроможність дренажної системи і зменшуватиме еластичність судинної стінки.

[9] *Circulus vitiosus*.

[10] Вікова ендотеліальна дисфункція — N. Thorin-Trescases та співавт., 2018.

[11] За участю щонайменше ERK1/2 *(extracellular-signal regulated kinase 1/2)* і JNK *(c-Jun N-terminal kinase)*.

[12] NOX2 — NADPH-оксидаза 2, NADPH — відновлена форма *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, H — *hydrogenium*; "*Compared to static pressure conditions, we indeed observed that in the presence of pulse pressure, myogenic contractions were enhanced, while endothelial shear stress sensitivity was increased and associated with eNOS coupling and the production of NO. We did not investigate the endothelial mechanosensor to PP [pulse pressure — B. M.], but we did observe that NOX2 inactivation reduced FMD in both pressure conditions. Thus, NOX2 recruitment likely contributes to the transduction of the mechanical flow signal to the activation of eNOS, in both static and PP conditions. In SP conditions, NOX2 may contribute to eNOS activity and its uncoupling, while under PP, NOX2 favours eNOS coupling. We propose that in the absence of PP, NOX2-related eNOS uncoupling maintains a dilatory tone through* H_2O_2 *production. In addition, PP revealed a differential endothelial responsiveness to*

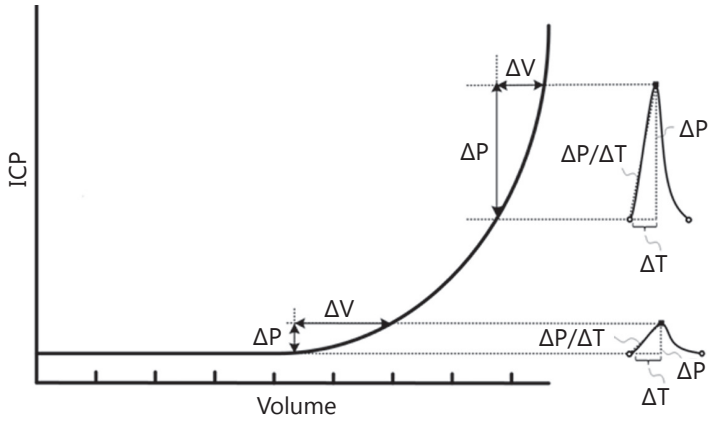


Рис. 211. Відома залежність між внутрішньочерепним тиском *(ICP — intracranial pressure)* і об'ємом внутрішньочерепного вмісту, точніше, величиною його приросту. Наведена M. E. Wagshul та співавторами *(2011)*, з посиланням на A. Marmarou та співавторів *(1975, 1978)*.

3. На тлі таких вікових змін реактивності судинної стінки, можливе порушення нейроваскулярного єднання[1] — реакції локального збільшення перфузії кров'ю мозкової речовини у відповідь на збільшення активності резидентних нейронних ансамблів[2].

F. Wang та співавтори *(2018)* на основі актуальних уявлень щодо реактивності ендотеліоцитів пропонують таку структуру судинної складової дементивного процесу: *"зменшення гемоперфузії — збільшення продукції ендотеліоцитами перекисів — збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра — розгортання запального процесу — ураження глії, нейронів, синапсів та нейрогенних ніш — розлади функції мозку"*. Тут доречно пригадати патофізіологічно близьку гіпотезу ролі ренін-ангіотензинової й ендотелінової систем у поширенні судинної патології на функцію нейронних мереж і когнітивної сфери на тлі дементивного процесу *(A. Y. Fouda та співавт., 2019)*.

M. Velasco-Estevez та співавтори *(2018)*, враховуючи зміни механобіологічних властивостей речовини мозку на тлі хвороби Альцгеймера, особливо у ділянках бляшок, а також підвищення експресії механорецептора *Piezo*-1 у гіпокампі і у корі 18-місячних щурів[3] з модельованою хворобою Альцгеймера[4], припускають збільшення ваги *Piezo*-1-опосередкованого механогенного впливу на стан нейронів і гліоцитів головного мозку, особливо астроцитів навколо амілоїдних бляшок.

Ексцентрична патофізіологічна гіпотеза M. L. Nogueira та співавторів *(2015)* прагне продемонструвати зв'язок між такими патофізіологічними явищами, як *"хронічне запалення"*, *"хронічний механічний стрес"*, *"пухлинний процес"* і *"хвороба Альцгеймера"*: на думку авторів пухлинні захворювання і хвороба Альцгеймера володіють рядом схожих етіологічних[5] і епідеміологічних[6] особливостей; у якості фактора ризику обох

---

shear stressversusmuscarinic receptor activation: acetylcholine stimulates eNOS-derived NO with a concomitant NOX2-derived ROS production that limits eNOS activity, an in vivo observation reported previously[43]. The interpretation of our results is summarized in Figure 7; we purport that the cerebrovascular endothelium functions optimally and couples to eNOS under physiological pulse pressure." (A. Raignault та співавт., 2017).

[1] Англ. — *neurovascular coupling*; див. P. Toth та співавт., 2017.

[2] Фактично, виступає фізіологічною передумовою існування методу фМРТ; механізми розглянуто нами далі; коротко, вони включають ряд молекулярних каскадів: **а)** Ca^{2+}-залежний внутрішньоастроцитарний каскад впливу на продукцію і виведення в інтрамуральне середовище АТФ, опосередковану через пуринорецептори P2Y1 активацію eNOS *(endothelial nitric oxide synthase)* й NO-залежну релаксацію гладких міоцитів судинної стінки *(P. Toth та співавт., 2017);* **б)** залежну від астроцитарного цитохрому P450, фосфоліпази A_2 і циклооксигенази продукцію ейкозаноїдів *(епоксиейкозатрієнові кислоти — ерохуеicosatrienoic acids; простагландин E_2),* котрі чинять вазодилатаційний вплив *(A. A. Phillips та співавт., 2016 a; P. Toth та співавт., 2017);* **в)** продукція NO може здійснюватися і у нейронах *(нейрональною NO-синтазою);* іншими дилатаційними факторами, що синтезовані нейронами, можуть бути молочна кислота й аденозин *(A. A. Phillips та співавт., 2016 a).*

[3] У контексті звичайного старіння — в основному у нейронах префронтальної кори, поля CA1 гіпокампа і зубчастої звивини; у лінійних тварин — у реактивних астроцитах, а також у нейронах і мікрогліоцитах префронтальної і лобово-тім'яної кори, зубчастої звивини, полів CA1 і CA3.

[4] Генетична лінія *TgF344-AD*.

[5] Епідеміологічна вага генетичних факторів ризику менше 3 %: "*In both cancer and AD, there are a small (<3 %) but informative proportion of the patients who have inheritable genetically transmissible risk factors.*"; полігенна етіологія.

[6] Залежність імовірності розвитку від статі і віку: "*Cancer and AD share two major risk factors: age and sex.*"

типів патології розглядають елементи чи варіанти хронічного запалення[1]; запальний процес, зазвичай пов'язаний з локальним збільшенням осмотичного тиску і набряком[2]; нарешті, механічний стрес у вигляді компресії оточуючої речовини є важливим фактором онкогенезу і хронічні зміни механобіологічних чинників[3] є важливою ланкою патогенезу хвороби Альцгеймера. Автори озвучують власну інтуїцію щодо значимості фактора механічного стресу у формуванні онкологічної патології і хвороби Альцгеймера, однак якихось конкретних обрисів *"механопатофізіології"* не надають[4].

На тлі перелічених даних читачеві буде цікаво дізнатися, що регіонарні патоморфологічні зміни речовини мозку, схожі до тих, котрі спостерігають при хворобі Альцгеймера, виявляють і при хронічній серцевій недостатності, тобто у випадку зниження гідродинамічного впливу крові[5]. Так, M. L. Alosco та S. M. Hayes *(2015)*, проаналізувавши наявну літературу, свідчать, що у випадку хронічної серцевої недостатності суттєво частішає дифузне ураження медіальної частини кори скроневої частки, кори поясної звивини, ряду ділянок лобової, тім'яної і потиличної часток, сосочкових тіл[6] і склепіння[7], ряду ядер таламуса, мозочка. Патофізіологічний механізм, ймовірно, виходить за рамки традиційного розуміння нейродегенерації, пов'язаної з хронічною регіонарною гіпоперфузією речовини мозку[8].

Роль судинної ланки у патогенезі ідіопатичної патології мозку хворобою Альцгеймера не вичерпується. V. A. Malik та B. Di Benedetto *(2018)* наводять дані щодо коморбідності судинної патології мозку і психічних розладів, а також ознак збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра, запальних процесів у мозку та рівня циркулюючих прозапальних цитокінів, у тому числі TNFα[9], на тлі психічної патології. Крім того, вони співставляють роль хронічного поведінкового стресу у формуванні психічних розладів, участь ефринової системи у формуванні й підтриманні гематоенцефалічного бар'єра і у стрес-залежних реакціях мозку[10].

---

[1] "*Inflammation is a common risk factor for cancer and AD.*"

[2] "*Inflammation is synonymous to increased osmotic pressure*."

[3] Підвищення внутрішньочерепного тиску, наявність ЧМТ у анамнезі, зміни механічних властивостей цитолеми нейронів *(див. далі)*, зміни пульсаційного впливу на речовину мозку і зміни механічних властивостей судинної стінки *(також, див. вище)*. M. L. Nogueira та співавтори *(2015): "Several authors have already suggested the hypothesis that AD pathology is driven by mechanical forces. Wostyn et al. and Silverberg et al. were the first to bring up the causative link between intracranial pressure and AD (32–36). It has been shown that mechanical impedance (a measure of how much a structure resists motion when subjected to a given force) of the intracranial cavity and vessels plays a role in the pathophysiology of AD (37). Some have set forth that the strength of the pulse waves induced by the vascular tree in the craniospinal cavity is the underlying vascular pathophysiology behind AD and other conditions, such as vascular dementia and normal pressure hydrocephalus (NPH) (38–41). Barz (42) set forth that mechanical changes accumulate in neuronal membranes and cytoplasm in old age, in a similar fashion to how vessel walls stiffen and change in arteriosclerosis. Hachiya et al. (43) suggested that continuous and repetitive exposure to environmental mechanical stress, mostly in an unrecognized and inevitable manner in daily life, becomes a potential driving force for Aβand tau aggregation (43). ... Mechanical stress has been positioned as an environmental factor that may provoke disturbances in the cellular quality control systems and molecular chaperones that target misfolded proteins, such as tau and Aβ(43). ... Amyloid adhesion and nucleation, critical events in Aβaggregation, can be mechanically induced by tensional forces exerted in amyloid nanofibers (49, 50). ... Epidemiological and neuropathological data suggest a tight association between AD and the exposure to mechanical stress factors. Extracranial mechanical stressors predisposes an individual to AD later in life, as observed in traumatic brain injury (TBI) (52) and occupational exposure in athletes (boxers, football, and soccer players) and military personnel (53). Neuropathological analysis of TBI tissues in humans has led to notable findings regarding AD pathological features. Abnormal accumulation of Aβdeposits (54) and cytoskeletal tau proteins, pathological hallmarks of AD, has been constantly detected after isolated or/and repetitive cranial impacts (55, 56). ... Cerebrovascular hemodynamic stress, caused by atherosclerosis, heart diseases, and arterial hypertension, also affects cognition and are among the most important risk factors for AD (67). These vascular conditions interact with intracranial mechanical constraints, and so could be considered as "mechanical" risk factors (68). Arterial hypertension increases brain hemodynamic stress as a result of pulsating shock waves (some 30 million/year) produced by the external surface of the arterial wall in contact with the brain parenchyma (69). Atherosclerosis can increase brain arterial stiffness, increasing mechanical damage of the perivascular tissue (70) and leading to accumulation of Aβ plaques (71) and cognitive decline (40, 72)*."

[4] M. L. Nogueira та співавтори *(2015)*: "*This hypothesis has to be tested before any conclusion can be drawn. The extent to which mechanical energy influences the pathophysiology of these conditions, and/or whether mechanics is just an effect of biological processes, remains a mystery. Mechanical stress could be the cause, the consequence, and/or might also simultaneously interact with biological processes. We point to the importance of accumulated mechanical stress as an environmental and endogenous factor that pushes cell and tissue functioning over the disease threshold.*" Викладеного у цій главі матеріалу достатньо, щоб продемонструвати реальність впливу як хронічного запалення, так і механічного стресу на протеом, транскриптом і геном соматичних клітин, а тому і прогеніторів мозку, що вказує на очевидний паралелізм між рядом значимих розладів, у тому числі онкологічних і дементивних.

[5] Однак не зменшення еластичних властивостей судинних стінок, хоча останнє може бути коморбідним стану серцевої недостатності, як один з паралельних її наслідків. Крім того, описано вид серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка — *https://en.wikipedia.org/wiki/Heart_failure_with_preserved_ejection_fraction (16.09.2019 р.).*

[6] *Corpora mamillaria*.

[7] *Fornix*.

[8] І все ж, повторимось, механізм гіпоперфузії комплементарний концепції розвитку хвороби Альцгеймера як наслідку накопичення β-амілоїду у суміжсудинних дренажних шляхах *(див. том II, с. 312-314)*.

[9] *Tumor necrosis factor α*.

[10] Йдеться про EphB2 — *ephrin type-B receptor 2*.

Хай там як, важко сумніватись у тому, що місце судинної ланки у хронічній патології мозку ще здивує своєю чільністю.

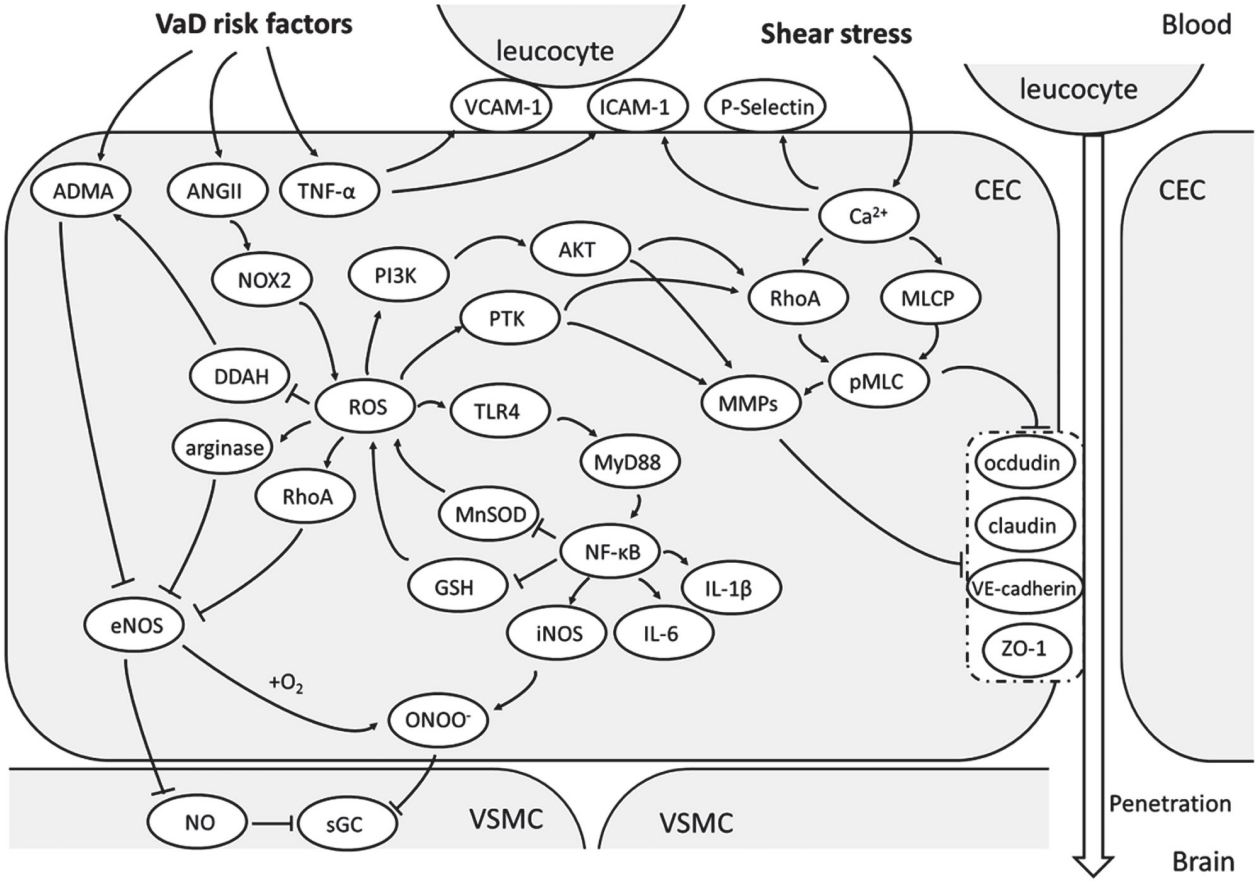


Рис. 212. Молекулярні каскади у мозкових ендотеліоцитах — остов судинної осі патогенезу деменції. F. Wang та співавтори *(2018)*. Умовні позначення: AJs — adherent junctions; AMDA — asymmetric dimethylarginine; AKT — protein kinase B; ANGII — angiotensin II; CEC — cerebrovascular endothelial cell; DDAH — dimethylarginine dimethylaminohydrolase; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; GSH — glutathione; ICAM-1 — intercellular adhesion molecule-1; iNOS — inducible nitric oxide synthase; MLCP — myosin light chain phosphorylatase; MMPs — metalloproteins; MnSOD — manganese-dependent superoxide dismutase; MyD88 — myeloid differential protein-88; NF-κB — nuclear factor-κB; NO — nitric oxide; NOX-2 — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2; OONO− — peroxynitrite; PI3K — phosphoinositol 3 kinase; pMLC — phosphorylated myosin light chain; PTK — protein tyrosine kinase; RhoA — Ras homolog gene family member A; ROS — reactive oxygen species; sGC — soluble guanylate cyclase; TJs — tight junctions; TLR4 — Toll-like receptor 4; TNF-α — tumor necrosis factor-α; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1; VE-cadherin — vascular endothelial cadherin; VSMC — vascular smooth muscle cell; ZO-1 — zonula occludens 1

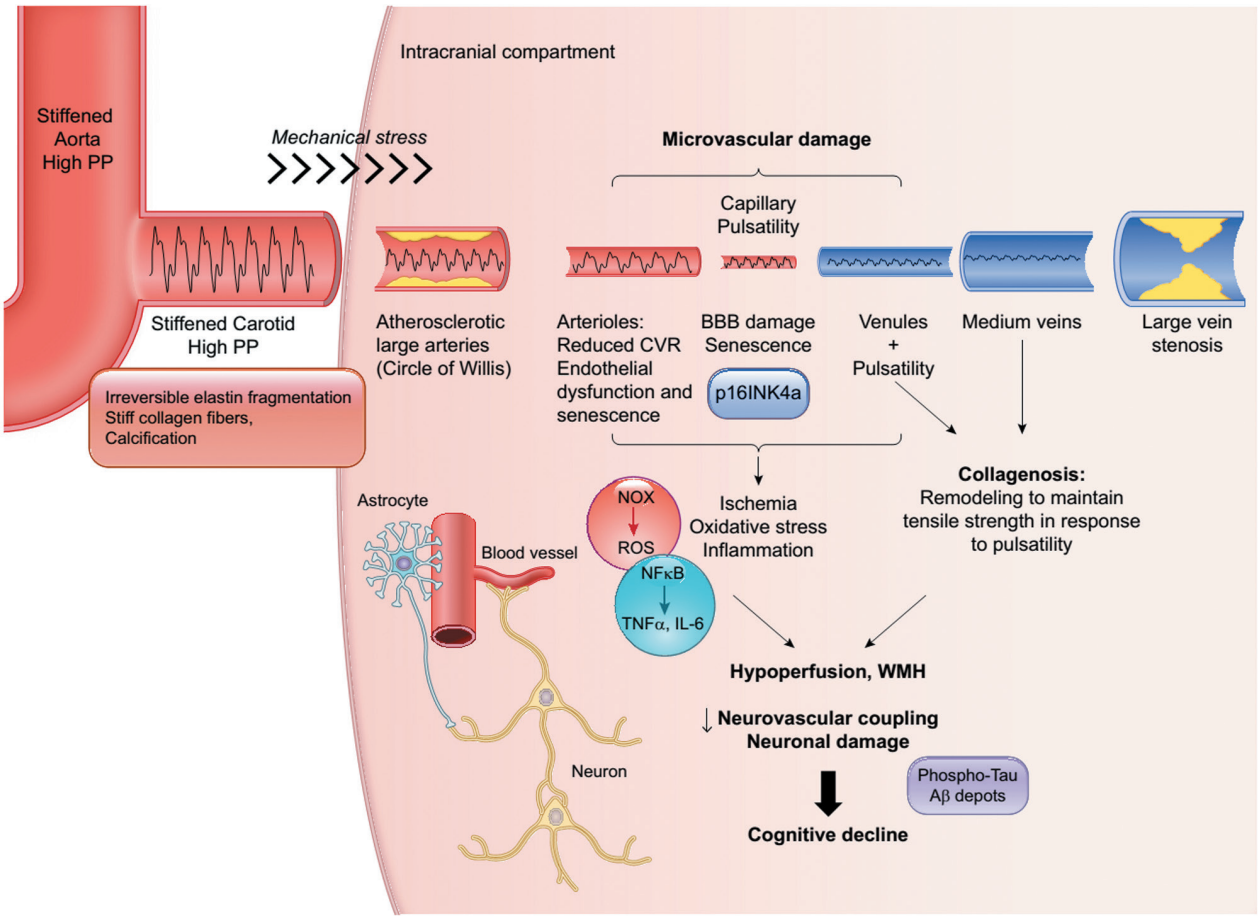


Рис. 213. Сенільний когнітивний регрес і пульсове ураження мозку в уявленні N. Thorin-Trescases та співавторів *(2018)*. Умовні позначення: BBB — blood-brain barrier; CVR — cerebrovascular reactivity; NADPH — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, H — hydrogenium; NOX — NADPH oxidase; PP — pulse pressure; p16INK4 — protein, 16 kDa, inhibitor of cyclin-dependent kinase 4; ROS — reactive oxygen species; WMH — white matter hyperintensity

що таке нервово-судинне єднання і наскільки воно інтимне

Цілком очевидним і повсюдно визнаним є факт зв'язку між регіонарною активністю речовини мозку та її гемоперфузією. Точніше, так: збільшення активності певної ділянки мозку, в силу значної споживчої спроможності нейронів, повинне доповнюватися збільшенням перфузії цієї ділянки кров'ю. На усвідомленні цього силогізму твердо стоїть сучасна методологія вивертання мізків, відома під вивіскою "фМРТ".

І от виявляється, що ця начебто рутинна фізіологічна особливість — надто складна для розуміння і почасти непізнана; окрім того, раз по раз із закутків вигулькують ідеї щодо розвороту вектора причинно-наслідкового зв'язку у цьому силогізмі на 180°...

В усякому випадку, означений елемент нейрофізіології нетривіальний, пізнавально привадний і точно заслуговує спеціальної уваги.

На тлі збільшення активності певної ділянки мозку у ній спостерігають гіперемію з дилатацією артеріол, котра швидко розповсюджується у зворотному напрямку до рівня артерій, у тому числі піальних; у щура по-

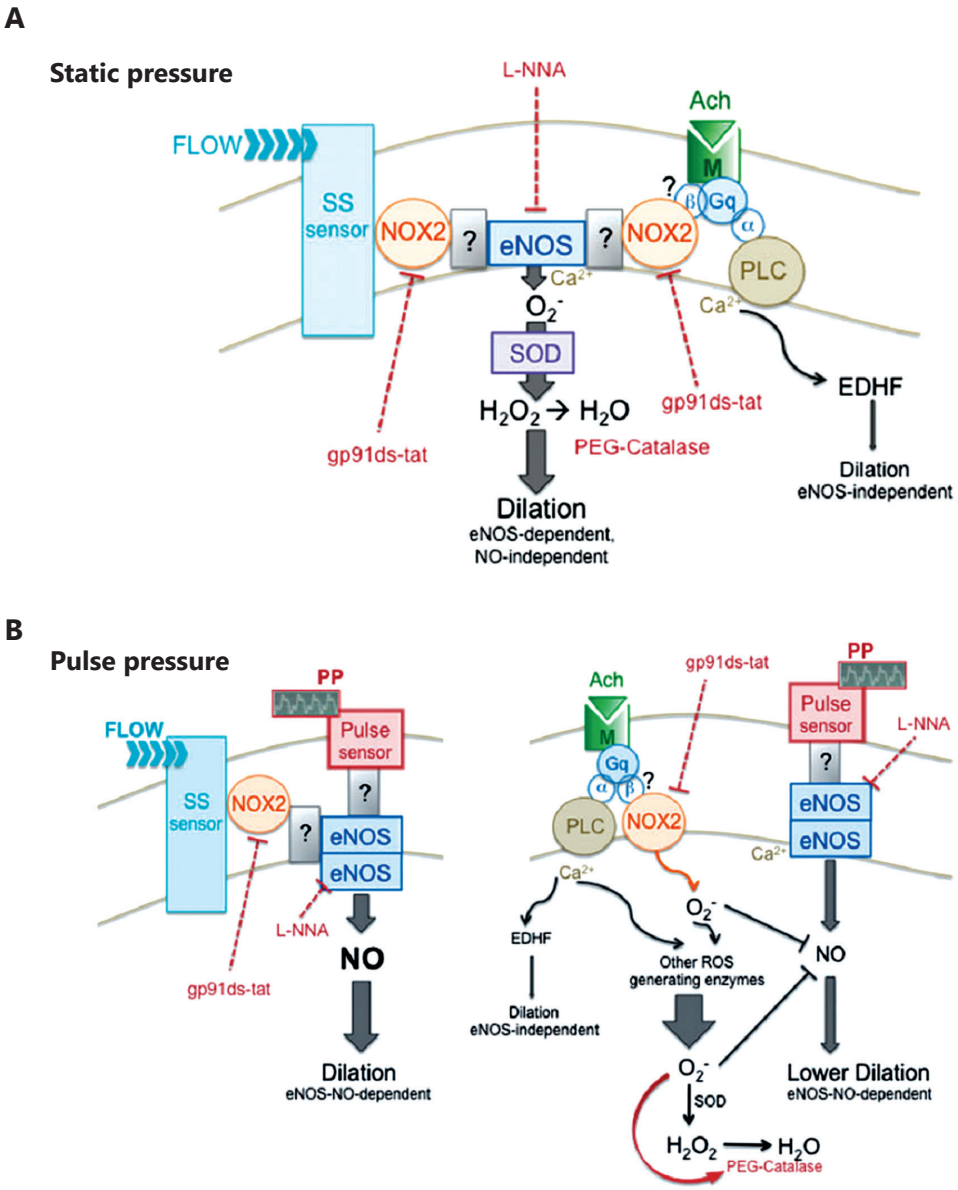


Рис. 214. На думку A. Raignault та співавторів *(2017)*, механізми тонусу судинної стінки на тлі статичного і пульсаційного тиску крові відрізняються. Умовні позначення: Ach — acetylcholine; EDHF — endothelial-derived hyperpolarizing factor; G — G-protein; gp — glycoprotein; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; FMD — flow-mediated dilation; L-NNA — Nω-nitro-L-arginine; M — muscarinic receptor; NADPH — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, H — hydrogenium; NO — nitric oxide; NOX — NADPH oxidase; PEG-Catalase — ймовірно, polyethylene glycol catalase; PLC — phospholipase C; PP — pulse pressure; ROS — reactive oxygen species; SOD — superoxide dismutase; SS — shear stress

ширення зони дилатованих артерій від епіцентру функціональної активності мозку складає більш ніж 1 мм *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*. Уся ця реакція отримала назву функціональної гіперемії, забезпечуваної механізмами нейроваскулярного єднання.

Ось що у загальних рисах про них відомо[1].

[1] Оглянуто у: K. Kisler та співавт., 2017; див. також: D. Attwell та співавт., 2010; J. A. Filosa, J. A. Iddings, 2013; A. Moreno та співавт., 2013; D. W. Busija, P. V. Katakam, 2014; C. Howarth, 2014; B. J. Andreone та співавт., 2015; J. A. Filosa та співавт., 2015; B. A. MacVicar, E. A. Newman, 2015; M. F. Muñoz та співавт., 2015; G. Guerra та співавт., 2018.

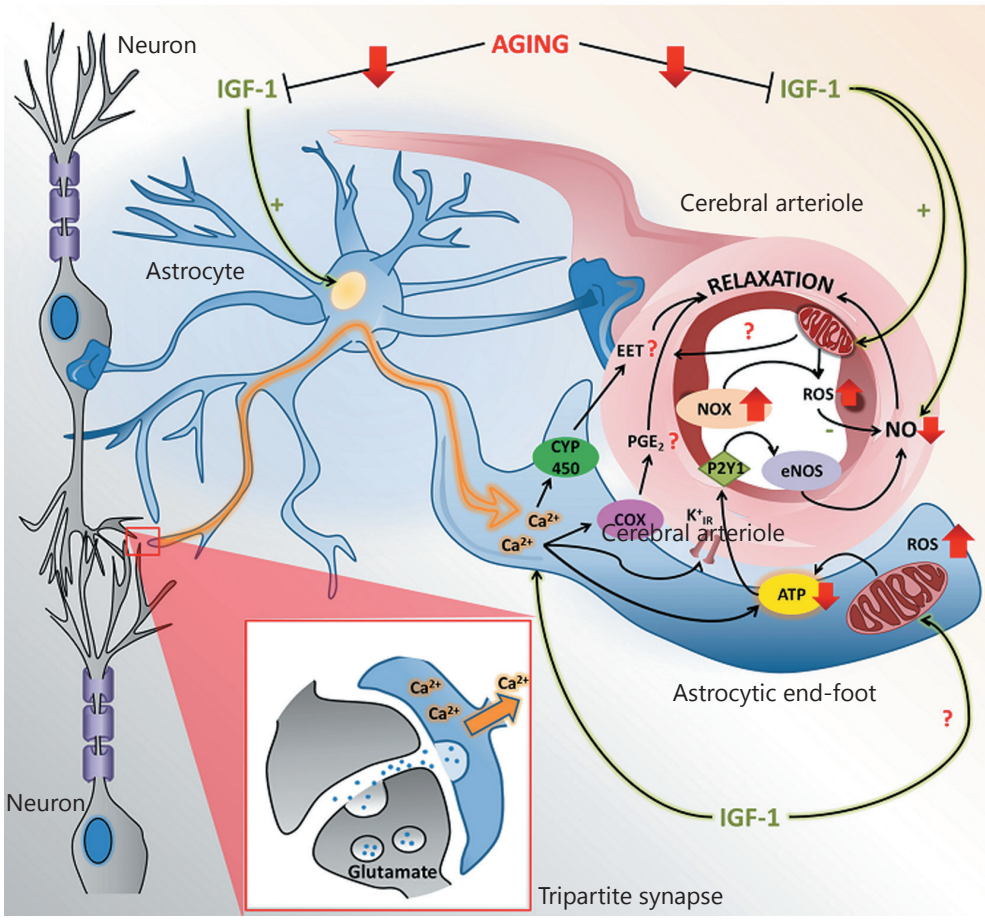


Рис. 215. IGF-1, нейроваскулярне єднання і старіння мозку. P. Toth та співавтори *(2017)*. Умовні позначення: ATP — adenosine triphosphate; COX — cyclooxygenase; CYP450 — cytochrome P450; EET — epoxyeicosatrienoic acid; eNOS — endothelial nitric oxide synthase; IGF-1 — insulin-like growth factor-1; K+IR — inward-rectifier potassium channels; NADPH — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, H — hydrogenium; NO — nitric oxide; NOX — NADPH oxidase; PGE2 — prostaglandin E2; P2Y1 — один із видів пуринорецепторів; ROS — reactive oxygen species

Основним нейронним вазотропним фактором є NO, він спричиняє гіперполяризацію і релаксацію гладких міоцитів; інші фактори судинного тонусу — АТФ і аденозин — продукуються збудженими нейронами, через пуринергічні[1] та аденозинові[2] рецептори спричиняють констрикцію і релаксацію, відповідно *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*. Функція нейронів супроводжується істотним збільшенням позаклітинної концентрації йонів калію, що обумовлює, окрім іншого, активацію потенціалзалежних кальцієвих каналів цитолеми гладких міоцитів[3], їхню деполяризацію і скорочення *(Ibid.)*. Важливою точкою ініціації каскадів нейроваскулярного єднання є трипартитний синапс[4], де медіатор може впливати на рецептори астроцитарних закінчень *(K. Kisler та співавт., 2017; P. Toth та співавт., 2017)*: глутамат і АТФ, що продукуються нейронами, можуть діяти, відповідно, на метаботропні рецептори[5] і P2YR астроцитів, ініціювати 1,4,5-трифосфат-залежне[6] збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+}, що, за деякими даними, сприяє вивільненню

[1] У вузькому сенсі, тобто P2XR і P2YR, де P — *purinergic*, R — *receptor*.

[2] A_{2A}, в оригіналі — 2AR. Найімовірніше, A — *adenosine*, R — *receptor*. Синонімічним абревіатурним позначенням аденозинових рецепторів є P1, від P — *purinergic*.

[3] *Voltage-gated calcium channels*, VGCC.

[4] Типовий синапс, де, окрім пре- і постсинаптичних частин, є ще й астроцитарний відросток, що окутує його.

[5] *Metabotropic glutamate receptors*, mGluR.

[6] *Inositol 1,4,5-trisphosphate*, *IP3*.

йонів калію[1], арахідонової кислоти[2], епоксиейкозатрієнових кислот та простагландину E_2[3] *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*. Епоксиейкозатрієнові кислоти, як і збільшення позаклітинної концентрації йонів калію, обумовлюють відчинення калієвих каналів BK_{Ca} і K_{IR} цитолеми артеріолярних гладких міоцитів, вихід йонів калію назовні, гіперполяризацію і релаксацію міоцитів *(Ibid.)*. Простагландин E_2 через рецептор EP_4R[4] тригерує у гладких міоцитах утворення цАМФ з АТФ, їх гіперполяризацію і релаксацію *(Ibid.)*. Концентрація простагландину E_2 у міжклітинній рідині залежить, окрім іншого, від рівня молочної кислоти, котра може блокувати його зворотне захоплення астроцитарними переносниками простагландинів; міжклітинна концентрація молочної кислоти, у свою чергу, залежить від ступеня оксигенації тканини мозку *(Ibid.)*. Арахідонова кислота метаболізується у гладких міоцитах до 20-гідроксиейкозатетраєнової кислоти[5] — потенційного фактора деполяризації й скорочення гладких міоцитів *(Ibid.)*. NO, продукований нейронами й ендотеліоцитами, може блокувати утворення 20-HETE, сприяючи релаксації через перетворення гуанозинтрифосфату[6] у циклічний гуанозинмонофосфат[7] розчинною гуанілатциклазою[8] гладких міоцитів *(Ibid.)*. Аденозин, продукований нейронами, діє на рецептори A2R гладких міоцитів, блокує потенціалзалежні кальцієві канали VGCC[9], сприяє гіперполяризації і релаксації; АТФ, продукований нейронами, через пуринергічні рецептори P2XR і P2YR збільшує внутрішньоклітинну концентрацію Ca^{2+}, деполяризує і сприяє скороченню гладких міоцитів *(Ibid.)*. Ряд речовин крові, зокрема, АТФ, аденозиндифосфат, уридинтрифосфат, ацетилхолін і брадикінін, можуть через, відповідно, P2XR, P2YR, мускаринові рецептори M_3 і брадикінінові рецептори B_2 мозкових ендотеліоцитів ініціювати IP3-[10], фосфоліпаза-С/діацилгліцерол- і Ca^{2+}/фосфоліпаза-А-залежні каскади, що обумовлює продукцію арахідонової кислоти, далі — простацикліну[11] і епоксиейкозатрієнових кислот, котрі в сумі викликають гіперполяризацію гладких міоцитів і їх релаксацію *(Ibid.)*. Збільшення концентрації Ca^{2+} у цитоплазмі ендотеліоцитів призводить до активації ендотеліальної NO-синтази і продукції вазодилататора NO, а також до активації кальційзалежних калієвих каналів K_{Ca} ендотеліоцитів, вивільнення в інтрамуральний простір йонів калію, що супроводжується гіперполяризацією ендотеліоцитів і, ймовірно, прилеглих гладких міоцитів[12] *(Ibid.)*. Зв'язок між активністю нейронної мережі і резидентною гемоперфузією, ймовірно, ще пряміший: ендотеліоцити експресують функціональний глутаматний NMDA-рецептор, завдяки котрому відбувається залежна від функції нейронів регуляція діаметра артеріол кори головного мозку щонайменше у миші *(A. D. Hogan-Cann та співавт., 2019)*. Водночас, ендотеліоцити продукують так званий ендотеліальний гіперполяризуючий фактор невідомої хімічної природи[13] — ще один або один з уже відомих релаксантів гладких міоцитів судинної стінки *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*. Стрес зсуву[14], що виникає внаслідок пере-

---

[1] Через кальційзалежні калієві канали — *calcium-activated potassium channels*, BK_{Ca}.

[2] Ймовірно, внаслідок реалізації залежного від фосфоліпаза-А2 каскаду.

[3] Залежні від цитохрому Р450 і циклооксигенази-1 шляхи, відповідно.

[4] *Prostaglandin E_2 receptor 4.*

[5] *20-hydroxyeicosatetraenoic acid*, 20-HETE.

[6] ГТФ.

[7] цГМФ.

[8] Англ. — *soluble guanylate cyclase*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Soluble_guanylyl_cyclase.*

[9] *Voltage-gated calcium channels*.

[10] *Inositol 1,4,5-trisphosphate*.

[11] *Prostacyclin*, син.: *prostaglandin I2*, *PGI_2*.

[12] Йони калію, виходячи за межі гладкого міоцита у спокої, спричиняють поляризацію мембрани, при збільшенні позаклітинної концентрації калію абсолютна величина такого потенціалу повинна бути меншою, що сприятиме збудливості гладкого міоцита і його скороченню; однак, завдяки активації у таких умовах специфічного АТФ-залежного обмінника — *ouabain-sensitive electrogenic Na^+-K^+-ATPase,* — виникає гіперполяризація цитолеми гладких міоцитів і їх релаксація; *https://en.wikipedia.org/wiki/Endothelium-derived_hyperpolarizing_factor#Discovering_the_Chemical_Identity.*

[13] *Endothelial-derived hyperpolarizing factor*, EDHF; *https://en.wikipedia.org/wiki/Endothelium-derived_hyperpolarizing_factor.*

[14] Англ. — *shear stress*; у механіці й гідродинаміці — *"напруження зсуву"*, рос. — *напряжение сдвига (https://en.wikipedia.org/wiki/Shear_stress);* виходячи з процесуальної специфіки і задля термінологічного диференціювання, ми обрали наведений у тексті варіант українського перекладу англійської назви біологічного феномену, інтерпретація смислу котрого, ясна річ, фактично, немає нічого спільного із значенням поняття *"напруження зсуву"* у фізиці. Ранній огляд проблематики — J. J. Paszkowiak та співавт., 2003; сучасний стан — див. далі. Під терміном *"shear stress"* розуміють тангенційну дію рухомої пристінкової рідини *(приміром, сироватки крові) на прилеглі клітини (приміром, на ендотеліоцити).* Очевидно, що сила такої дії залежить від багатьох гідродинамічних факторів, зокрема від упорядкованості течії *(котра обумовлена, окрім іншого, рельєфом поверхні),* а також характеристиками пропульсивного впливу. Молекулярні механізми ретрансляції цієї гідродинамічної дії на клітинному рівні активно вивчаються, передусім під кутом зору патогенезу атеросклерозу. Приміром, пульсовий плин крові, при якому середня величина потоку *("mean flow rate")* утримується на додатному рівні, розглядається таким, що завдяки стресу зсуву зменшує ризик розвитку атеросклерозу *("atheroprotective").* Збурена течія *("disturbed flow"),* котра характеризується коливним переміщенням рідини з малим або нульовим середнім значенням потоку, чинить проатерогенний вплив *("atheroprone"; наведено за: N. E. Ajami та співавт., 2017).*

міщення рідини вздовж поверхні ендотеліоцитів, сприяє продукції ними арахідонової кислоти й активації eNOS[1]; аналогічний фактор обумовлює вивільнення еритроцитами АТФ у сироватку і цим самим долучається до ендотеліоцит-опосередкованої релаксації гладких міоцитів *(Ibid.)*.

На рівні мозкових капілярів основну роль у забезпеченні нейроваскулярного єднання відіграють, ймовірно, перицити, меншою мірою — астроцити *(Ibid.)*. Нейрони реалізують єдиний відомий на даний час механізм впливу на діаметр капілярів через вивільнення АТФ, котрий через рецептори P2X обумовлює збільшення цитоплазматичної концентрації йонів Ca^{2+} в астроцитах, активацію фосфоліпази D2, продукцію діацилгліцеролу[2], який однойменною ліпазою[3] метаболізується до арахідонової кислоти; остання виділяється у міжклітинний простір і діє на перицити, а також метаболізується астроцитарною циклооксигеназою 1 з утворенням простагландину E_2[4] *(Ibid.)*. Простагландин E_2 через рецептор EP4R[5] на поверхні перицитів спричиняє їх релаксацію; арахідонова кислота, потрапивши у перицит, за участю цитохрому P450 метаболізується до 20-гідроксиейкозатетраєнової кислоти[6], котра спричиняє деполяризацію і скорочення перицита *(Ibid.)*. Припускалось також, що глутамат, який виділяється збуджувальними нейронами, активує mGluR астроцитів, спричиняє IP3-залежне[7] збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} і продукцію арахідонової кислоти фосфоліпазою A2 *(Ibid.)*. Деякі нейромодулятори можуть впливати на стан перицита: аденозин — активуючи через рецептори A1 і A2 калієві канали K_{ATP}, гіперполяризує і релаксує клітину; норадреналін через α_2-адренорецептори, а АТФ через рецептори P2X чи P2Y — деполяризують, збільшують цитоплазматичну концентрацію Ca^{2+} і тригерують скорочення перицита *(Ibid.)*. Можливо також, що активація калієвих каналів K_{Ca} і K_{IR} є додатковим фактором гіперполяризації і релаксації перицитів. NO, серед ймовірних джерел якого розглядають щонайменше нейрони, можливо, пригнічує утворення 20-HETE[8] з арахідонової кислоти, чим сприяє релаксації *(Ibid.)*. Як уже неодноразово зазначалося, функція нейронів вочевидь обумовлює істотне збільшення локальної міжклітинної концентрації йонів калію, що у відношенні до перицитів означатиме активацію потенціалзалежних кальцієвих каналів[9], збільшення цитоплазматичної концентрації йонів кальцію, деполяризацію і скорочення *(Ibid.)*. Ендотелін-1 і PDGF-BB[10], котрі секретуються ендотеліоцитами, через, відповідно, рецептори ETAR[11] і PDGFRβ[12] обумовлюють деполяризацію, збільшення цитоплазматичної концентрації йонів кальцію і, вочевидь, скорочення перицитів; IGF-1 — ще один констриктор зі схожим механізмом дії, однак сироваткового походження *(Ibid.)*. Іншими регуляторами скоротливої функції перицитів можуть виявитися малі молекули, котрі через щілинні контакти[13] потрапляють із цитоплазми ендотеліоцита у перицит *(Ibid.)*.

Виявляється, описана, аж ніяк не проста, симфонія регуляції локальної мозкової гемоперфузії далеко не повна. Це підтверджують результати метааналізу, здійсненого P. S. Hosford та A. V. Gourine *(2019):* близько 30% описаних у літературі прикладів нейроваскулярного єднання відбуваються невідомими механізмами. Різні види активності мозку, котрі, безумовно, супроводжуються несхожим залученням нейромедіаторних систем і неповторною просторовою картиною нейронного збудження, найімовірніше, використовують відмінні механізми нейроваскулярного єднання, що узагалі ставить питання про надійність методології моніторингу активності нейронних мереж за інтенсивністю локальної гемоперфузії *(C. Lecrux та співавт., 2019)*. Годі й казати, що нейроваскулярне єднання суттєво порушується на тлі мозкової патології *(C. Lecrux та співавт., 2019),* зокрема — при хворобі Альцгеймера *(I. Parkes та співавт., 2018)*.

Але й це ще не все. Одним із важливих додаткових факторів може виявитися чутливість деяких йонних каналів до тканинної концентрації кисню[14]. Існування і значущість пульсового коливання концентрації

---

[1] *Endothelial nitric oxide synthase*.

[2] *Diacylglycerol*.

[3] *Diacylglycerol lipase*.

[4] Найімовірніше, через стадію простагландину H2, за участю простагландин-E-синтази *(https://en.wikipedia.org/wiki/Arachidonic_acid#Synthesis_and_cascade_in_humans)*.

[5] *Prostaglandin E_2 receptor 4.*

[6] *20-hydroxyeicosatetraenoic acid*, 20-HETE; *https://en.wikipedia.org/wiki/20-Hydroxyeicosatetraenoic_acid#Production_in_humans.*

[7] *Inositol 1,4,5-trisphosphate*.

[8] *20-hydroxyeicosatetraenoic acid*.

[9] *Voltage-gated calcium channels*, VGCC.

[10] *Platelet-derived growth factor, composed of two B subunits*.

[11] *Endothelin A receptor*.

[12] *Platelet-derived growth factor receptor β.*

[13] Англ. — *gap junctions*.

[14] Йдеться про наступні канали: калієві — TASK1 *(potassium channel subfamily K member 3, або KCNK3), TREK1 (potassium channel subfamily*

кисню у речовині мозку, пов'язані зміни проникності чутливих до цього показника каналів і їх вплив на активність нейронних мереж — не з'ясовані. Крім того, існує низка так званих *"нелокальних"* механізмів регуляції просвіту дрібних мозкових судин, відмінних від обмежених у просторі реакцій нейроваскулярного єднання. Один з них — *"відповідь, що проводиться судинною стінкою"*[1], завдяки котрій регулюється діаметр мозкових артеріол[2]. Суть реакції полягає у поздовжньому розповсюдженні змін просвіту судини[3] в обидва боки від місця їх виникнення; в основі реакції — активація певних йонно-молекулярних каскадів у сусідніх ендотеліоцитах і гладких міоцитах *(оглянуто L. J. Jensen, N. H. Holstein-Rathlou, 2013)*. А ще, виявляється, еритроцити якимось чином виявляють локальний тканинний парціальний тиск кисню і за його низьких значень деформуються, швидше проходять через капіляри і цим самим полегшують локальну гемоперфузію *(H. S. Wei та співавт., 2016; S. Zhou та співавт., 2019)*. Словом, співіснування нелокальних, регіонарних і загальномозкових механізмів регуляції *(C. K. Willie та співавт., 2014)* вкрай ускладнює просторову картину мозкового кровоплину.

І якби це була єдина трудність на шляху розуміння взаємодії між кров'ю і мозком. Наші схематизовані уявлення вкотре перечіпаються, коли натрапляють на дані S. Sakadzic та співавторів *(2014)*: у миші[4] на тлі ізофлюранового наркозу[5] близько 50 % необхідного кисню надходить у кору головного мозку через стінки артеріол, і лише більша частина другої половини — через перші гілки капілярного русла. Отже, роль капілярної ланки у забезпеченні мозку киснем розкривається аж на тлі істотного збільшення активності нейронних мереж[6]. Далі — більше. За даними S. E. Erdener та співавторів *(2019)*[7], у корі головного мозку миші на тлі неспання у 7.5 % із 200 досліджуваних протягом 9-хвилинної сесії капілярів виявляли щонайменше 1 епізод зупинки руху еритроцитів[8], середньою тривалістю 15 сек[9]; загалом, у будь-який момент спостереження 0.45 % капілярів містили *"нерухомі"* еритроцити — без звичного односпрямованого руху. На тлі ізофлюранового знеболення кількість таких зупинок збільшувалася, за функціональної стимуляції[10] у стані неспання — зменшувалася. Місця зупинки розташовувалися дистальніше перших гілок артеріол, середня швидкість плазми й еритроцитів у них за наявної течії менша, ніж у капілярів, для котрих не виявляли зупинок еритроцитів. Поширеність, механізми і фізіологічне значення виявленого феномену на даний час невідомі[11].

У фізіології мозкової гемоперфузії є й набагато цікавіші, чисто фізичні, сказати б, наївні ракурси. Приміром, чи правильно ми зрозуміли — локальна активація нейронних мереж повинна супроводжуватися деформацією мозку? Здавалося б, ну при чому тут деформація? Якраз ні. За даними, оглянутими S. N. Krieger та співавторами *(2012)*, активація нейронних мереж[12] відбувається на тлі збільшення об'єму резидентної ар-

---

K member 2, або KCNK2), KCNB1 (potassium voltage-gated channel, Shab-related subfamily, member 1), а також про відносно неселективні катіонні канали, зокрема, про TRPA1 *(transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1)*. Стан проблеми висвітлено у наступних працях: P. J. Kemp та співавт., 2004; F. Sesti, 2016; Y. Mori та співавт., 2017; а також у праці M. Wareing, 2014 — стосовно регуляції плацентарного кровообігу.

[1] Англ. — *vascular conducted response.*

[2] І, ймовірно, дрібних артерій.

[3] І звуження, і дилатації — ?

[4] Лінія — C57BL/6, стать — чоловіча, маса — 25–30 г, вік — 10–12 тиж.

[5] Під час встановлення системи моніторингу використовували глибокий інгаляційний наркоз — 1–2 % ізофлюрану у суміші з киснем і повітрям; під час самого моніторингу — частка ізофлюрану в інгаляційній суміші становила 0.7–1.2 %.

[6] Див. також цитовані S. Sakadzic та співавторами *(2014)* праці A. Devor та співавторів *(2011)* і K.A. Kasischke та співавторів *(2011)*.

[7] Оптична когерентна комп'ютерно-томографічно-ангіографічна візуалізація *(optical coherence tomography angiography)* еритроцитів мозкових судин тримісячної миші у реальному часі на тлі неспання та загального знеболення *(ймовірно, ізофлюрановий інгаляційний наркоз)*. Розміри краніотомічного вікна над соматосенсорною ділянкою кори — 3 × 3 мм, тривалість одноразового спостереження — до 18 хв, часова роздільна здатність, за словами авторів — ~0.1 Гц, кількість капілярів, охоплених неперервним спостереженням, — ~200.

[8] *"Stall in capillary red blood cell flux."*

[9] Однак траплялися й однохвилинні зупинки.

[10] Протокол стимуляції: "*We performed whisker stimulation experiments (n = 6) simultaneously with OCT angiogram time series acquired over the barrel cortex in awake animals in order to assess whether capillary stalls would be affected by increased blood flow during functional activation, which was confirmed with laser speckle contrast imaging (Figure 4(a)) (see supplementary methods).*"

[11] Ці дані, окрім іншого, спонукають ще раз обдумати умотивованість гіпотези *"глімфатичного"* кліренсу паренхіми мозку, згідно з якою інтенсивність процесу збільшується під час сну чи на тлі загального знеболення: якщо у таких станах локальна перфузія кори головного мозку характеризується збільшенням частоти капілярних зупинок крові *(тобто, фактично, зменшується)*, за рахунок чого збільшується суміжсудинний кліренсовий потік рідини?

[12] Ймовірно, ідеться про регіонарну активацію.

теріальної, капілярної та венозної ланок, відповідно, на 60%, 30% і 10%, загалом — на ~1.5 мл[1]. Чи суттєво це з точки зору функції нейронних мереж? Думаємо, суттєво, про що детальніше — згодом.

Деякі автори прагнуть ув'язати дві концепції — суміжсудинного дренування речовини мозку і нейроваскулярного єднання. Приміром, A. K. Diem та співавтори *(2018)* у контексті вивчення патогенезу хвороби Альцгеймера основною умовою кліренсу паренхіми мозку періартеріальним інтрамуральним шляхом розглядають функціональну, асистовану астроцитами гіперемію, а не залежний виключно від пульсу плин рідини[2]. У наступній роботі *(R. Aldea та співавт., 2019)* центральною ланкою такого гіпотетичного механізму вони означують певну впорядковану активність гладких міоцитів судинної стінки, котрі деформують інтрамуральні простори, зумовлюючи плин рідини у напрямку, протилежному течії крові[3].

Нарешті, не можна не згадати про тісну взаємообумовленість між васкулогенезом і аксоногенезом *(T. Walchli та співавт., 2015)* чи нейроонтогенезом взагалі *(M. Vallon та співавт., 2014; B. J. Andreone та співавт., 2015)*: становлення нейронної і судинної мережі мозку відбувається в єдиному полі позиційних регуляторів. Попри це, натяки на схожість топології обох структурних компонентів мозку на даний час вичерпуються констатацією існування альтернуючих синдромів — виразників суголосся регіоналізації судинної і нейронної мереж.

---

[1] S. N. Krieger та співавтори *(2012): "Changes of cerebral blood volume during activation processes: Both the experimental data and the simulation show a volume change of the permeable capillary when pressure changes at the arterial end, accompanied by a flow change through the capillary. The volume change arising from a pressure change of 30 to 60 cmH2O in the experimental balloon model, $\Delta CBV_{balloon}$ = 21 ± 5 % (Figure 5B), is comparable to the changes calculated by the numerical compartment model $\Delta CBV_{compartment}$ = 17 ± 1 % (Figure 4B). These values are in the same range as earlier in-vivo measurements of capillary expansion during neuronal activation and hypercapnia (Lee et al, 2001; Stefanovic et al, 2008; Villringer et al, 1994). It is reasonable to assume that a typical blood volume fraction of 4.5 % to 5.5 % of the total gray matter volume (Gu et al, 2006; Ito et al, 2004; Lu et al, 2005). Thus in 100 mL of blood, more careful measurements indicate an arterial volume of 0.8 to 1.2 mL (An and Lin, 2002a; Donahue et al, 2009; Kim and Kim, 2005), a capillary blood volume of 1.8 to 2.1 mL (Pawlik et al, 1981), and a venous blood volume of 2.0 to 2.5 mL (An and Lin, 2002a, b).* ***Total blood volume changes during activation processes have been measured to be typically around 30 % (~1.5 mL).*** *Of this, arterial blood volume change has been estimated as 1.0 mL (~80 % change of arterial volume) (Lee et al, 2001) and venous blood volume change is no larger than 0.1 mL (~5 % change of venous volume) (Berwick et al, 2005; Chen and Pike, 2009; Drew et al, 2011; Hillman et al, 2007). Our results suggest a capillary expansion of approximately 20 %, which would give a volume change of approximately 0.4 mL. On the basis of these values, changes in arterial, capillary, and venous volume contribute approximately 60 %, 30 %, and 10 %, respectively, to the total volume change and confirm the important contribution of capillary volume changes to the total change in CBV. We observed no significant pressure changes in the external cavity, in the theoretical model, or in the experimental simulation. Our results are supported by ICP measurements during hypercapnia by Asgari et al (2010), who state that ICP changes over the day are much larger than those induced by hypercapnia." (виділено нами — В. М.).* Смисл запропонованої моделі, згідно з якою внутрішньочерепний тиск при збільшенні об'єму крові у судинній мережі мозку на ~1.5 мл не змінюється, простий: автори вважають, що збільшення об'єму капілярів відбувається шляхом "захоплення" відповідного об'єму рідини міжклітинного простору, оскільки капіляри проникні і вона може вільно потрапляти в їхній просвіт. Але, по-перше, проникність капілярів у тому об'ємі, котрий забезпечував би таке швидке переміщення міжклітинної рідини, навряд чи існує в реальних умовах. По-друге, і важливіше: капіляри розширюються не завдяки *"саморозтягненню"* їх стінок або зумовленим осмотичним чи якимось іншим механізмом раптовим надходженням у їхній просвіт міжклітинної рідини, а через збільшення притоку крові з відомим тиском у 20–30 мл рт. ст. *(на рівні капілярів діаметром у 40 мкм — P. J. Blanco та співавт., 2017)*. Причому таке збільшення притоку відбувається завдяки релаксації гладких міоцитів артеріол і перицитів капілярів. Як при цьому може не змінитися загальний об'єм рідини у розглядуваній частині речовини мозку — невідомо. По-третє, не потребує детального обґрунтування твердження, що величина *"додаткового об'єму"* в 1 мл для людини *(сподіваємось, розрахунки, здійснені авторами, стосуються саме дорослої людини)* — мізерна, легко і швидко компенсується переміщенням ~LCS~ або дренажними системами: врахуймо, що актуальний об'єм ~LCS~ — 125–150 мл *(https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebrospinal_fluid#Circulation, з посиланням на: Ben L. C. Wright та співавт., 2012)*. Нарешті, як уже зазначалося нами вище, пульсовий приріст об'єму мозку пересічної дорослої людини повинен становити 14 мл, або ~1 %. Отже, ось таке занепокоєння авторів видається нам зайвим: *"Recently, CBV [cerebral blood volume] has become recognized as a welllocalized marker of neural activity (Herman et al, 2009; Kimet al, 2007; Lu et al, 2003; Stefanovic and Pike, 2005). However, the concept of CBV itself is still poorly understood. How can capillaries expand without changing the bulk volume of the cranium, and without dangerously increasing the ICP? We have addressed this problem by presenting a new mathematical model for flow and volume changes during neural activation processes. Our model involves capillary wall permeability as well as elasticity, and respects the Monro–Kellie doctrine. The results based on this theoretical approach are compared and supplemented with an experimental counterpart that simulates a single capillary inside a rigid cavity*."

[2] Основна канва критики цією групою авторів ідеї пульсзалежного *"ґлімфатичного"* кліренсу описана на с. 293-303 цього тому. Слід, однак, пам'ятати, що більшість критиків *"ґлімфатичної"* гіпотези схильні вбачати фундамент суміжсудинного інтрамурального кліренсу паренхіми мозку у пульсзалежному пертурбативно-дифузійному механізмові *(там само)*. Очевидно, що функціональна гіперемія повинна посилювати цей процес.

[3] Можливо, це квазіперистальтичні скорочення масиву гладких міоцитів м'язового шару на тлі певних структурних особливостей базальних мембран, котрі унеможливлюють рух рідини у докапілярному напрямку. R. Aldea та співавтори *(2019): "According to the V-IPAD hypothesis, the contractile VSMCs of cerebral arteries act as the drivers of IPAD in the brain by inducing BM deformations and, subsequently, net intramural fluid flows in the direction of the vasomotion wave."* У пункті *"4.3. The Direction of the V-IPAD Mechanism"*, присвяченому спекулятивному з'ясуванню ключового питання — векторизації руху рідини в інтрамуральних просторах — автори навіть наводять цифру частоти перістальтичних хвиль у судинних стінках мозку миші — 0.1–1 Гц. І все ж механізм залишається гіпотетичним: *"Considering the complexity of communication between the active neurons and their supplying blood vessels during cerebral functional hyperemia, the cerebral arterial network seems to be empowered with properties that allow vasomotion to propagate in the optimal direction for IPAD (Secomb and Pries, 2002; Girouard and Iadecola, 2006; Sweeney et al., 2018)." (R. Aldea та співавт., 2019)*.

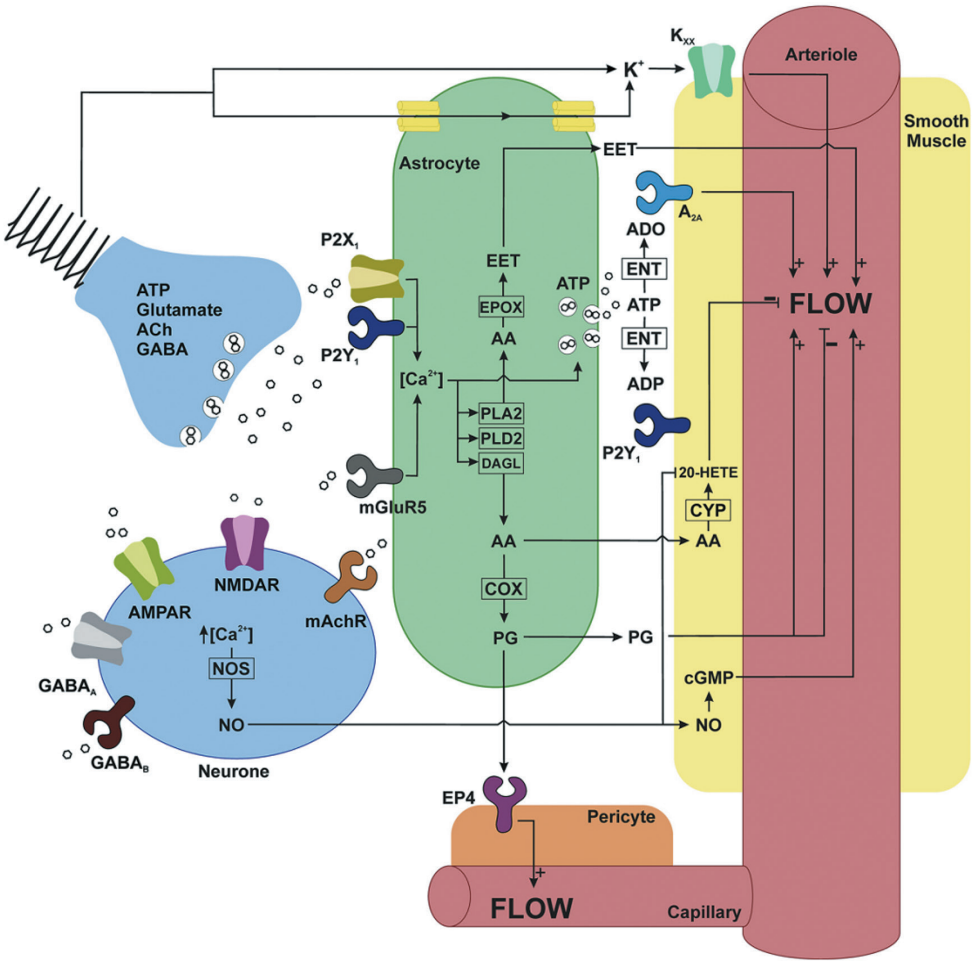


Рис. 216. Молекулярні механізми нейроваскулярного єднання за *P. S. Hosford* та *A. V. Gourine (2019)*. Умовні позначення: 20-HETE — 20-Hydroxyeicosatetraenoic acid; A2A — adenosine receptor 2A; AA — arachidonic acid; ACh — acetylcholine; ADO — adenosine; ADP — adenosine diphosphate; AMPAR — α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; ATP — adenosine triphosphate; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; COX — cyclooxygenase; CYP — cytochrome P450; DAGL — diacylglycerol lipase; EET — epoxyeicosatrienoic acid; ENT — ectonucleotidase; EP4 — prostaglandin E2 receptor 4; EPOX — cytochrome P450 epoxygenase; GABAA — γ-aminobutyric acid *(GABA) A receptor; GABAB — γ-aminobutyric acid B receptor; Kxx — potassium channels; mAchR — muscarinic acetylcholine (ACh)* receptor; mGluR5 — metabotropic glutamate receptor 5; NMDAR — N-methyl-D-aspartate receptor; NO — nitric oxide; NOS — nitric oxide synthase; P2X1 — P2X purinoceptor 1; P2Y1 — P2Y purinoceptor 1; PG — prostaglandin; PLA2 — phospholipase A2; PLD2 — phospholipase D2

“навколоклітини”, або перицити

Перицити дискретно охоплюють відростками капіляри, прекапіляри, артеріоли і посткапілярні венули[1]; відростки розташовані поздовжніше у середній частині капіляра, більш охопливо[2] на артеріолярному кінці і зірчастіше — на венулярному *(оглянуто D. Attwell та співавт., 2016)*. Загалом, перицити вкривають 30–70 % зовнішньої поверхні капілярної стінки *(оглянуто I. Parkes та співавт., 2018)*, їх кількісне співвідношення з ендотеліоцитами у мозку — 1:3[3] *(Ibid.)*. Просторові контакти між перицитами й ендотеліоцитами інтимні,

[1] M. D. Sweeney та співавт., 2016, з посиланням на: E. A. Winkler та співавт., 2011.

[2] Англ. — *more circumferential*.

[3] “*Pericyte-to-endothelia ratio*” — 1:3; це співвідношення вище, ніж в інших органах *(у посмугованих м’язах — 1 : 100 — B. V. Zlokovic, 2008)*; I. Parkes та співавт., 2018, з посиланням на: B. V. Zlokovic, 2008.

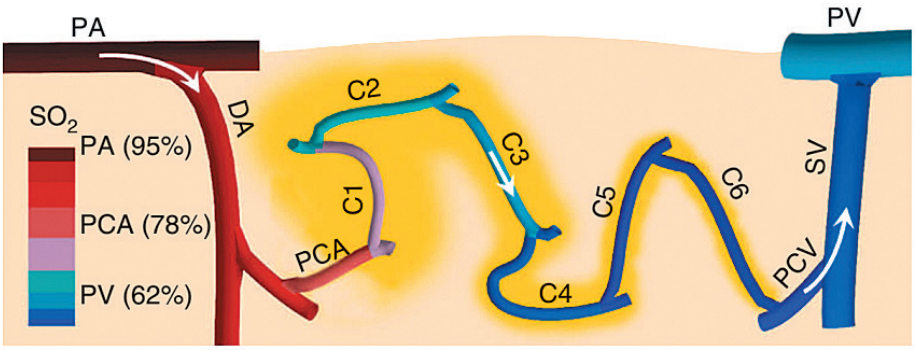


Рис. 217. Де кров найінтенсивніше втрачає кисень? Випадок кори головного мозку дорослої миші у стані ізофлюранового знеболення *(див. вище)*. S. Sakadzic та співавторів *(2014)*. Умовні позначення: C1–C6 — capillary path; C1–C3 — low-branching-order capillaries; C4–C6 — high-branching-order capillaries; DA — diving arteriole; PA — pial arteriole; PCA — precapillary arteriole; PCV — postcapillary venule; PV — pial venule; SO2 — найімовірніше, сатурація крові киснем[1]; SV — surfacing venule. Стрілкою показано напрям кровоплину. Кольорова гама співвіднесена зі ступенем сатурації крові киснем[2]. Жовтим позначено речовину мозку, метаболічно забезпечувану зображеним капіляром[3]

[1] Розшифрування цієї ключової абревіатури у статті ми, на жаль, не знайшли.

[2] "*Vascular segment colours represent approximate average segment SO_2.*"

[3] "*Tissue territories supplied by capillary segments are outlined in yellow.*"

отримали назву прямих міжпальцевих[1], або розеткових[2] *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*, молекулярні тонкощі їх улаштування in vivo вивчені слабко *(Ibid.)*.

Функції перицитів — регуляція ангіогенезу, утворення і підтримання гематоенцефалічного бар'єра, виведення токсинів, регуляція нейрозапальних відповідей[3], у тому числі шляхом диференціювання у клітини з ознаками мікрогліоцитів[4]. Питання скоротливої функції перицитів залишається відкритим; тим не менше, оглядачі досить впевнено стверджують, що ці клітини регулюють просвіт капілярів і перфузію крові на капілярному рівні[5] *(оглянуто K. Kisler та співавт., 2017)*.

Перицити переднього мозку, найімовірніше, походять із нервового гребеня; перицити середнього, заднього і спинного мозку — з мезенхімальних клітин мезодермального походження[6] *(оглянуто E. A. Winkler та співавт., 2011)*. Описано факти диференціювання перицитів за нейральним і мезенхімальним типом[7]; відома диференціація перицитів різного походження в адипоцити, фолікулярні дендритні клітини, одонтобласти і міоцити скелетних м'язів *(оглянуто у T. Yamazaki, Y. Mukouyama, 2018)*.

Не дивно, що перицити розглядають ключовими учасниками патогенезу багатьох захворювань мозку *(M. D. Sweeney та співавт., 2016)*, у тому числі хвороби Альцгеймера *(A. B. Salmina та співавт., 2019)*, розсіяного склерозу *(F. J. Rivera та співавт., 2019)*, бокового аміотрофічного склерозу *(G. C. Coatti та співавт., 2019)*, ішемічного інсульту *(J. Gautam, Y. Yao, 2018)*, травми спинного мозку[8], нейроектодермальних пухлин *(A. Sattiraju, A. Mintz, 2019)*, а також важливими ретрансляторами впливів різноманітної внутрішньої патоло-

[1] Англ. — *direct interdigitated*.

[2] Fyuk — *"peg-socket"-like*."

[3] Оглянуто у: T. Dalkara та співавт., 2011; E. A. Winkler та співавт., 2011; B. J. Andreone та співавт., 2015; M. D. Sweeney та співавт., 2016.

[4] *"Differentiating into microglia-like cells and performing microglia-like functions"* — оглянуто у: J. Gautam, Y. Yao, 2018.

[5] Це підважується даними, котрі свідчать про роль саме гладких міоцитів артеріол у регуляції мікроциркуляції мозку *(K. Kisler та співавт., 2017, з посиланням на: R. A. Hill та співавт., 2015)*, а також деформаційної здатності еритроцитів *(K. Kisler та співавт., 2017, з посиланням на: H. S. Wei та співавт., 2016)*.

[6] Ряд авторів пов'язують походження перицитів головного мозку саме з мезенхімальними стовбуровими клітинами, а також з мієлоїдними прогеніторами *(в тому числі розташованими у шкірі миші E14.5–16.5; T. Yamazaki та співавт., 2017)*, зрілими макрофагами *(S. Yamamoto та співавт., 2017)* чи з нез'ясованими джерелами *(оглянуто у T. Yamazaki, Y. Mukouyama, 2018)*.

[7] Причому диференціювання по нейральному шляху спостерігають на тлі ішемічного ураження мозку; P. Dore-Duffy, 2008; T. Nakagomi та співавт., 2015; R. Sakuma та співавт., 2016, 2018; K. Tatebayashi та співавт., 2017; M. Верри та співавт., 2019; оглянуто у: S. Lange та співавт., 2012; T. Takagi та співавт., 2017; J. Gautam, Y. Yao, 2018. Перицити фігурують також в одному з протоколів прямого репрограмування у нейрони *(шляхом форсованої експресії Ascl1 і Sox2, введених у клітинний геном; M. Karow та співавт., 2018)*.

[8] Зокрема, вони відіграють роль у механізмах блокування росту аксонів через зону травми *(Y. Li та співавт., 2017; C. C. Picoli та співавт., 2019)* і в захисті спинномозкової ланки гематоенцефалічного бар'єра на тлі ХСМТ *(X. Yuan та співавт., 2019)*.

гії *(C. Hirunpattarasilp та співавт., 2019)*. Годі й казати, що ці клітини фігурують у багатьох протоколах відновного лікування мозку *(M. H. Geranmayeh та співавт., 2019)*.

Отже, перицити є одними з інтераторів багатьох начебто різноплощинних процесів: тканинного гомеостазу мозку, нейроімунних стосунків, нейрогенезу у зрілому мозку *(чому б і ні?)*, відносин між речовиною мозку і кров'ю, а також, опосередковано через гемоперфузію, — функції нейронних мереж.

як кров лоскоче судини

Повторимо ще раз начебто тривіальну думку: організм, безліч його функцій, міцно прилаштований чи, краще сказати, — залежить від феномену постійної повторюваної пульсової зміни тиску крові, від пульсового характеру кровоплину. Найперше це проявляється у межах самої серцево-судинної системи. Наприклад, за умов протезування системної гемоциркуляції у позбавлений пульсації спосіб, ймовірно, має місце барорецепторзалежне збільшення активності симпатичної ланки вегетативної системи й збільшення тиску крові, а також концентрації реніну, ангіотензину II, норадреналіну, ендотеліну-1, TNFα і перекисних сполук у плазмі, причому у периферичних відділах системи циркуляції за таких умов констатують неадекватний рівень синтезу NO і факторів запалення *(оглянуто A. Raignault та співавт., 2017[1])*.

У зв'язку із цим виникає ось яке питання: які механізми гідродинамічної дії крові на судинну стінку? Чи існує *"нормальний"* і *"патологічний"* варіант цього впливу?

Ми уже згадували термін *"стрес зсуву"*, котрим описують ситуацію специфічної взаємодії між рідиною, котра рухається, простіше — плазмою крові, і ендотеліоцитами. Численні дослідження потрохи відкривають картину складності механізмів такої взаємодії. І уже факт того, що пристінковий рух рідини сам по собі континуально спонукає ендотеліоцити до певної активності, сприймається як рутинний.

Ініціація реакції стресу зсуву в ендотеліоцитах здійснюється механосенсорами у широкому розумінні слова, до яких відносять елементи адгезивних контактів[2] — PECAM-1[3], VE-кадгерин[4], рецепторні протеїнкінази[5], також *occludin*, елементи фокальних контактів[6], інтегрини[7], а також G-білки і G-білок-поєднані рецептори[8], глікокалікс ендотеліоцитів[9]; йонні канали[10] *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. S. Urner та співавтори *(2018)* до переліку молекулярних факторів ендотелію кровоносних судин, котрі беруть участь у трансдукції стресу зсуву, відносять *endoglin*, інтегрини, VE-кадгерин, TIE-2[11], VEGFR1[12], VEGFR2, PECAM-1[13], VCAM-1[14], ICAM-1[15], *E-selectin*, NO і фактор транскрипції KLF2[16]. Деякі автори позначають сукупність білків, котрі забезпечують сприйняття розглядуваних механічних впливів, терміном *"механосома"*; до її складу від-

---

[1] *"Carotid baroreceptors are unloaded in non-pulsatile perfusion, leading to an increase in sympathetic nervous system activity and a rise in blood pressure. Similarly, non-pulsatile clinical cardiopulmonary by-pass increases sympathetic activity and plasma levels of renin, angiotensin II, norepinephrine, endothelin-1, TNFa and ROS, and inadequate synthesis of NO, inflammation and oxidative stress were also reported in the peripheral circulation ex vivo."*

[2] Англ. — *adherens junctions*.

[3] *Platelet and endothelial cell adhesion molecule 1*; у цьому контексті розглядається як власне механосенсор.

[4] Vascular endothelial cadherin; у цьому контексті розглядається як механоадаптер, тобто передавач сигналу на VEGFR2.

[5] Щонайменше VEGFR2 — *vascular endothelial growth factor receptor 2*.

[6] Англ. — *focal adhesions*; великий мультипротеїновий комплекс, котрий створює механічний зв'язок між актиновими пучками цитоскелета й елементами міжклітинного матриксу; містить серцевину — адгесому, котра включає понад 150 різноманітних білків, що поєднують інтегрини і актин цитоскелета, серед яких протеїнкінази FAK *(focal adhesion kinase)* і Shc *(Src [абревіатура від "sarcoma"] homology domain 2-containing kinase)*, адаптерний білок Crk *(протоонкоген; з'ясування етимології абревіатури залишаємо читачу)*, p130CAS *(Crk-associated substrate), paxillin, talin, tensin, filamin* і *α-actinin (D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[7] У ролі механоадаптерів, тобто механопередавачів.

[8] *G-protein-coupled receptors* — GPCRs.

[9] Сукупність багатих на карбогідрати протеогліканів *("carbohydrate-rich proteoglycans")*, заякорених в апікальній плазматичній мембрані ендотеліоцитів *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[10] Ймовірно, калієві — $K_{IR}2.1$ і I_{KS}/voltage (I/V), можливо також, K_{ATP} з серцевиною у вигляді $K_{IR}6.2$; інші — TRPV4 *(transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype, member 4)* і Piezo-1; молекулярні механізми активації йонних каналів стресом зсуву не з'ясовано *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[11] *Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1*; рецептор ангіопоетину.

[12] *Vascular endothelial growth factor receptor 1*.

[13] *Platelet endothelial cell adhesion molecule-1*.

[14] *Vascular cell adhesion molecule 1*.

[15] *Intercellular adhesion molecule 1*.

[16] *Kruppel like factor 2*.

носять щонайменше інтегрин, PECAM-1, Shc[1], VE-cadherin, VEGFR2 і β-catenin *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. До аналогічних факторів лімфатичних судин відносять позаклітинний reelin, ephrin-B2, neuropilin-2, а також VEGFR3, LYVE-1, PROX-1 і podoplanin, експресія котрих в умовах стресу зсуву, ймовірно, зменшується *(S. Urner та співавт., 2018)*. Субклітинними утвореннями, котрі беруть участь у механоперцепції ендотеліоцитів кровоносних судин, є первинні війки і кавеоли, елементи цитоскелета і ядра *(Ibid.)*. Механотрансдукція має вагоме значення в онтогенезі васкулатури і лімфатичного апарату, а також у формуванні атеросклеротичних бляшок, вторинного лімфатичного набряку *(Ibid.)*.

Виявлено, що ламінарний плин плазми крові через посередництво Akt[2] обумовлює активацію eNOS[3] і, ймовірно, KLF2-залежним[4] чином збільшує експресію цього ферменту ендотеліоцитами *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. Водночас, за схожих гідродинамічних умов спостерігають зменшення активності eNOS[5], опосередковане тирозиновою протеїнкіназою PYR2[6], котра у ендотеліоцитів є елементом комплексу фокальної адгезії і може активуватися у відповідь на механічну дію інтегрин-опосередкованим механізмом *(Ibid.)*. Постійний стрес зсуву[7], у свою чергу, може збільшувати активність eNOS у Akt-незалежний спосіб *(Ibid.)*[8]. Інший фактор транскрипції, збільшення експресії якого спостерігають на тлі стресу зсуву, — NRF2[9], що відбувається у PI3K/Akt- і PKC-залежний[10] спосіб, причому на цьому тлі спостерігають транслокацію NRF2 у ядро і стабілізацію; транскрипційна активність NRF2 блокується шляхом асоціації з Keap1[11] *(Ibid.)*. KLF2 підтримує активацію NRF2 і ядерну транслокацію; експресія NRF2 стимулюється перекисними сполуками[12] через локалізовану у промотері гена NRF2 послідовність ARE[13], причому трансдукція впливу перекисних сполук чутлива до стресу зсуву, залежить від NOX і ксантиноксидази *(Ibid.)*. Загалом вплив NRF2 — васкулопротективний, включає спрямування експресії[14] генів ряду антиоксидантних факторів[15], зо-

---

[1] *Src [абревіатура від "sarcoma"] homology domain 2-containing kinase.*

[2] Протеїнкіназа B, абревіатура від "*AKR thymoma*", AKR — "*... AKR mouse strain that develops spontaneous thymic lymphomas.*" *(https://en.wikipedia.org/wiki/Protein_kinase_B#Name)*. Яким чином виникла абревіатурна назва цієї лінії мишей — не з'ясовували.

[3] *Endothelial nitric oxide synthase*.

[4] Krüppel-like factor 2. MKK5 *(mitogen-activated protein kinase kinase 5)* активує ERK5 *(extracellular signal-regulated kinase-5),* котра стимулює MEF2 *(mitogen enhancer factor 2);* останній активує KLF2. У регуляторному каскаді може брати участь PI3K *(phosphoinositide 3-kinase). AMPK (5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase)* за участю GPCR *(G-protein-coupled receptor)* може збільшувати активність KLF2 ERK5/MEF2-залежним шляхом. Інший шлях регуляції трансляції мРНК KLF2 включає STAT3/miR92a-залежне *(STAT3 — signal transducer and activator of transcription 3; miR — microRNA)* пригнічення; експресія miR92a збільшується на тлі стресу зсуву. Загалом KLF2 — васкулопротекторний фактор транскрипції, котрий пригнічує активність NF-κB *(nuclear factor κB),* активує ATF2 *(activating transcription factor 2),* зменшує експресію ендотеліоцитами прозапальних медіаторів і молекул адгезії, збільшує експресію *thrombomodulin*, пригнічує експресію PAI-1 *(plasminogen activator inhibitor-1),* а тому збільшує антитромботичні властивості ендотеліоцитів. KLF2 також зменшує експресію VEGFR2 *(vascular endothelial growth factor receptor 2)* і ангіогенну активність ендотеліоцитів, разом з ERK5 — обумовлює тригероване стресом зсуву збільшення експресії protectin і захищає ендотелій від комплементзалежного ураження *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[5] *Endothelial nitric oxide synthase*.

[6] *Proline-rich tyrosine kinase 2*.

[7] В оригіналі — *"steady shear stress"*.

[8] Один із механізмів впливу стрес зсуву на експресію eNOS — модифікація гістонів H3 і H4 *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016). Ла*мінарний плин збільшує активність HDAC *(histone deacetylase)* класу I, зокрема, єднання між p53 і активованою HDAC1 *(HDAC класу I),* що обумовлює деацетилювання p53, пригнічення індукованої плином рідини активації p21 й зупинку клітинного циклу. HDAC класу I *(але не класу II)* транслює залежний від осциляційної течії проліферативний вплив на ендотеліоцити *(Ibid.).* На тлі збуреного плину *("disturbed flow")* збільшується рівень HDAC3 *(HDAC класу I),* цей білковий фактор фосфорилюється, формує комплекс з протеїнкіназою Akt, що загалом збільшує виживання ендотеліоцитів *(Ibid.).* В аналогічних умовах посттрансляційна модифікація і стабілізація HDAC3 сприяє атерогенезу *(Ibid.)*. Гістонацетилтрансфераза p300 ацетилює субодиницю p65 NF-κB *(і, ймовірно, гістони H3 і H4 у ділянці SSRE),* чим сприяє приєднанню p50 і p65 до ділянки SSRE *(shear stress response element)* промотера eNOS і активує транскрипцію *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016, з посиланням на: W. Chen та співавт., 2008; суттєво уточнено нами).* Ламінарний плин активує продукцію ендотеліоцитами NO, що супроводжується, окрім іншого, збільшенням активності HDAC4/5, деацетилюванням гістонів H3 і H4, транслокацією HDAC4/5 у ядро *(Ibid.).* Стрес зсуву може тригерувати аутофагію ендотеліоцитів; прекондиціювання ендотеліоцитів проаутофагічним фактором рапаміцином обумовлює ініціацію стресом зсуву експресії eNOS *(Ibid.)*.

[9] *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*.

[10] PKC — *protein kinase type C, Ca^{2+}/phospholipid-dendent protein kinase.*

[11] *Kelch-like ECH-associated protein 1*. У такому вигляді NRF2 посилено убіквітинується і деградується протеасомальним протеолізом *(D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[12] *Reactive oxygen species* — ROS.

[13] *Antioxidant-response element*.

[14] В оригіналі — *"directs the expression"*.

[15] Промотери генів цих факторів містять регуляторну послідовність ARE.

крема, HOX-1[1], SQSTM1[2], NQO1[3], тяжких і легких ланцюгів феритину, EPHX1[4], глутатіон-S-трансферази, TRX1[5] і γ-глутамілцистеїнсинтази[6] *(Ibid.)*. Залежна від стресу зсуву експресія NRF2 ендотеліоцитами розташованих до атеросклеротичного перетворення ділянок модулюється характером течії рідини: постійна ламінарна течія стимулює її, осцилююча — пригнічує *(Ibid.)*. У ділянках з низьким стресом зсуву експресія HOX-1 та інших NRF2-залежних генів антиоксидантних факторів низька. NRF2 обумовлює пригнічення p38 MAPK[7] шляхом пригнічення експресії її активатора MKK3/6 і збільшення активності специфічної фосфатази MKP1[8] *(Ibid.)*. У цілому, ефект NRF2, як і KLF6[9], в ендотеліоцитах — протизапальний, однак на тлі запалення у розташованих до розвитку атеросклерозу ділянках артерій спостерігають пригнічення активності NRF2 *(Ibid.)*. В умовах стресу зсуву на тлі пертурбативного осциляційного потоку відбувається приєднання HDAC3/5/7[10] до MEF2[11], деацетилювання цього фактора транскрипції і пригнічення експресії гена *klf6*[12] *(Ibid.);* за схожих умов асоціація HDAC3/5/7 з NRF2 обумовлює інактивацію останнього *(Ibid.)*. Ще одним кандидатом на трансдукцію стресу зсуву в ендотеліоцитах є фактор транскрипції XBP1[13], який може зв'язуватися з HDAC3 і пригнічує експресію NRF2 *(Ibid.)*.

Стрес зсуву активує продукцію перекисних радикалів, котрі, ймовірно, через певні фактори транскрипції, тропні до ARE-подібних ділянок, за участю Oct-1[14] активують експресію гена *NOX4*[15] *(D. A. Chistiakov ma співавт., 2016);* NOX4-залежна продукція радикалів призводить до збільшення експресії NRF2, котрий пригнічує експресію NOX4 *(Ibid.)*. Потенційними джерелами перекисних радикалів в ендотеліоцитах є NOX2, NOX4, ксантиноксидаза і eNOS *(Ibid.)*. Ламінарний стрес зсуву у залежний від VE-кадгерину спосіб через адаптерний білок TIAM1[16] стимулює GTP-азу RAC1[17], яка активує p67^{phox} — субодиницю NOX2 *(Ibid.)*; у каскаді активації NOX2 бере участь PAR-3[18], а також інша субодиниця NOX2 — p47^{phox} *(Ibid.)*; на тлі ламінарного стресу зсуву спостерігають збільшення експресії щонайменше p67^{phox} і p47^{phox} [19], NOX2-залежну продукцію радикалів на низькому рівні, що у цілому чинить позитивний вплив на виживання[20] ендотеліоцитів *(Ibid.)*. Інші фактори, що ув'язують характер плину плазми крові і продукцію перекисних радикалів, — субодиниці NADPH-оксидази p22^{phox} [21] і gp91^{phox} [22] *(Ibid.)*. Тривало відтворювані циклічні розтяги ендотеліоцитів, схожі на пульсові, зменшують активність NOX4 і NOX4-залежне генерування перекисів *(Ibid.)*. Пульсовий плин збільшує рівень ксантиноксидази і субодиниці p47^{phox} NOX в ендотеліоцитах і зменшує рівень і активність ксантиндегідрогенази *(Ibid.)*.

---

[1] *Heme oxygenase-1*.

[2] *Sequestosome 1*.

[3] *NAD(P)H quinone oxidoreductase 1*.

[4] *Microsomal epoxide hydrolase*.

[5] *Thioredoxin 1*.

[6] *γ-glutamylcysteine synthetase;* наразі відома як *glutamate cysteine ligase (https://en.wikipedia.org/wiki/Glutamate–cysteine_ligase)*.

[7] *Mitogen-activated protein kinase*.

[8] *Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1*.

[9] *Kruppel like factor 6*.

[10] *Histone deacetylase 3*, *histone deacetylase 5*, *histone deacetylase 7*.

[11] *Myocyte enhancer factor-2*.

[12] Ген, що кодує *Kruppel like factor 6*.

[13] *X-boxbinding protein 1*.

[14] *Octamer transcription factor 1*.

[15] NOX4 — *NADPH oxidase 4 (NADPH — nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, H — hydrogenium). "... shear stress-induced ROS production can up-regulate endothelial NOX4 expression through the ARE-like site that promotes binding of the octamer transcription factor 1 (Oct-1)."* Автори не уточнюють механізм впливу перекисних сполук на генетичну експресію: *"ROS were shown to be required for the induction of Nrf2, Nrf2 target genes and NOX4 whose promoters contain ARE sites"* і *"NRF2 transcription is upregulated by ROS through the antioxidant-response element (ARE) located in the NRF2 promoter."* Приміром, перекиси можуть активувати NRF2, вивільнюючи його від адаптера Keap1 *(W. Hur ma співавт., 2010)*.

[16] *T-cell lymphoma invasion and metastasis-inducing protein 1*.

[17] *Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*; *Ras* — ймовірно, скорочення від "*Rasheed*", назви одного з вірусів, у геномі котрого вперше виявили ген *H-Ras*.

[18] *Protease-activated receptor 3*.

[19] На тлі тривалого періоду ламінарної течії рідини експресія субодиниці зменшується.

[20] В оригіналі — *"increas[es] survival"*.

[21] Циклічне розтягування ендотеліоцитів, схоже на пульсове, збільшує експресію і виживання ендотеліоцитів.

[22] Тривала експозиція ендотеліоцитів до ламінарної течії зменшує експресію цієї гем-зв'язуючої субодиниці.

Стрес зсуву збільшує продукцію ендотеліоцитами NO, що стимулює синтез макрофагами матриксних металопротеїназ; за аналогічних умов активується експресія ендотеліоцитами плазміну, який активує MMP1, MMP3, MMP9, MMP10 і MMP13; збільшення продукції перекисних радикалів у відповідь на стрес зсуву також стимулює активність і експресію матриксних металопротеїназ *(Ibid.)*. На тлі інтенсивного стресу зсуву спостерігають синтез ендотеліоцитами не лише NO, а й TGFβ, що в сумі пригнічує проліферацію й індукує апоптоз гладких міоцитів, обмежує синтез позаклітинного матриксу, активує його деградацію *(Ibid.)*.

Гостра експозиція ендотеліоцитів до пертурбативного плину рідини у залежний від *"механосоми"* спосіб через протеїнкіназу FAK[1] активує NFκB *(Ibid.)*. Фібронектин позаклітинного матриксу опосередковує потокозалежну активацію протеїнкінази JNK2[2] *(Ibid.)*. Характеристики плину рідини — магнітуда, напрям, частотні особливості пульсації[3] — впливають на прозапальні каскади ендотеліоцитів, зокрема на активність NFκB *(Ibid.)*. Приміром, каскад PECAM1-залежної механотрансдукції в ендотеліоцитах невідомим чином реагує на зміни частотних характеристик стресу зсуву, а також обумовлює розрізнення впливу високо- та низькоамплітудних коливних рухів рідини, що проявляється, зокрема, різними патернами активації NFκB *(Ibid.)*. Зміна плину рідини з пертурбативного на поступальний[4] збільшує експресію протизапальних факторів транскрипції KLF2 і NRF2, обмежує ендотеліоцитзалежне запалення через пригнічення активності NFκB і AP-1[5] *(Ibid.)*. У відповідь на прозапальні впливи KLF2 взаємодіє з CBP[6], обмежуючи його доступність для NFκB, і тим самим впливає на експресію молекул адгезії *(Ibid.)*. Активація NFκB пригнічується NO, що, як уже зазначалося, продукується у залежний від плину рідини спосіб *(Ibid.)*. І, тим не менше, конституційна продукція NO може активувати NFκB PAK2-залежним[7] чином *(Ibid.)*. На тлі стресу зсуву в ендотеліоцитах можливе пригнічення NFκB ELAV-подібним білком 1[8] *(Ibid.)*. KLF2 і NRF2 можуть обмежувати прозапальний каскад шляхом пригнічення MAPK-залежної активації AP-1 *(Ibid.)*.

Механічні сили впливають на MAPK-залежну трансдукцію, модулюючи експресію риштувального білка TXNIP[9]; в умовах низького стресу зсуву збільшується активність TXNIP, який приєднує і блокує активність TRX1[10] й пригнічує експресію KLF2 шляхом репресії транскрипції *(Ibid.)*. При цьому спостерігають суттєве збільшення експресії молекул адгезії ендотеліоцитами і асоціацію лейкоцитів *(Ibid.)*. В умовах значного стресу зсуву спостерігають зменшення активності TXNIP і адгезуючої здатності ендотеліоцитів *(Ibid.)*. TXNIP також бере участь у залежному від плину рідини модулюванні бар'єрної функції ендотеліоцитів шляхом блокування функції протеїнкінази Src[11] — ключового регулятора утворення фібрилярних структур[12]; активація TXNIP на тлі збуреної течії рідини супроводжується збільшенням проникності судинної стінки і попереджує формування фібрилярних структур[13] *(Ibid.)*. Упорядкований плин[14] збільшує активність Src і пригнічує TXNIP *(Ibid.)*.

Залежна від якості течії крові активність MAPK-сигнального каскаду здійснюється також через *PKCζ*[15], котра в умовах надмірної експресії збільшує SUMO-їлування[16] ERK5, що дестабілізує eNOS і водночас унеможливлює ERK5-залежну активацію MEF2[17] і KLF2, а також чинить проапоптотичний вплив на ендотеліоцити шляхом збільшення SUMO-їлування p53 *(Ibid.)*. В умовах стійкого стресу зсуву[18] каспазозалежне утворення

---

[1] *Focal adhesion kinase*.

[2] *c-Jun N-terminal kinase 2*.

[3] *"Frequency harmonics."*

[4] В оригіналі — *"steady."*

[5] *Activator protein 1*.

[6] *Cyclic AMP response element-binding protein*; p300.

[7] PAK2 — *p21-activated kinase 2*.

[8] *ELAV like RNA binding protein 1*; ELAV — *embryonic lethal abnormal visual system (Dr. melanogaster)*.

[9] *Thioredoxin interacting protein*; *scaffold protein*.

[10] *Thioredoxin 1*.

[11] Абревіатура від "*sarcoma*."

[12] *"Stress fibre formation."*

[13] *"Prevents stress fibre formation."*

[14] В оригіналі — *"steady flow."*

[15] *Protein kinase Cζ*; каталітичний домен протеїнкінази С, виокремлений каспазозалежним клеведжем, демонструє більшу кіназну активність, утворюється в ендотеліоцитах у відповідь на прозапальні стимули або на тлі стресу зсуву чи збуреної, пертурбативної течії крові *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*.

[16] *Small ubiquitin-like modifier;* один із видів посттрансляційної модифікації білків, полягає у ковалентному приєднанні невеликих SUMO-протеїнів; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Білок_SUMO; https://en.wikipedia.org/wiki/SUMO_protein.*

[17] *Myocyte enhancer factor-2*.

[18] В оригіналі — *"steady shear stress."*

PKCζ пригнічується й індукується експресія де-SUMO-їлуючого ферменту SENP2[1] *(Ibid.)*. На тлі пертурбативного плину спостерігають активацію кінази p90[RSK 2], котра пригнічує SENP2 і тригерує ендотеліальну дисфункцію *(Ibid.)*.

Ретрансляція обумовленого стресом зсуву впливу ендотеліоцитів на гладкі міоцити судинної стінки, ймовірно, здійснюється завдяки щілинним контактам[3] та електрофізіологічними механізмами *(Ibid.)*. Крім того, слабкий стрес зсуву індукує продукцію ендотеліоцитами PDGF-DD[4], TGF-β1[5] й IGF-1[6], що у цілому індукує гіпертрофію гладких міоцитів, їхню проліферацію, рухомість, синтетичні й васкулоремоделюючі властивості *(Ibid.)*. Залежний від стресу зсуву вплив[7] ряду факторів росту на гладкі міоцити опосередковується через ERK1/2[8], супроводжується збільшенням активності лізилоксидази[9], зменшенням рівня матриксного ламініну A, збільшенням експресії PCNA[10] і KLF4[11] *(Ibid.)*. NO і простациклін, що продукуються ендотеліоцитами на тлі стимуляції плином, котрий не сприяє формуванню атеросклерозу, обумовлюють ремоделювання міжклітинного матриксу й індукують утвердження скоротливого фенотипу[12] гладких міоцитів *(Ibid.)*. Ендотеліальний простациклін індукує експресію гладкими міоцитами рецепторів PPAR[13], необхідних для реалізації вазодилатаційних ефектів, стабілізації скоротливого фенотипу і тригерування антиапоптотичних механізмів *(Ibid.)*. У відповідь на стимуляцію стресом зсуву ендотеліоцити також продукують регуляторні мікроРНК[14], в тому числі у складі екзосом *(Ibid.)*. Ламінарний стрес зсуву[15] стимулює секрецію екзосом, збагачених miR-143/miR-145, що мають антиатерогенний вплив, експресуються в ендотеліоцитах, у тому числі завдяки KLF2, а в гладких міоцитах зменшують експресію блокаторів диференціації KLF4 і ELK1[16], а також CAMK2d[17], MMP3[18], PHACTR4[19], SSH2[20], — у цілому характерних для фенотипу спокою гладких міоцитів[21] *(Ibid.)*. На тлі ламінарної течії спостерігають пригнічення проапоптотичних ефектів ендотеліальної miR-126 стосовно гладких міоцитів, які опосередковуються через вплив на BCL2[22], FOXO3[23] і IRS1[24] *(Ibid.)*. Атеропротективний стрес зсуву провокує KLF2-залежну експресію ендотеліоцитами протизапальної miR-146a, котра пригнічує дедиференціацію прилеглих гладких міоцитів *(Ibid.)*. На тлі експозиції до збуреної течії в атерогенних ділянках аорти спостерігають пригнічення експресії miR-10a, яка може впливати на експресію HOXA1[25], MAPK3K7[26] і βTRC[27], опосередковуючи прозапальну дію *(Ibid.)*. За схожих рідинно-динамічних умов відмічають збільшення експресії miR-205 і miR-712, котрі пригнічують експресію TIMP3[28]

---

[1] *Sentrin/SUMO-specific protease 2*.

[2] MAPKAP-K1 — *mitogen activated protein kinase activated protein kinase 1*.

[3] Англ. — *gap junctions*.

[4] *Platelet-derived growth factor D*.

[5] *TransformINg growth factor β1*.

[6] *Insulin-like growth factor 1*.

[7] В оригіналі — *"shear-dependent simulation."*

[8] *Extracellular signal-regulated kinase 1/2*.

[9] *Lysyl oxidase*; позаклітинна оксидаза, що залучена у ремоделювання позаклітинного матриксу *(D. A. Chistiakov ma співавт., 2016)*.

[10] *Proliferating cell nuclear antigen*.

[11] Ймовірний репресор диференціації гладких міоцитів *(D. A. Chistiakov ma співавт., 2016)*.

[12] *"Contractile phenotype."*

[13] *Peroxisome proliferator-activated receptor*.

[14] miRNA, див.: *https://en.wikipedia.org/wiki/MicroRNA#Nomenclature.*

[15] *"Laminar shear stress."*

[16] *ETS Like-1 protein*; ETS — *E26 transformation-specific, Erythroblast transformation specific, E-twenty-six*.

[17] *Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II*; активатор міграції і проліферації гладких міоцитів *(D. A. Chistiakov ma співавт., 2016)*.

[18] *Matrix metalloproteinase 3*.

[19] *Phosphatase and actin regulator 4*; регулятор міграції *(D. A. Chistiakov ma співавт., 2016)*.

[20] *Slingshot protein phosphatase 2*; регулятор цитоскелетового актину *(D. A. Chistiakov ma співавт., 2016)*.

[21] *"Quiescent smooth muscle cell phenotype."*

[22] *B-cell lymphoma 2*.

[23] *Forkhead box O3*.

[24] *Insulin receptor substrate 1*; член шляху інсулін- і IGF1-залежної трансдукції, котрий *(шлях) збільшує виживання клітини (D. A. Chistiakov ma співавт., 2016)*.

[25] *Homeobox A1*.

[26] *Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7*.

[27] *β-transducin repeat-containing gene.*

[28] *Tissue inhibitor of metalloproteinase 3*.

і цим самим збільшують проникність судинної стінки й провокують запалення *(Ibid.);* ці регуляторні РНК продукуються ендотеліоцитами щонайменше у системний кровообіг, де можуть чинити активуючий, прозапальний вплив на моноцити *(Ibid.)*.

Цікаво, що самі гладкі міоцити чутливі до умов приповерхневого переміщення рідини. І цей момент практично не враховується у моделях суміжсудинного дренажу речовини мозку. Стрес зсуву, прикладений до культивованих гладких міоцитів, збільшує проникність механоцептивних калієвих каналів BK_{Ca}[1] і гіперполяризацію, котра обумовлює відчинення кальцієвих каналів ендоплазматичного ретикулуму, а також TRPV4[2] й таким чином збільшує цитоплазматичну концентрацію йонів кальцію, стимулює eNOS-залежну продукцію NO і вазодилатацію *(Ibid.)*. На тлі активації BK_{Ca} спостерігають зменшення проліферативної активності гладких міоцитів *(Ibid.)*; при співкультивуванні з ендотеліоцитами в умовах ламінарного стресу зсуву[3] унеможливлюється дедиференціація гладких міоцитів у незрілі форми, тоді як на тлі пертурбативної течії спостерігають їх гіперплазію, проліферацію й міграцію, зменшення експресії специфічних для скоротливого фенотипу маркерів[4], індукцію експресії адгезинів і прозапальних маркерів[5] *(Ibid.)*. Припускають, що трансдукція впливу рухів рідини на гладкі міоцити здійснюється механізмами, схожими до притаманних ендотеліоцитам, приміром, за участю елементів глікокаліксу[6], інтегринів, специфічних поверхневих рецепторних комплексів[7], йонних каналів і молекулярного апарату первинних війок[8] *(Ibid.)*.

У цілому, на думку D. A. Chistiakov та співавторів *(2016)*, тривалий осциляційний плин рідини[9] обумовлює активацію в ендотеліоцитах прооксидантних механізмів, тривалий ламінарний стрес зсуву[10] передусім активує прооксидантні механізми, однак також і компенсаторні механізми антиоксидантного захисту; тривалий пертурбативний плин[11] чинить прозапальний вплив на ендотеліоцити, сприяє розвитку оксидативного стресу і пов'язаної з ним ендотелійної дисфункції. Накопичених даних щодо молекулярних механізмів перцепції стресу зсуву ендотеліоцитами на даний час достатньо для створення на їх основі моделей судинної патології *(N. E. Ajami та співавт., 2017);* не дивно, що роль цього фактора у патофізіологічній концепції атеросклеротичного процесу набуває все більшої ваги *(S. Lehoux, E. A. Jones, 2016)*. Варто також зазначити, що ендотеліоцити, ймовірно, особливо піддатливі *("pliability")* до локальних механічних впливів: за даними G. Rosso та співавторів *(2018)*, у випадку прикладення локальної механічної сили[12] до васкулярного ендотеліоцита[13] його деформація, включно з ядром, обмежена лише ділянкою контакту з пружним деформуючим тілом, тоді як аналогічний вплив на шваннівську клітину[14] призводить до її рівномірного сплощення, включно з ядром.

І попри це, значимість описаних механізмів у мозку — на рівні церебрального кровотоку чи суміжсудинного плину — не досліджена. Поодинокі дані свідчать, що реакція мозкових ендотеліоцитів *ex vivo* на стрес зсуву суттєво відрізняється від характерної для судин іншої локалізації[15]: вони не видовжуються і актинові волокна не орієнтуються вздовж напрямку руху рідини *(A. Reinitz та співавт., 2015)*. Хоча F. Garcia-Polite та співавтори *(2017)*[16], навпаки, за схожих експериментальних умов виявляли протилежну картину[17], причому, за їхніми даними, на тлі стресу зсуву у фізіологічних межах ендотеліоцити у залежний від протеїнкіназ Src[18]

---

[1] *Ca^{2+}-activated K^+-channel*.

[2] *Transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype, member 4*.

[3] *"Laminar shear stress."*

[4] α-SMA *(alpha-smooth muscle actin),* transgelin (SM22), SM-MHC *(smooth muscle myosin heavy chain),* myocardin *(MYOCD)*.

[5] IL-8 *(interleukin 8),* VCAM-1 *(vascular cell adhesion molecule 1),* MCP-1 *(monocyte chemoattractant protein 1)*.

[6] Йдеться про протеоглікани типу гепарансульфату — *heparan sulphate proteoglycans*.

[7] Наприклад, ERK1/2.

[8] *"Primary cilia."*

[9] *"Continuous oscillatory flow."*

[10] *"Steady laminar shear stress."*

[11] *"Endothelium chronically exposed to perturbed flow."*

[12] Робочий кінець пристрою — куля діаметром 10 мкм.

[13] Клітинна лінія EA.hy926, походження і видова належність не вказані.

[14] Отримували із сідничого нерва щура, вік і стать тварин не вказано.

[15] Наприклад, у цитованій праці порівнювали реакцію культивованих ендотеліоцитів мікросудин головного мозку людини *(лінійні клітини — immortalized human brain microvascular endothelial cells)* і ендотеліоцитів вени пуповинного канатика людини *(funiculus umbilicalis)*.

[16] Див. *Fig. 1 a, b*; *Fig. 3 A–D*.

[17] Інформацію про джерело клітин нам віднайти не вдалося.

[18] Абревіатура від "*sarcoma*."

та ERK1/2[1] спосіб збільшують експресію білкових маркерів щільних контактів[2] ZO-1[3] і клаудину-5[4], тоді як удвічі інтенсивніший стрес зсуву та/або експозиція до дії пульсового плину зменшує експресію цих білків до базального рівня. J. G. DeStefano та співавтори *(2017)* на ендотеліоцитах мозкових мікросудин, отриманих з людських індукованих плюрипотентних клітин[5], опосередковано підтверджують результати *A. Reinitz* та співавторів *(2015)*: у відповідь на тривале[6] прикладання сталого стресу зсуву фізіологічної інтенсивності[7] ендотеліоцити не видовжуються у напрямку прикладання рідинного впливу, не змінюється їхній цитоскелет і експресія характерних ендотелійних маркерів гематоенцефалічного бар'єра, натомість рівень апоптозу, проліферації і просторові переміщення клітин моношару суттєво зменшується[8].

C. M. Dumont та співавтори *(2017)* натякають на можливість зв'язку між гемодинамічною стимуляцією ендотеліоцитів нейрогенних зон зрілого мозку та їх продукцією ряду факторів росту, котрі можуть впливати на нейрогенез, — VEGF[9], FGF2[10], EGF[11], Shh[12], IGF-1[13], TGF-β[14], посилаючись на роботи, у яких з'ясовано залежну від стресу зсуву продукцію ендотеліоцитами тих чи інших цитокінів[15]. Більш того, продовжують автори, продукція ендотеліоцитами протеогліканів, котра зростає на тлі стресу зсуву[16], може виявитися фактором конституціювання експресованих цитокінів у міжклітинному просторі, вберігаючи їх від швидкої деградації[17]. Аргументацією дослідження впливу гемодинамічного фактора на залежний від ендотеліоцитів нейрогенез у зрілому мозку є відома концепція, згідно з якою старіння мозку і дементивні розлади, з одного боку, пов'язані зі зменшенням нейрогенної активності у гіпокампі[18], а з іншого — зі змінами функції мікроциркуляційної ланки мозку. За даними авторів, експозиція ендотеліоцитів мікросудинного русла мозку миші до стресу зсуву інтенсивністю 10 дин/см^2 протягом 24 год обумовлює продукцію ними спектра цитокінів[19], котрі в цілому драматично впливають на культуральну поведінку нейрогенних прогеніторів, зокрема, збільшують показники нейрональної диференціації їх нащадків порівняно зі спектром цитокінів, отримуваним в аналогічній культурі за статичних гідродинамічних умов[20]. Зв'язок між характером гідродинамічного впливу на ендотеліоцити і патерном продукування ними цитокінів на даний час не з'ясовано[21], як і участь у цьому багатогранному процесі інших клітин речовини мозку[22].

---

[1] *Extracellular signal-regulated kinase 1/2*.

[2] Англ. — *tight junction*.

[3] *Zona occludens 1*.

[4] *Claudin-5*.

[5] "*Human brain microvascular endothelial cells (dhBMECs) were diferentiated from the BC1 human induced pluripotent cell (hiPSC) line (provided by Dr. Linzhao Cheng, Johns Hopkins University).*"

[6] Сорокагодинне.

[7] 4–12 дин/см^2; у роботі F. Garcia-Polite та співавт., 2017 — 10–20 дин/см^2, у роботі A. Reinitz та співавт., 2015 — 16 дин/см^2. Згідно із зауваженням F. Garcia-Polite та співавторів *(2017)*, межі інтенсивності стресу зсуву у 10–20 дин/см^2 — фізіологічні.

[8] Останнє, ймовірно, пов'язане зі збільшенням кількості щільних контактів у відтворюваних експериментальних умовах.

[9] *Vascular endothelial growth factor*.

[10] *FIBroblast growth factor 2*.

[11] *Epidermal growth factor*.

[12] *SonIC hedgehog*.

[13] *Insulin-like growth factor 1*.

[14] *TransformINg growth factor β*.

[15] A. M. Malek та співавт., 1993; T. Morita та співавт., 1993; M. Ohno та співавт., 1995; T. Gloe та співавт., 2002; K. Reisig, A. M. Clyne, 2010; T. E. Walshe та співавт., 2011.

[16] K. Reisig, A. M. Clyne, 2010; T. Arisaka та співавт., 1995; O. Saksela та співавт., 1988; B. S. Ding та співавт., 2010.

[17] "*Many cytokines are known to degrade rapidly, on the order of hours, but can be stabilized by proteoglycans. Heparin-binding growth factors (HBGFs) are a class of cytokines (including, but not limited to, EGF, FGF2, IGF, and TGF-β) that bind to heparan sulfate proteoglycans (HSPGs). HSPGs bind growth factors resulting in stabilization and protection from degradation, as well as enhanced growth factor binding to their receptors [36,38–40]. Similarly, chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs) bind growth factors and increase bioavailability to NPCs [38, 41, 42].*"

[18] Наявність гіпокампального нейроногенезу у дорослої людини до цього часу дискутується; див. с. 26 цього тому.

[19] У даному дослідженні перелік факторів *(включаючи цитокіни)*, продукція котрих у культуральне середовище суттєво відрізнялася за обох гідродинамічних умов, включав близько 100 одиниць.

[20] Спектр цитокінів, отримуваних за таких умов, стимулює олігодендроцитарне диференціювання нащадків нейрогенних прогеніторів.

[21] "*... however, shear stress magnitude, duration, and type (laminar or pulsatile) can be varied to generate other distinct EC-conditioned media that may further enhance neuronal or oligodendrocyte differentiation or lead to an improved understanding of the aging niche. Further investigation and characterization of EC-cytokine cocktails using a variety of shear stress parameters could further enrich desired NSCbased cell populations or precursors.*"

[22] "*Within the niche, there are complex multicellular interactions between NSCs, NPCs, ECs, pericytes, and astrocytes. This study focuses primarily on the EC effects on NPCs, but pericytes also are present within the microvasculature and would be impacted by fluid flow.*"

Культивовані астроцити теж реагують на пульсовий стрес зсуву[1], щонайменше збільшенням цитоплазматичної концентрації кальцію, причому у залежний від внутрішньо- чи позаклітинних джерел та інтенсивності гідродинамічного впливу спосіб[2] *(M. M. Maneshi та співавт., 2015)*; найімовірнішими передавачами таких впливів розглядають механоцептивні катіонні канали[3], зокрема, глутаматний NMDA-рецептор *(M. M. Maneshi та співавт., 2017)*. У таких експериментальних умовах швидке збільшення[4] інтенсивності рідинного впливу під час пульсової дії обумовлює синхронне збільшення напруження[5] актиніну на полюсі астроцита, тобто його деформацію з боку джерела впливу[6], причому початок збільшення цитоплазматичної концентрації йонів кальцію спостерігають у найбільш розтягнутих ділянках клітини *(M. M. Maneshi та співавт., 2018)*. Стимули з повільним збільшенням інтенсивності обумовлюють рівномірний розподіл напруження по всьому об'єму клітини і невелике збільшення внутрішньоклітинної кількості йонів кальцію. Менша кількість волокон стресу[7] і менше переднапруження актиніну зумовлюють істотнішу гетерогенність розподілу напруження. Порушення цитоскелета[8] елімінує градієнт напруження на тлі стресу зсуву, і за таких умов первинне збільшення цитоплазматичної концентрації йонів кальцію спостерігають у ділянці соми *(M. M. Maneshi та співавт., 2018)*.

струс свідомості через механосенсори нейронів

у фокусі уваги — аксони

Демонстративним аргументом на користь суттєвої механочутливості нейронної мережі мозку є відомий клінічний феномен порушення свідомості при черепно-мозковій травмі, зокрема при струсові головного мозку[9]. У цілому, незважаючи на вражаючу поширеність цього виду травми ЦНС[10], генез її патогномонічного симптому — порушення свідомості — до цього часу залишається предметом спекулятивного розгляду. У якості можливих механізмів протягом щонайменше останнього півсторіччя розглядають *(B. J. Blyth, J. J. Bazarian, 2011)*: механогенне порушення активності нейронних мереж висхідної ретикулярної активу-

---

[1] Виявлено при порівняльному аналізі збільшення внутрішньоклітинної кількості йонів кальцію за таких умов: пульсові впливи різної інтенсивності *(від 7.7 до 30.7 дин/см²)* і тривалості *(від 4 до 10 000 мс);* пульсові рідинні впливи інтенсивністю ~11.5 дин/см² з тривалістю збільшення інтенсивності до пікової — 2 мс і 20 мс; повторювані пульсові впливи зазначеної інтенсивності, тривалістю 10 мс кожен; разовий вплив аналогічної інтенсивності, тривалістю 100 мс *(M. M. Maneshi та співавт., 2015)*.

[2] M. M. Maneshi та співавтори *(2015): "Under mild shear force, if a transient Ca^{2+} flux does not meet the threshold of Ca^{2+} store release level, it may not be able to activate the release. In this case, the accumulation of small amount of Ca^{2+} from subthreshold influxes can be integrated in the endoplasmic reticulum (ER) to later provide Ca^{2+} release supporting large changes in Ca^{2+}."*

[3] M. M. Maneshi та співавтори *(2015)*: "*It has been postulated that the force-induced Ca^{2+} entry is through mechanosensitive pathways, including cationic MSCs [mechanosensitive ion channels] and hemichannels, followed by a release of Ca^{2+} from intracellular stores[14–16,50]. In astrocytes, injury-induced Ca^{2+} elevation has been studied using a stretching model and Ca^{2+} variations have been reported to last for minutes to hours[18,19]. We do not know the messenger pathways and effectors that are modulating this response at these slow time scales. Further, different stimuli—stretching or fluid shear—may change severity and types of injury.*". "*The Ca^{2+} influx was inhibited by extracellular Gd^{3+}, a nonspecific inhibitor of mechanosensitive ion channels, but it was not affected by the more specific inhibitor, GsMTx4. The voltage-gated channel blockers, nifedipine, diltiazem, and verapamil, were also ineffective.*"

[4] Протягом 2 мс.

[5] *"Tension."*

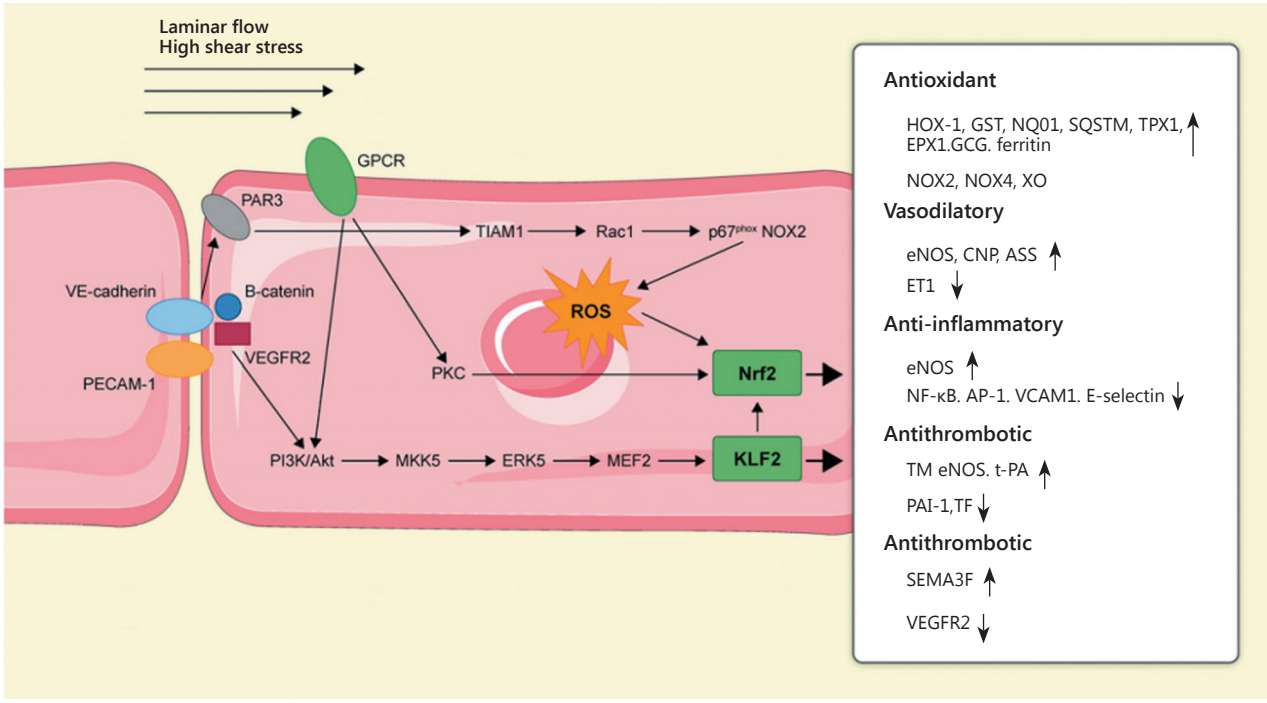
[6] Деформація клітини мала, ймовірно, складає ~4 % *(M. M. Maneshi та співавт., 2018, з посиланням на: M. M. Maneshi та співавт., 2015)*. Такий характер градієнтного розподілу напруження взовж осі прикладання стимулу спостерігали лише при тривалостях наростання стимулу менше 100 мс.

[7] *"Stress fibers";* скоротливі пучки актину у нем'язових клітинах — *https://en.wikipedia.org/wiki/Stress_fiber.*

[8] Дія пригнічувача полімеризації актину cytochalasin-D *(https://en.wikipedia.org/wiki/Cytochalasin_D)*.

[9] Суголосне судження знаходимо у Yu. A. Nikolaev та співавторів *(2015): "Although the mammalian brain is well protected by a hard skull, multilayered meninges and its neutral buoyant suspension within the cerebrospinal fluid, external mechanical forces (e.g., from direct blows to the head, rapid accelerations/decelerations or high pressure blast waves) can still produce concussion and traumatic brain injury (TBI) with symptoms ranging from rapid, brief loss of consciousness to severe memory, cognitive and motor deficits and progressive neurodegeneration (Glatz, 2004). ... Together these results indicate that the brain is a mechanosensitive organ capable of transducing different mechanical forces into a variety of responses (Tyler, 2012)."*

[10] Черепно-мозкова травма *(ЧМТ)* — частий вид ушкодження з показником річної захворюваності 1–6 випадків на 1000 осіб, що у глобальному вимірі відповідає ~27 млн новозареєстрованих випадків щороку *(протягом 2016-го року: Global Burden of Disease Study 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. The Lancet Neurology. 26 Nov 2018. doi:10.1016/S1474–4422(18)30415–0.) з піком ймовірності у віковій групі 15–24 р. (https://en.wikipedia.org/wiki/Traumatic_brain_injury#Demographics; 21.05.2020 р.).* На легку форму припадає більше половини усіх випадків ЧМТ; попри нескладний перебіг, такий вид травми обумовлює низку наслідків, зокрема, сприяє формуванню дементивних розладів. У цілому 5–15 % усіх випадків ЧМТ супроводжуються тривалими когнітивними порушеннями *(J. Ramalho, M. Castillo, 2015)*. У вітчизняному вимірі це відповідає ~30 тис. випадків посттравматичної деменції щороку. Враховуючи типовий для ЧМТ вік, а також відсутність прямої летальності при легкій ЧМТ, кількість осіб, котрі мають когнітивні розлади після цього виду травми, на порядок вища, ніж річний приріст їхньої когорти.



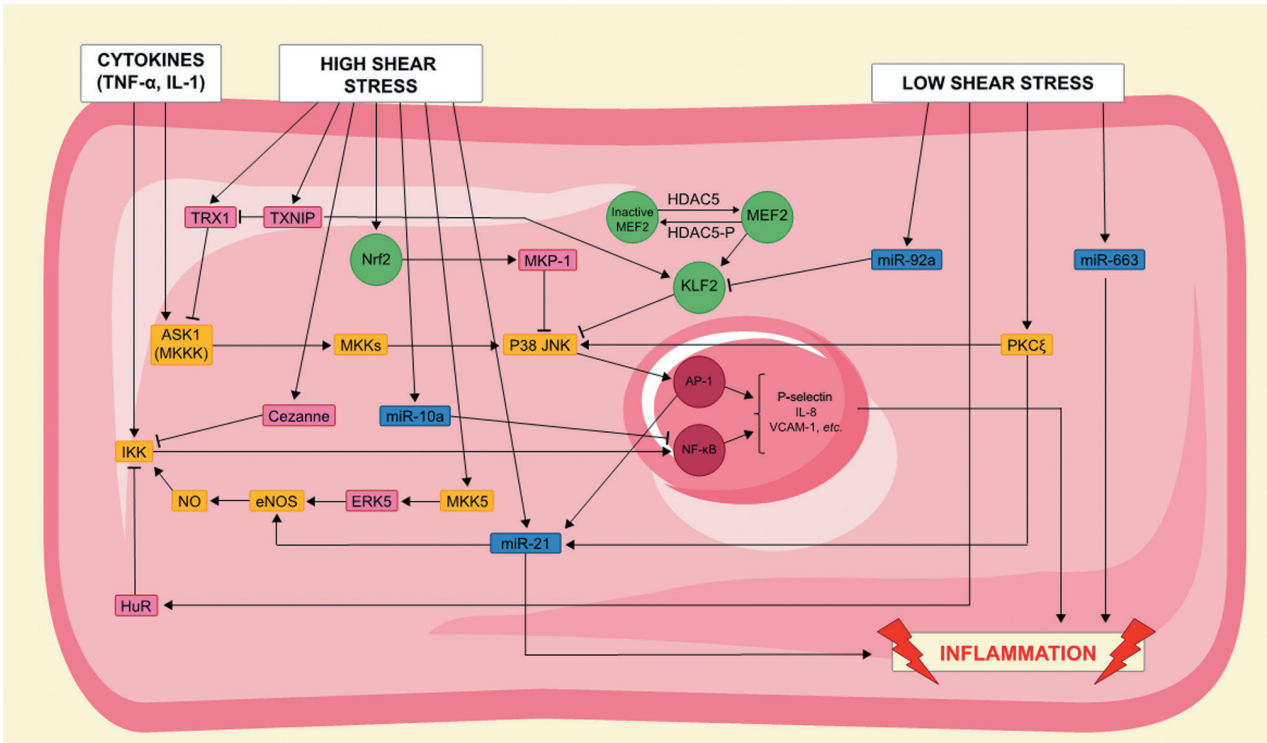


Рис. 218. Стрес зсуву й ендотеліальна клітина в інтерпретації D. A. Chistiakov та співавторів *(2016)*.

Умовні позначення розкрито у нашому тексті

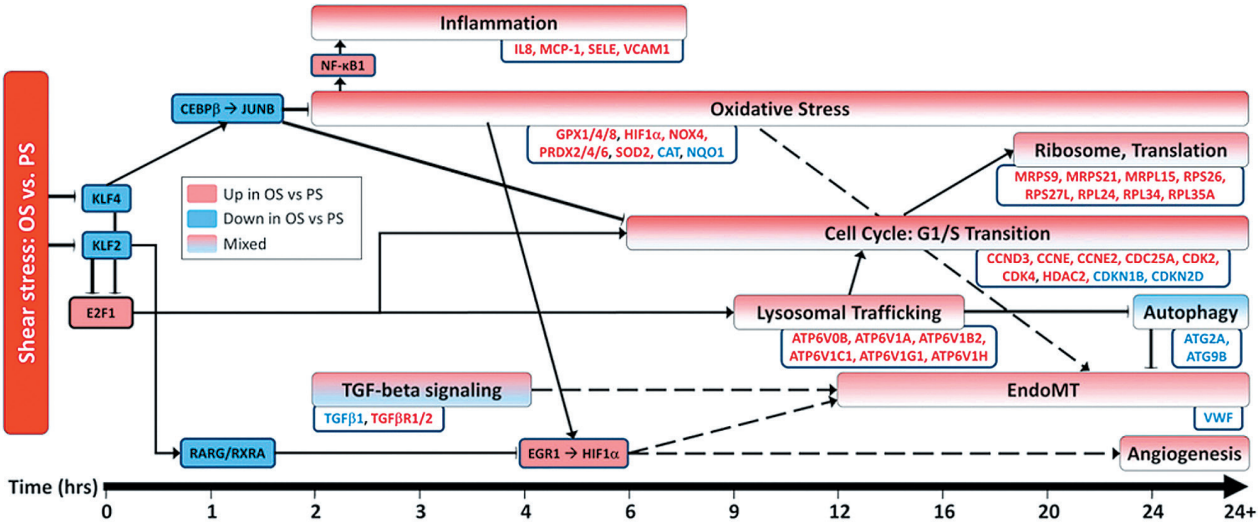


Рис. 219. Системний аналіз впливу стресу зсуву на ендотеліоцит. N. E. Ajami та співавтори *(2017)*. Вибрані умовні позначення: PS — pulsatile shear[1], OS — oscillatory shear[2]

[1] *"Is associated with an atheroprotective endothelial phenotype."*

[2] *"Is associated with an atheroprone endothelial phenotype."*

ючої системи[1] або її механогенне пригнічення гальмівними холінергічними групами дорзальної частини покриву мосту[2]; ротаційно обумовлене механогенне ураження довгих аксонів різних ділянок мозку і функціональне роз'єднання між корою та підкірковими структурами[3]; механогенне генералізоване нападоподібне збудження нейронних мереж[4] з наступним виснаженням[5], що загалом нагадує зміни мережевої активності при епілептичному нападі[6]; дифузну депресію нейронної активності мозку, котра нагадує зміни мережевої активності на тлі мігренозного нападу[7]. Раціонально розглядати також і синтетичну модель, котра враховує кілька описаних механізмів.

Думаємо, немає потреби деталізувати твердження, що кожна з перерахованих гіпотез, попри суттєве клінічне й експериментальне підґрунтя, має суттєві недоліки[8]. Парадоксальним є інше: найменш вивченим

[1] Англ. — *ascending reticular activating system* (ARAS).

[2] *"Dorsal pontine tegmentum."*

[3] Так звана *"центрипетальна гіпотеза"*; причини саме такої назви гіпотези ми не з'ясовували.

[4] Епілептоїдна квазісудомна фаза.

[5] Епілептоїдна квазіпаралітична фаза.

[6] Так звана *"конвульсивна"*, або *"епілептоїдна гіпотеза."*

[7] R. Romeu-Mejia та співавтори *(2019): "Immediate post-injury clinical symptoms are attributed to a diffuse neuronal depression (similar to the hypothesized migraine theory) following sudden depolarization* [*C. C. Giza, D. A. Hovda, 2014*]."

[8] B. J. Blyth і J. J. Bazarian *(2011)*: "*The definitive causes of altered consciousness are not known. ... These include the reticular, pontine-cholinergic system, centripetal, and convulsive hypotheses. ... Under the reticular hypothesis of concussion, loss of consciousness after brain trauma results from a disturbance or depression of the activity of polysynaptic pathways within the RAS[25]. ... It is not completely understood how a traumatic dysfunction of the RAS occurs however it is believed to result from shearing or tensile strains on RAS pathways at the cranio-cervical junction. Neuropathological evidence for this is limited. The hypothesis also fails to address traumatic amnesia. A further difficulty is that EEG findings do not support depression of the RAS in concussion. ... The pontine-cholinergic system hypothesis differs from the reticular activating system hypothesis in that RAS dysfunction is thought to occur as a consequence of trauma-induced activation of the inhibitory cholinergic system of the dorsal pontine tegmentum[26]. ... However, it is not clear that activation of this system can produce loss of consciousness due to RAS suppression. The centripetal hypothesis posits that sudden rotational forces cause shearing strains and stresses that result in functional decoupling of nerve fibers[17]. ... Lower inertial forces that result in functional decoupling between the subcortex or diencephalon and the cortex may result in amnesia or confusion without LOC [loss of consciousness]. Furthermore, greater forces resulting in decoupling between more superficial structures and the mesenephalon result in LOC. This hypothesis nicely explains post-traumatic amnesia and dazed states, however it also requires very high energy injuries to cause full loss of consciousness. Consequently, patients with LOC would often have accompanying structural brain injury which is simply is not observed. ... According to the convulsive hypothesis the symptoms associated with concussion are due to direct injury to neurons resulting in hyperexcitability and widespread membrane depolarization followed by neuronal exhaustion[32]. These two neuronal states correspond to the convulsive and paralytic phases, respectively. The convulsive hypothesis is able to reasonably account for a broader range of postconcussive behaviors than its competitors including LOC, amnesia, convulsive movements, autonomic disturbances, and the dazed or "dinged" state[33]. While this hypothesis does a better job than the others at providing a unified explanation for the broad range of*

у всій цій історії є основний патофізіологічний момент: яким чином механічний вплив трансформується у мережеві зміни активності нейронів? Кількість робіт, присвячених відповіді на це питання, справді мізерна, і всі вони обертаються навколо двох найчутливіших до механічного ушкодження частин нейрона: соми і аксона. Причому стосовно впливу на аксон більшість робіт фокусується навколо наслідків його розриву, тобто стану, котрий у граничному виразі на рівні цілого мозку має клінічний еквівалент у вигляді *"дифузного аксонального ушкодження"* і семантично віддалений від струсу головного мозку настільки, наскільки легка черепно-мозкова травма віддалена від тяжкої.

Залишаючи поза увагою дискусійне питання морфологічної ідентифікації патології аксонів і білої речовини загалом на тлі легкої черепно-мозкової травми, її кореляції з поведінковим дефіцитом *(P. A. Narayana, 2017)*, можна бути певним, що за такого виду травми наявні зміни активності мереж кори головного мозку, котрі можуть бути пов'язані, приміром, з внутрішньокірковими ушкодженнями аксонів пірамідних нейронів *(оглянуто у M. Vascak та співавт., 2017*[1]*)*. Певно, найцікавішим є питання щодо реальності, природи і патофізіологічної ролі механічного ушкодження нейронів без повного розриву аксона *(Ibid.)*; можливо, таке ушкодження — внутрішньоклітинне й локалізується на рівні початкового сегмента аксона — місця генерування ПД — і цим самим обумовлює мережеві наслідки[2]. Приміром, *M. Vascak* та співавтори *(2017)* на моделі легкої травми головного мозку миші рідинним ударом[3] виявили, що через 2 доби дистальна межа експресії анкірину G[4] — маркера початкового, ПД-генеруючого сегмента аксона — у збуджувальних пірамідних нейронів 5-го шару первинної соматосенсорної кори[5] зміщується проксимально. Іншими словами, початковий сегмент аксона у цих нейронів за таких умов зазнає вкорочення. Незмінність просторового розподілу преферентного для початкового сегмента потенціалзалежного натрієвого каналу $Na_V1.6$ свідчить про роз'єднання його зв'язків з анкірином G. Густина пресинаптичних ГАМК-ергічних бутонів навколо соми цих пірамідних нейронів суттєво зменшується, натомість прискорення зміни мембранного потенціалу первинного сегмента

---

symptoms observed as an acute result of mTBI, it does not account for the structural abnormalities that occur as a result of mTBI. In summary, none of the individual hypotheses currently available explain all the findings seen with mTBI. Given the often complimentary strengths and weakness of the four hypotheses discussed above, it seems likely that the mechanisms of altered consciousness after TBI may be due to a combination of processes."

[1] M. Vascak та співавтори *(2017): "Using advanced structural neuroimaging of patients with TBI ranging from mild-to-severe, multiple groups have demonstrated that diffuse axonal injury (DAI) occurs within various subcortical white matter (SCWM) tracts and callosal domains (Salmond et al., 2006; Bazarian et al., 2007; Mayer et al., 2010; Kinnunen et al., 2011). These findings led to the inference that white matter DAI causes cortical network dysfunction that underlies acute and/or chronic cognitive impairment (Bonnelle et al., 2011; Sharp et al., 2011, 2014; Johnson et al., 2013). However, other groups using the same imaging tools have not confirmed this finding in well-controlled studies of patients with mTBI and clinically significant cognitive dysfunction (Zhang et al., 2010; Mac Donald et al., 2011; Ilvesmäki et al., 2014; Wäljas et al., 2014). In fact, some reports suggest the potential for primary neocortical gray involvement (Newcombe et al., 2011; Bouix et al., 2013; Ling et al., 2013), wherein local information processing relies on balanced excitatory and inhibitory unitary neuronal activity to support function of large-scale distributed neurocognitive networks (Mountcastle, 1979; Mesulam, 1990; Douglas et al., 1995; Varela et al., 2001; Hasenstaub et al., 2005; Raichle, 2010).* ***Several multi-modal studies using functional MRI and electrophysiological approaches have reported local neocortical network dysfunction following mTBI, supporting this premise*** *(Mayer et al., 2011; Sponheim et al., 2011; Tremblay et al., 2011; Bashir et al., 2012; Huang et al., 2017; Palacios et al., 2017).* ***Although these issues are extremely difficult to rigorously assess in humans, our laboratory critically evaluated the potential for mTBI-induced neocortical change in a well-controlled animal model.*** *Specifically, following experimental mTBI using transgenic mice, we observed primary neocortical damage involving scattered DAI within a subset of layer 5 pyramidal neurons expressing a yellow variant of green fluorescent protein (YFP) labeling the soma as well as their dendrites and axons (Greer et al., 2011).* ***Perhaps even more biologically significant was our parallel observation that the non-DAI (intact) YFP+ neuronal population showed altered electrophysiological properties without any evidence of overt structural damage*** *(Greer et al., 2012; Hånell et al., 2015a; Sun and Jacobs, 2016). Over time, these same intact YFP+ pyramidal neurons became hyperexcitable, entirely consistent with some form of mTBI-induced circuit disruption within local neocortical networks (Zhang and Raichle, 2010; Wolf and Koch, 2016)." (виділено нами — В. М.)*.

[2] M. Vascak та співавтори *(2017): "At present, the neurobiological basis for this hyperexcitability in this intact neuronal population remains unknown. While several different mechanisms can alter neuronal excitability, our observations are most consistent with structural-functional changes within the axon initial segment (AIS), the site of action potential (AP) generation (Stuart et al., 1997; Palmer and Stuart, 2006). The AIS is a critical subdomain regulating neuronal excitability by integrating synaptic input to determine whether to fire an AP, thereby acting as a gatekeeper of neuronal output (Bender and Trussell, 2012; Kole and Stuart, 2012). Specifically, the high density of voltage-gated sodium channels (NaV) at the distal AIS sets the threshold for AP generation (Kole et al., 2008; Hu et al., 2009; Popovic et al., 2011). Ankyrin-G (ankG), a widely used AIS marker, is the master structural organizer that clusters ion channels via linkage to the subaxolemmal cytoskeleton (Zhou et al., 1998; Jenkins and Bennett, 2001; Yang et al., 2007). In sensory circuits, presynaptic input fine-tunes AIS structure (Kuba, 2012; Gutzmann et al., 2014; Kuba et al., 2014) altering neuronal excitability (Kuba et al., 2010). Because pyramidal neuron AIS function is strongly regulated by perisomatic GABAergic synaptic transmission from parvalbumin (PV)-expressing interneurons (Cobb et al., 1995; Pouille and Scanziani, 2001; Freund, 2003; Klausberger et al., 2003; Klausberger and Somogyi, 2008; Cardin et al., 2009; Atallah et al., 2012; Pouille et al., 2013; Lazarus et al., 2015; Wefelmeyer et al., 2015), concomitant involvement of these inhibitory inputs could potentially induce changes in AIS structure-function after mTBI (Buffington and Rasband, 2011; Baalman et al., 2013)."*

[3] Вік тварин — 20 діб; "*fluid percussion injury*" — класична модель черепно-мозкової травми, її основного — дифузного компонента; місце прикладання удару — у межах трепанаційного вікна, розташованого сагітально між брегмою і λ-швом; ТМО залишали інтактною.

[4] Маркерний білок початкового сегмента аксона, забезпечує з'єднання трансмембранних каналів у кластери і підв'язування їх до субаксолемальних частин цитоскелета *(оглянуто M. Vascak та співавт., 2017)*.

[5] *"Primary somatosensory barrel field."*

під час генерування потенціалу дії[1] зменшується, що, ймовірно, відображає зменшення просторової щільності $Na_V1.6$ у цій частині аксона. На аналогічній моделі легкої черепно-мозкової травми M. Vascak та співавтори *(2018)* через 3 год ідентифікували відриви аксонів від сом ГАМК-ергічних нейронів 2–6-го шарів соматосенсорної кори миші[2]; загалом, таке ушкодження характерне для ~9 % резидентних інтернейронів, що відповідає ~14 % схожих випадків, ідентифікованих поміж усієї популяції нейронів дослідженої ділянки кори. На думку авторів, виявлене ними на тлі легкої черепно-мозкової травми ушкодження ГАМК-ергічних нейронів обумовлює зменшення гальмівного компонента у функції кіркових мереж. Ймовірним ретроградним маркером ушкодження аксона вважають появу у ядрі фосфорильованої форми c-Jun *(M. Vascak та співавт., 2018; Y. Ogino та співавт., 2018)*. Використовуючи це, на моделі повторюваної легкої черепно-мозкової травми миші[3] через 24 год після останнього епізоду травмування *Y. Ogino* та співавтори *(2018)* на тлі відсутності світлооптичних і електронно-мікроскопічних ознак загибелі нейронів виявляли[4] у 5-му шарі первинної соматосенсорної ділянки кори збільшення кількості нейронів, котрі зазнали аксотомії[5].

Іншим морфологічним корелятом легкої черепно-мозкової травми є формування множинних варикозитатів аксонів. За даними, узагальненими Y. Gu та співавторами *(2017)*, аксонні варикозитати характерні для незрілих нейронів, однак трапляються і у мозку дорослих осіб. Найцікавіше, що вони не лише суттєво впливають на пряме, ортодромне проведення імпульсів, але й стають місцем генерування ПД, котрі розповсюджуються у зворотному напрямку — до соми, антидромно[6]; механізми формування аксонних варикозитатів не з'ясовано. Механічний стрес аксонів чи дендритів дисоційованих нейронів гіпокампа щура ударом рідини[7] обумовлює швидке й оборотне формування варикозитатів переважно аксонів[8], котре залежить від експресії TRPV4[9] і білка STOP[10], супроводжується деагрегацією мікротрубочок і порушенням аксонного транспорту *(Y. Gu та співавт., 2017)*. При хронічному механічному стресі варикозитатні зміни стають незворотними, що, ймовірно, зумовлює суттєве збільшення продукції нейронами глутамату з усіма патофізіологічними наслідками *(Ibid.)*. Нарешті, у ~30 % нейронів з варикозитатними аксонами спостерігають антидромне розповсюдження ПД *(Ibid.)*.

На даний час фактично єдиною притомною гіпотезою механізму відриву аксонів від соми нейронів на тлі черепно-мозкової травми є швидке перерозтягнення речовини мозку *(див., наприклад, H. T. Garimella та співавт., 2018)*, хоча фізику виникнення і поширення хвиль стиснення – розтягнення мозкової речовини[11] за таких умов не розкрито. Годі й казати, що верифікація розривів аксонів чи інших ймовірних патоморфологічних *"наноознак"* при струсові головного мозку у людини *(H. Song та співавт., 2018)* на даний час практично недосяжна.

просто механопорація і механоцепція

Переважна більшість сучасних оглядачів патофізіології струсу головного мозку[12] в якості первинної ланки ушкоджуючого механічного впливу на функцію мозку розглядають миттєве збільшення проникності цито-

---

[1] Друга похідна по часу від величини мембранного мотенціалу: "*To further dissect intrinsic AIS function from patch-recordings at the cell body, we calculated the second derivative of membrane voltage (i.e., AP acceleration) ...*".

[2] Вік тварин — ~9 тиж.

[3] Миші, вік — 8–11 тиж, модель рідинного удару, локалізація — сагітальна, посередині між брегмою і λ-швом, кратність травми — 2, проміжок між травмами — 3 год.

[4] При відтворенні удару рідиною під тиском 1.6 атм, але не 1.4 атм.

[5] Це збільшення виявляли порівняно з моделюванням одноразовою травмою.

[6] Формування ектопічних локусів генерування ПД аксонами вважають характерним для епілепсії, травми периферичних нервів, больових синдромів, демієлінізаційних та запальних уражень, а також спостерігають на тлі температурного подразнення умовно інтактних аксонів периферичних нервів — D. Pinault, 1995; G. Moalem та співавт., 2005; T. Hoffmann та співавт., 2008; T. Sasaki, 2013; M. S. Hamada, M. H. P. Kole, 2015.

[7] "*Local puffing*" — падіння краплі розчину Хенка *(Hank's buffer)* або іншого розчину з піпетки діаметром 50 мкм з висоти 400 мкм.

[8] Натомість екзайтотоксичний стрес супроводжується формуванням варикозитатів переважно дендритів.

[9] *Transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype, member 4*.

[10] *Stable tubulin-only polypeptide*.

[11] *A. Przekwas* та співавтори *(2018) "In the last few years, several hypotheses have been proposed to explain the mechanism of blastinduced primary brain injury. These include elastic and shear waves in brain, brain rotation relative to cranium, brain–skull contact, cavitation, electromagnetic pulse, axonal damage, micro hemorrhage, vascular elastic waves propagating from the blast loaded thorax to the brain, damage to the bridging veins, and others (4–9)."*

[12] J. P. Kelly *(2001): "External forces that affect head movement cause mechanical stress within the brain tissue, producing a sudden electric discharge or depolarization of nerve cells throughout the brain[25]. [Loss of consciousness] can occur from this effect alone. This electric depolarization leads to an outpouring of neurotransmitters in the brain, and a cascade of neurochemical changes results in excitatory and damaging effects on the nerve cells." D. A. Hovda (2014): "From electrical recordings, early investigators proposed that the electrical phenomena following concussion could be explained in terms of neuronal excitation as opposed to traumatic paralysis. This electrical discharge at the moment of injury was thought to be due to the depolarization of many cells and that this neuronal activation was the result of pressure waves induced by the blow. Consequently,*

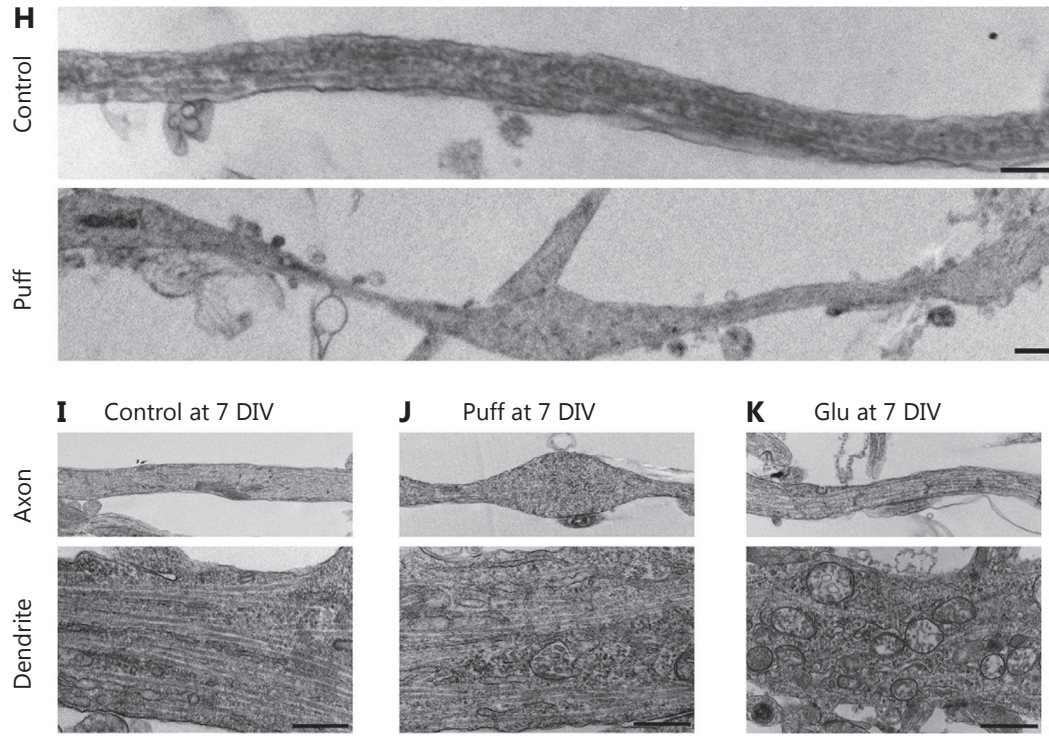


Рис. 220. Аксонні варикозитати, котрі виникають після гідродинамічного ушкодження *("local puffing")* аксона гіпокампального нейрона in vitro. Y. Gu та співавтори *(2017)*. Умовні позначення: DIV — day in vitro; Glu — glutamate

плазматичної мембрани нейронів, котре отримало назву механопорації. Подальші події зазвичай описують як деполяризацію механопорованих нейронів, миттєве збільшення їхньої активності і порушення функції всієї нейронної мережі. Ймовірно, первинним мотивом у дослідженні ролі механопорації при механічній травмі мозку[1] було з'ясування причин дифузної загибелі нейронів після такого роду ушкоджень (*O. Farkas*

the cell membrane would change its permeability allowing electrolytes to pass freely to and from the cell that most likely would be the basis for cerebral edema. It was thought that the breakdown of the membrane would last for a short period of time." M. P. MacFarlane і T. C. Glenn *(2015): "Immediately following the initiating mechanical event, stretching and shearing forces cause disruption of cellular membranes, axonal stretching and the opening of voltagegated channels which lead to an efflux of intracellular K^+ [1, 10, 17]." M. C. Choe (2016): "After the initial impact, mechanical injury causes disruption of cellular membranes resulting in efflux of intracellular potassium through voltage-gated channels, causing neuronal depolarization. Eventually, this creates a feedback loop with increased numbers of open voltage-gated channels resulting in even more extracellular potassium and further depolarization [23 × ×]. An indiscriminant release of primarily excitatory amino acids or neurotransmitters, specifically glutamate, occurs through excessive release from presynaptic terminals, extravasation from damaged cells, and altered astrocytic reuptake mechanisms [24, 25]."* C. Giza та співавтори *(2018): "During impact and impulsive force to the brain, the mechanical forces that initiate brain movement result in transient disruption of cellular membranes, causing indiscriminate release of neurotransmitters." J. Tehse і C. Taghibiglou (2019): "A major culprit of the damage from TBI that is linked to excitotoxicity is the shearing forces that are caused by the abrupt movements of the head in the primary injury (Sabet et al., 2008; Staal et al., 2010). The different densities of materials present within the brain are the source of these forces, as they are displaced differently from each other during a TBI incident (Taber et al., 2006). These shearing forces, indirectly and directly cause the secondary injury of glutamate-independent excitotoxicity through four prominent mechanisms." R. Romeu-Mejia та співавтори (2019): "Mechanical force transmitted to the brain causes a disturbance in cellular homeostasis, initiating complex biochemical alterations and neurometabolic changes [13] (Table 1). Shearing and stretching forces cause a temporary perturbation in the plasmalemmal membrane, termed "mechanoporation, "causing an outflow of intracellular potassium and subsequent diffuse neuronal depolarization [15, 16]."* J. Tehse та C. Taghibiglou *(2019)* серед робіт, присвячених вивченню механізмів ушкодження клітинних мембран при черепно-мозковій травмі силами розтягу і зсуву, першими цитують E. F. Ellis та співавторів *(1995),* O. Farkas та співавторів *(2006)* і M. J. Whalen та співавторів *(2008)*.

[1] У концентрованому викладі сучасні уявлення про біомеханіку фізики дифузного ураження речовини мозку при черепно-мозковій травмі оглянуто A. Przekwas та співавторами *(2018): "In the last few years, several hypotheses have been proposed to explain the mechanism of blastinduced primary brain injury. These include elastic and shear waves in brain, brain rotation relative to cranium, brain–skull contact, cavitation, electromagnetic pulse, axonal damage, micro hemorrhage, vascular elastic waves propagating from the blast loaded thorax to the brain, damage to the bridging veins, and others (4–9). ... Previous computational and experimental works have shown that the cranial bone is a good transmitter of elastic waves to the CSF and brain with little attenuation below 10^4–10^5 Hz (44, 45). During blast wave loading, the brain experiences two types of biomechanical events: (1) rapid elastic skull deformation causing compression/tension stress waves, which later dissipate as shear waves and (2) delayed head movement causing brain rotation relative to the skull, which then generates shear waves within the brain. Specifically, compression/*

та співавт., 2006[1]*; M. C. LaPlaca та співавт., 2019*[2]*)*. На даний час видається вірогідним, що механопорація — типова для черепно-мозкової травми, однак картина її ролі у тимчасовій дисфункції нейронів при струсі головного мозку залишається ескізною: з'ясувати кількість нейронів, що набули барвник через виниклі механопори й не деградували на момент дослідження, технічно складно.

Начебто сутнісно примітивне явище механопорації виявилося складним для дослідження *(оглянуто у M. A. Murphy та співавт., 2019)*; її виникнення при травмі пов'язують з нерівномірністю переміщень у межах механічно неоднорідної речовини мозку[3]. Первинні розриви біліпідного шару, ймовірно, зазнають подальших перетворень[4]; деякі автори навіть використовують термін *"вторинна механопорація"*, котрим охоплюють, як можна думати, і зміни первинно утворених пор, і нові розриви цитолеми на тлі вторинного ушкодження нейронів чи гліоцитів *(D. K. Cullen та співавт., 2011)*. Фокусом уваги у зв'язку з механопоративним збільшенням проникності плазмолеми нейронів і астроцитів є йони кальцію, які за таких умов є ініціаторами добре відомих цитотоксичних каскадів, зокрема, опосередкованого кальпаїном ураження цитоскелета й аксональних систем транспорту *(J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019)*.

Однак, крім механопоративного, розглядають типові механоцептивні механізми збільшення йонної проникності клітинних мембран нейронів на тлі черепно-мозкової травми. У цьому сегменті досліджень увага зосереджена на механосенситивних властивостях NMDA-рецепторів[5] *(J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019)*. Відомо, що така їхня функція критично залежить від субодиниці GluN2B[6], зокрема наявності сайту амінокислотної

---

tension waves propagate in the brain with the speed of sound (~1500 m/s), transform into shear waves and last only few milliseconds. Shear waves, on the other hand, are orders of magnitude slower (~10 m/s), dissipate due to viscous action and persist longer, up to hundreds of milliseconds (45). ... At the microscopic scale, the brain tissue behaves as a heterogeneous non-linear viscoelastic material with multiple strain rates (57). All cells in the brain experience continuous mechanical forces from normal head movement and from intracranial and intracellular hydrodynamic and osmotic pressures, yet maintain their function. However, higher mechanical loads may cause inelastic structural damage to load bearing microstructures. For instance, the cantilever dendritic spines may undergo structural alterations when exposed to blast loads. Because the brain tissue is inhomogeneous, these strains concentrate at the micro-interfaces with impedance mismatch (e.g., disparate densities, morphologies) in the brain (7). In vitroand in vivoexperiments show that tension and shear strains are much more damaging to the tissue than compressive strains (58). Intuitively, it can be explained that the surrounding water resists the compression and supports tissue structure while the tensile or shear force directly disrupts weaker (hydrogen, van der Waals) and stronger (covalent, ionic) bonds at the molecular level. The rate of strain applied to viscoelastic brain tissue microstructures is also very important. At low strain rates, the tissue/cells are very ductile and can recover without damage from relatively large deformations. For example, experiments on human volunteers experiencing mild linear accelerations of ~1.5 G and angular accelerations of 120–140 rad s^{-2} show that significant regions of the brain exhibit 5–7 % elongation strain (54, 59) and do not cause injury. However, at faster loads, the brain tissue becomes brittle and susceptible to micro-damage to brain cells/organelles, such as axons, synapses, vascular endothelium, membranes, cytoskeleton, ion channels, and other microstructures (14). This biomechanical "primary injury" lasting for a few milliseconds initiates a cascade of secondary injury (neurobiology) and recovery pathways lasting hours, days, and in some cases life times. Depending on the severity of the insult, some of the brain cells will rapidly transition to apoptosis and necrosis, while other injured cells and organelles may undergo a long lasting recovery process."

[1] O. Farkas та співавтори *(2006): "Using lactate dehydrogenase (LDH) release or highmolecular-weight tracer uptake to evaluate membrane damage in various TBI models, our laboratory and others have established that membrane disruption can occur at the moment of injury, suggesting that the traumatic event evokes direct mechanical poration of the neuronal cell membrane (Pettus et al., 1994; LaPlaca et al., 1997; Geddes and Cargill, 2001; Geddes et al., 2003; Prado and LaPlaca, 2004; Prado et al., 2004; Singleton and Povlishock, 2004). In these studies, it was suggested that the altered neuronal membrane permeability generated ionic disturbances to precipitate cell death. This premise, however, was neither directly addressed nor followed comprehensively via multiple endpoints (LaPlaca et al., 1997; Geddes et al., 2003; Prado et al., 2004). The current study significantly extends previous observations, demonstrating that membrane perturbation persists for, at least, several hours after injury in many injured neurons. Significance is also attached to the LM observation that these neurons revealed morphological features consistent with irreversible damage, including cellular distortion, vacuolization, and pyknotic nuclei."*

[2] M. C. LaPlaca та співавтори *(2019)*: "*This membrane damage, or mechanoporation, allows non-specific flux of ions and other molecules across the plasma membrane, and may ultimately lead to cell death. The relationships among tissue stress and strain, membrane...*".

[3] Такі переміщення називають зсувами, а сили, завдяки котрим здійснюються зсуви, — *"shearing forces"*; *J. Tehse, C. Taghibiglou*, 2019, з посиланням на: *A. A. Sabet та співавт., 2008; J. A. Staal та співавт., 2010. J. Tehse, C. Taghibiglou (2019): "The different densities of materials present within the brain are the source of these forces, as they are displaced differently from each other during a TBI incident (Taber et al., 2006)."*

[4] Наприклад, вторинно, під дією кальпаїну *(D. K. Cullen та співавт., 2011)*, що до цього часу дискутується *(J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019)*. M. C. LaPlaca та співавтори *(2019): "Given the largely similar patterns of mechanoporation in the brain using three different markers in two different injury models, we suggest that mechanically induced membrane defects include pores in the nanometer range, based on equivalent Stokes' radii of the markers used in this study. At the nanoscale the threshold for nonspecific pore initiation in lipid bilayers was predicted using molecular dynamics simulation where initial pore formation occurred at a range of strains (0.12–0.41) with a critical size (1 nm) defect formed consistently above 0.70 strain (Murphy et al. 2016). This implies that small pores are not stable and that significant molecular level strains are necessary for membrane breach, possibly partially explaining why mechanoporation was not observed in 3D cell culture undergoing compression and estimated to have axial shear strain and compressive axial strain less than 0.20 (Bar-Kochba et al. 2016). It is also not known what the threshold for membrane damage in terms of bulk strain and strain rate. In our in vitro model of stretch we observed nearly the same level of mechanoporation for 50 % and 75 %, suggesting that a threshold was reached before 50 %. It will be important in future studies to directly compare a large range of strain and strain rate and compare acute response as well as attempt to estimate local strains."*

[5] *N-metyl-D-aspartat*.

[6] Син.: GRIN2B — *glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 2B*.

послідовності Ser-1323[1], який може фосфорилюватися протеїнкіназою C *(Ibid.[2])*. Однак, що вкрай важливо, реалізація механоцептивних властивостей за участю субодиниці GluN2B істотно залежить від наявності глутамату, отже, розтяг[3] мембрани лише модулює глутаматзалежну проникність усього каналу *(Ibid.)*. І попри це, згідно з уже цитованими вище даними M. M. Maneshi та співавторів *(2017)*, індукція кальцієвої проникності NMDA-каналів астроцитів на тлі гідродинамічного розтягу частини клітини стресом зсуву *in vitro* відбувається за відсутності глутамату у середовищі, причому це стосується не лише у GluN2B-вмісних NMDA-каналів, а й більшою мірою GluN2A-вмісних. Цікаво, що саме функція GluN2B-вмісних, але не GluN2A-вмісних NMDA-рецепторів важлива для активації кальпаїну *(J. Tehse, C. Taghibiglou, 2019[4])*. Крім того, уже відомий з досліджень стресу зсуву ендотеліоцитів фактор транскрипції SREBP1[5] може у залежний від кальцій-кальпаїнової трансдукції спосіб сприяти загибелі нейронів *(Ibid.)*.

Yu. A. Nikolaev та співавтори *(2015)* виявили, що активовані розтягом мембрани у зоні присмоктування *patch*-піпетки катіонні канали є важливим фактором модуляції[6] пірамідних нейронів нової кори та гіпокампа[7] миші[8]. Які саме канали відповідальні за вказані ефекти — TREK[9], TMC[10], Piezo чи TRPV[11] — невідомо. Автори вважають, що отримані ними результати певною мірою пояснюють вибіркову чутливість до механічного ураження пірамідних нейронів гіпокампа і натякають на меншу уразливість до механічної травми нейронів Пуркіньє і блакитного місця.

І на завершення — A. Przekwas та співавтори *(2018)* значну роль у патогенезі легкого ураження мозку на тлі вибухової травми[12] відводять патології синаптичного апарату мозку, припускаючи складні її молекулярні механізми.

Чомусь нам здається, що наведені у цьому пункті фрагментарні дані є лише верхівкою айсберга механобіології мозку. Далі ми спробуємо зануритись до підводної частини плавучої льодової гори невідомого нам виміру уявлень про мозок. І зробимо це звичайними приладами мореплавців — ехолокацією. Хоча, і не тільки.

над- і підзвук

Ще один пласт даних, котрий доводить наявність значущих механоцептивних властивостей у клітин головного мозку, сформовано дослідженнями неінвазивного низькоінтенсивного[13] фокусованого регіонарного ультразвукового впливу на функцію мозку[14]. Існує консенсусна думка[15], згідно з якою обґрунтування і вжиток ультразвуку як методу деструкції речовини мозку вперше запропоновано J. G. Lynn та співавторами

[1] *Ser* — серин.

[2] Із посиланням на: P. Singh та співавт., 2012.

[3] *"Stretch."*

[4] З посиланням на: M. N. DeRidder та співавт., 2006.

[5] *Sterol regulatory element-binding protein 1*; у контексті Rho-ROCK-LIMK-cofilin-шляху трансдукції опосередковує впливи інтегринів на генетичну експресію.

[6] *"Powerful modulators of spike output."*

[7] Але не нейрони блакитного місця і не клітини Пуркіньє.

[8] Вік — 7–12 діб, обох статей, прижиттєві зрізи мозку.

[9] Син.: *potassium two pore domain channel subfamily K*.

[10] Ймовірно, ідеться про *transmembrane channel-like protein*.

[11] *Transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype*.

[12] *https://en.wikipedia.org/wiki/Blast_injury.*

[13] Інтенсивність такого впливу акустичними хвилями, на відміну від ультразвукової деструкції, виключає можливість прямого ураження речовини мозку. *F. Munoz* та співавтори *(2018): "[Focused ultrasound] can be applied to the brain of awake subjects transcranially without any evidence of pain, discomfort or distress (Downs et al., 2015a). ... Ultrasound can be characterized by the level of acoustic exposure. The field has defined two terms related to safety: thermal index (TI) and mechanical index (MI). TI is the ratio of the power used to that required to raise the temperature by 1 °C. MI denotes the peak rarefactional pressure normalized by the square root of the center frequency and is a measure of non-thermal effects such as cavitation. The average intensity is defined as the total power delivered divided by beam area (W/cm²). Spatially averaged intensity can be indicated by Isppa (W/cm², spatial peak pulse-average intensity) while temporally averaged intensity, Ispta (spatial peak, timeaveraged intensity (W/cm²)), indicates the rate of energy deposition in the tissue (Sprawls, 1987; Szabo 2004)."*

[14] Оглянуто у: H. Baek та співавт., 2017; P. Bowary та співавт., з посиланням на W. Legon та співавт, 2018; F. Munoz та співавт., 2018. Yu. A. Nikolaev та співавторів *(2015): "... low intensity transcranial focused ultrasound has recently been used to non-invasively stimulate neocortical neural circuits within living animals and has therapeutic potential (Tufail et al., 2010). Together these results indicate that the brain is a mechanosensitive organ capable of transducing different mechanical forces into a variety of responses (Tyler, 2012)."*

[15] H. Baek та співавт., 2017, F. Munoz та співавт., 2018, P. Bowary та співавт., 2018.

(1942)[1], J. G. Lynn і T. J. Putnam *(1944)*[2], узагальнено E. J. Fry та співавторами *(1955)*[3], тоді як використання ультразвуку для модуляції функції тих чи інших ділянок мозку — E. J. Fry та співавторами *(1958)*[4].

Ультразвуковими вважають акустичні поздовжні коливання середовища з частотою понад 20 кГц, типова частота в діагностичних апаратах — 2–29 МГц[5], за іншими даними — 0,5–15 МГц[6], у схожому діапазоні частот досягають модулюючих впливів на мозок[7]. Виокремлюють ультразвукові впливи високої[8] і низької[9] інтенсивності *(D. P. Darrow, 2018);* фізика поширення ультразвукових коливань у неоднорідному середовищі мозку, перенесення ними коливної енергії — складні і далекі до повного розуміння *(Ibid.)*.

Численними дослідженнями на експериментальних тваринах і на добровольцях виявлено вплив фокусованої ультразвукової стимуляції різноманітних ділянок мозку на їхню функцію, зокрема соматосенсорної кори, елементів зорового аналізатора, префронтальних і скроневих відділів кори[10]. На даний час вивчають можливість позитивного впливу методу на перебіг больових синдромів, афективних розладів, епілепсії[11], наслідків тяжкої черепно-мозкової травми[12]. Попри це, все ще гіпотетичними слід вважати твердження стосовно лікувальних ефектів методу при рухових і психічних порушеннях, а також при розладах харчової поведінки чи артеріальній гіпертензії, у патогенезі котрих значну роль відіграють певні мозкові структури[13]. Ймовірно, важливе значення має часове упорядкування стимуляції як у мікро-, так і у макродіапазоні[14]; оглядачі доволі обережно стверджують відсутність руйнівних впливів методу на речовину мозку[15].

У якості основних механізмів нейромодулюючого впливу фокусованого ультразвуку розглядають локальне нагрівання тканини і пригнічення синаптичної передачі[16], зміну проникності механоцептивних йонних каналів[17], зміни проникності гематоенцефалічного бар'єра, у тому числі завдяки акустичній кавітації[18] у гідрофобному просторі поміж шарами клітинних біліпідних мембран, котра обумовлює активацію розташованих поряд механоцептивних каналів і/або інші зміни проникності[19]. Можливість

---

[1] Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. J General Physiology. 1942; 26(2):179–193.

[2] Lynn JG, Putnam TJ. Histology of cerebral lesions produced by focused ultrasound. Am J Pathol 1944;20(3):637–49.

[3] Fry EJ, et al. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. Science 1955;122(3168):517–8.

[4] Fry FJ, Ades HW, Fry WJ. Production of Reversible Changes in the Central Nervous System by Ultrasound. Science. 1958; 127:83–84.

[5] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Ультразвуковое_исследование#Физические_основы (01.08.2020 р.)*

[6] D. P. Darrow, 2018.

[7] У різних часових режимах використовують: R. F. Dallapiazza та співавтори *(2018)* — 1.14 МГц, H. Ahnine та співавтори *(2018; Ahnine H, Constans C, Wattiez N, Tanter M, Aubry J-F, Pouget P. 2018. Long-Lasting modulation of visuomotor activity by repetitive focused ultrasound stimulation of frontal CortexInternational society for therapeutic ultrasound. Presented at the the 18th International Symposium on Therapeutic Ultrasound)* — 0,35 МГц, L. Verhagen та співавтори (2019) — 0,25 МГц, S. Hameroff, та співавтори *(2013)* — 8 МГц, J. Kubanek та співавтори *(2016, 2018)* — 10 МГц, Z. Lin та співавтори *(2019)* — 27.38 МГц.

[8] Ультразвукова деструкція.

[9] Ультразвукова стимуляція.

[10] Оглянуто у: H. Baek та співавт., 2017; P. Bowary та співавт., 2018, з посиланням на: W. Legon та співавт., 2018; F. Munoz та співавт., 2018; L. Verhagen та співавт., 2019.

[11] Оглянуто у: H. Baek та співавт., 2017; P. Bowary та співавт., 2018.

[12] Випадок позитивного впливу на рівень свідомості і поведінкову активність пацієнта після тяжкої черепно-мозкової травми при фокусованій стимуляції таламічних ділянок *(low intensity focused ultrasound pulsation — LIFUP; H. Baek та співавт., 2017, з посиланням на: M. M. Monti та співавт., 2016)*.

[13] D. P. Darrow *(2018)*: "*While a few early studies have reported meaningful progress towards the use of ultrasound for disease models of pain and epilepsy, the application of ultrasonic neuromodulation to treat other diseases of the nervous system, including movement disorders, psychiatric disorders, and even disorders indirectly regulated by neural mechanisms, such as obesity or hypertension, remains hopeful but speculative [77, 111].*"

[14] H. Baek та співавт., 2017, F. Munoz та співавт., 2018, P. Bowary та співавт., 2018.

[15] Див., наприклад, дані L. Verhagen та співавт., 2019, де відсутність руйнівного впливу верифікували на світлооптичному рівні за допомогою забарвлення за Нісслем.

[16] Однак за реальних умов розрахункове збільшення температури речовини мозку складає менше 0.1 °C.

[17] Під дією локальних механічних пертурбацій речовини мозку у межах акустичного коливання.

[18] Формування у зонах різкого зниження тиску рідини зон порушення цілісності рідини *(розриву потоку),* заповнених газом, зазвичай розчиненим у рідині, парою чи їх сумішшю, які набувають бульбашкоподібної форми; вміст бульбашок може при різких наступних стисканнях нагріватися до високих температур, набувати хімічно радикальної форми, що і є основним уражуючим фактором кавітації *(https://en.wikipedia.org/wiki/Cavitation; https://en.wikipedia.org/wiki/Cavitation#Biomedical).* Щодо долі кавітаційних бульбашок — ймовірно, вони у зоні високого тиску захлопуються, створюючи кавітаційний шум *(https://uk.wikipedia.org/wiki/Кавітація; H. Baek та співавт., 2017)*.

[19] Остання гіпотеза, ймовірно, найменш аргументована емпіричними спостереженнями; H. Baek та співавт., 2017.

модулювання ультразвуком[1] проникності механоцептивних калієвих[2] і натрієвих[3] каналів, експресованих у модифікованих ооцитах жаби[4], продемонстрували J. Kubanek та співавтори *(2016)*. На нематодах[5] вони виявили залежний від йонного каналу MEC-4[6] вплив ультразвуку аналогічної частоти на поведінкову активність *(J. Kubanek та співавт., 2018)*. З'ясовано також, що ультразвук[7] модулює калієву проникність пірамідних нейронів поля CA1 гіпокампа щура[8] *(Z. Lin та співавт., 2019)*.

Загалом, очевидно, що механізми впливу ультразвукової стимуляції повинні відрізнятися від механізмів транскраніальної електро- чи магнітної стимуляції; переваги методу вбачають у можливості точнішого фокусування, у тому числі й у ділянках мозку будь-якої глибини *(D. P. Darrow, 2018)*.

Акустичні коливання в інфразвуковому діапазоні теж чинять вплив на мозок. Ось, наприклад, віброакустичний розлад[9], що виникає внаслідок тривалої дії на організм високоамплітудних низькочастотних звукових чи інфразвукових коливань[10], включає ураження щонайменше нервової і серцево-судинної систем[11] *(оглянуто M. Shi та співавт., 2013);* основою розвитку його неврологічної ланки вважають викликане акустичними коливаннями проникнення йонів кальцію у клітини мозку і їх ушкодження *(Ibid.)*. Зокрема, у гліоцитів гіпокампа щура на тлі експозиції до інтенсивного інфразвуку *in vitro* збільшується проникність[12] преферентно експресованого катіонного каналу TRPV4[13], внаслідок чого зростає цитоплазматична концентрація йонів Ca^{2+}, відбувається кальмодулін- і PKC-залежна[14] активація NF-κB[15], продукція IL-1β[16] й TNF-α[17] — факторів, котрі, ймовірно, відіграють ключову роль у реалізації тригерованої глією апоптотичної загибелі нейронів гіпокампа[18] *(Ibid.)*. Скоріш за все, серед активованих гліоцитів гіпокампа є й так звані A1-астроцити, активність котрих пригнічується FGF2/FGFR1-трансдукційним каскадом[19] *(див. дані Y. J. Shi та співавт., 2018)* і для котрих підозрюють нейронотоксичний вплив на тлі ушкоджуючої дії інфразвуку *(L. H. Zou та співавт., 2019)*. Інфразвуковий вплив, окрім іншого, активує і мікроглію, котра здатна продукувати широкий спектр прозапальних цитокінів, зокрема IL-1β, IL-6, IL-18, TNF-α, тоді як IL-1α, TNF і C1q[20] мікрогліального походження можуть обумовлювати активність A1-астроцитів, котрі, у свою чергу, чинять нейронотоксичний ефект *(оглянуто L. H. Zou та співавт., 2019)*.

Через призму цих даних уймовірнюється існування прямого механоцептивного впливу на мозок різноманітних звукових стимулів, у тому числі мовних і музичних. Іншими словами, окрім відомих ме-

---

[1] Частота — 10 МГц.

[2] Члени сімейства K2P *(https://en.wikipedia.org/wiki/Two-pore-domain_potassium_channel):* TREK-1 *(hK2P2.1, KCNK2; TWIK-related K^+ channel), TREK-2 (hK2P10.1, KCNK10)* і TRAAK *(hK2P4.1, KCNK4; TWIK-related arachidonic acid-stimulated (TWIK — tandem pore domains in weak rectifying K^+ channel)*.

[3] $Na_V1.5$ *(SCN5A)*.

[4] *Xenopus*.

[5] *Caenorhabditis elegans*.

[6] Член сімейства йонних каналів DEG/ENaC/ASIC; ймовірне походження абревіатури: "*mechanosensitive channel*", або "*mechanosensitive ion channel*" *(див. https://en.wikipedia.org/wiki/Mechanosensitive_channels)*.

[7] Частота — 27.38 МГц, тривалість впливу — 30 с.

[8] Прижиттєві коронарні зрізи, вік тварин — 13–15 діб після народження; у межах відтвореного експериментального протоколу ультразвуковий вплив на 13 % збільшує проникність зазначених каналів, зменшуючи мембранний потенціал спокою з –64.67 ± 1.10 мВ до –67.51 ± 1.35 мВ і змінюючи характеристики ПД.

[9] Англ. — *vibroacoustic disease*; "*Vibroacoustic disease, a progressive and systemic disease, mainly involving the central nervous system, is caused by excessive exposure to low-frequency but highintensity noise generated by various heavy transportations and machineries. Infrasound is a type of low-frequency noise.*" *(https://en.wikipedia.org/wiki/Vibroacoustic_disease)*.

[10] Частота нижче 100 Гц, амплітуда — вище 110 децибел; джерела — транспорт, виробництво тощо.

[11] Для клінічної картини розладу характерні нападоподібні запаморочення *("dizziness, severe vertigo")* й деякі інші симптоми, рання маніфестація епілептичного процесу, виражене потовщення стінки серця й наявність аритмій *(оглянуто M. Shi та співавт., 2013)*.

[12] У тому числі для йонів Ca^{2+}.

[13] *Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4*.

[14] PKC — *protein kinase, type C*, син.: *Ca^{2+}/phospholipid-dendent protein kinase.*

[15] *Nuclear factor* κB.

[16] *Interleukin 1β*.

[17] *Tumor necrosis factor α*.

[18] Особливо поля CA1. Стосовно останнього слід зазначити, що інтенсивна інфразвукова стимуляція, якщо вона потрапляє у спектр звукового сприйняття щура, може викликати стрес; засобу виокремлення прямої дії інфразвуку від опосередкованої стресом, ймовірно, на даний час не існує.

[19] FGF — *fibroblast growth factor*, FGFR — *fibroblast growth factor receptor*.

[20] *Complement component 1q*.

режевих механізмів сприйняття, забезпечуваних слуховим і соматосенсорним аналізатором, можлива пряма дія звукових стимулів на нейронні мережі мозку. І ще: можливо, що забезпечуваний одногерцовим ритмом серцевих скорочень пульсовий механічний вплив на нейронні мережі мозку є тим фактором, котрий передумовлює специфічні для преферентного сприйняття характеристики ритмічних звукових та інших стимулів, як і їхньої продукції руховою системою. На цьому може ґрунтуватися коло оптимального ритмобуття людини, якимись механізмами узгодженого з іншими природними ритмами, що визначаються фізичними властивостями елементів довкілля — води[1], суші, повітря, астрономічних тіл[2] тощо. І ми ще дуже мало знаємо про це.

які вони на дотик

Про це мовчить класична нейробіологія, однак ряд відомих електрофізіологічних процесів мають механічні кореляти (*оглянуто W. J. Tyler, 2012*[3]). Ось вони: проходження ПД по аксону супроводжується синхронною і синтопічною деформацією аксолеми[4]; зміна трансмембранного потенціалу клітини супроводжується її просторовою деформацією[5]; передача збудження пресинаптичною терміналлю щонайменше внаслідок входження у неї йонів натрію і кальцію супроводжується механічною деформацією *(G. H. Kim та співавт., 2007)*, а для дендритних шипиків описано посіпування[6] й інші швидкі зміни форми на тлі отримання ними збудження від пресинаптичної терміналі[7], що зумовлено, окрім іншого, зв'язністю пре- і постсинаптичних мембран різноманітними адгезинами[8] *(оглянуто W. Hu та співавт., 2015);* більш того, виявлено механічні взаємовпливи поміж сусідніми дендритними шипиками *(оглянуто W. J. Tyler, 2012)*. Фактично усі макромолекулярні компоненти синапса — актиновий цитоскелет з безліччю регуляторів, тубулярний апарат аксонального і дендритного транспорту, нейрофіламенти постсинаптичного ущільнення, внутрішньосинаптичні адгезини[9], а також риштувальні білки[10], механочутливі йонні канали, макромолекулярні компоненти міжклітинного матриксу — усі вони відіграють важливу роль у розповсюдженні механічних впливів поміж елементами синапсу і, не менш імовірно, між іншими складниками речовини мозку *(D. Kilinc, 2018)*.

Міжклітинний простір мозку містить велику кількість глікозаміногліканів, включаючи гіалуронову кислоту, протеоглікани та глікопротеїни *(оглянуто J. M. Barnes та співавт., 2017)*. Цим він суттєво відрізняється від аналогічних ділянок інших м'яких органів, структурованих в основному фіброзними білками, наприклад, колагенами, а також елементами базальних мембран. Як наслідок, речовина мозку володіє відносно високою просторовою стійкістю на тлі доволі низької пружності[11]. На думку W. J. Tyler *(2012)*[12], мозок є в'язко-пруж-

---

[1] Приміром, розміри та геометрія природних водойм, особливості циркуляції повітряних мас тощо обумовлюють звичні характеристики звукової ритміки прибережного середовища.

[2] Йдеться щонайменше про добову і річну ритміку, зумовлювану взаємодією Сонця й руху відносно нього Землі.

[3] З посиланням на: D. K. Hill, 1950; I. Tasaki та співавт., 1989.

[4] "*Volumetric changes*"; актуальні огляди проблеми — T. Ling та співавт., 2018, Y. Yang та співавт., 2018 a. T. Ling та співавторами *(2018)* наведено методологію і результати новітньої оптичної ідентифікації електромеханічних змін мембрани та її форми на генетично модифікованих клітинах лінії HEK-293 з експресією потенціалзалежних натрієвих *($Na_v1.3$)* і калієвих *($K_{ir}2.1$)* каналів, котрі *(клітини)* у відповідних культуральних умовах володіють спонтанною спайковою активністю. Реєстрацію коливань мембрани під час проходження ПД здійснено і для дисоційованих кортикальних нейронів зрілого щура *(S. Batabyal та співавт., 2017)*. Масштаб коливань мембрани серед існуючих літературних даних — 0,2–10 нм; найімовірніше, переміщення мембрани відбуваються перепендикулярно її площині *(S. Batabyal та співавт., 2017; Y. Yang та співавт., 2018 a; C. Fillafer та співавт., 2018)*. Можливі механізми — кальцій-опосередковані деформації *(натяк на кальційзалежну трансляцію йонної проникності мембрани на стан цитоскелета),* зміни примембранних концентрацій речовин і осмотичного тиску у зв'язку з наявністю ПД-залежних струмів, а також обумовлені термодинамічними чинниками локальні зміни поверхневого натягу ліпідних шарів мембрани та її жорсткості згинання *(C. Fillafer та співавт., 2018)*. Такі деформації можуть супроводжуватися вивільненням нейромодуляторів і впливом на оточення *(R. D. Fields, 2012)*.

[5] Описано для клітинної лінії HEK293T; Y. Yang та співавт., 2019.

[6] *"Twitch";* F. Crick, 1982; A. Tashiro та співавт., 2000; E. Korkotian, M. Segal, 2001.

[7] E. N. Star та співавт., 2002; N. Koganezawa та співавт., 2017; A. Konietzny та співавт., 2017.

[8] W. J. Tyler *(2012): "These and other observations suggest that mechanical signals can be functionally transmitted in the brain from one synaptic compartment to the other through mechanisms mediated by interactions between the cytoskeleton and cell adhesion molecules (Fig. 3a). ... Mechanobiological studies in neuroscience should aim to determine to what degree anterograde and retrograde mechanical signalling at synapses participates in development, information transfer and plasticity."*

[9] Молекули клітинної адгезії — інтегрини, кадгерини й інші.

[10] Англ. — *scaffold proteins*.

[11] J. M. Barnes та співавт., 2017, з посиланням на K. Franze та співавт., 2013.

[12] З посиланням на ряд першоджерел.

ним об'єктом[1], передусім завдяки наповненості значною кількістю мембранних складників, а його речовина — одна з найм'якших у людському тілі *(Ibid.)*. Попри відомі механобіологічні відмінності білої і сірої речовин головного мозку[2], механічні особливості різних його ділянок[3], в тому числі у віковому вимірі[4], точна мапа пружності, жорсткості чи еластичності речовини мозку — надбання мрій; на даний час вона створена, напевне, лише для зрізів гіпокампа дорослої миші *(N. Antonovaite та співавт., 2018)*.

Найбільш значимою є навколонейронна макромолекулярна мережа[5] *(оглянуто J. M. Barnes та співавт., 2017)*: довгі ланцюги гіалуронової кислоти перпендикулярно фіксовані до цитолеми нейрона у місцях локалізації гіалуронансинтаз[6], формують остов мережі, зшиваються лектиканом і тенасцином-R. Значимі дослідження механотрансдукційних властивостей цього середовища, заповненого також пульсуючими судинами, до цього часу не здійснювались, отже, реальну вагу механокомунікації у межах нейрогліоваскулярного трикутника ще належить з'ясувати.

M. Velasco-Estevez та співавтори *(2018)*, посилаючись на M. L. Previtera та співавторів *(2010)* і цитовану нами вище роботу N. R. Blumenthal та співавторів *(2014)*, вважають, що нейрони та гліоцити є високочутливими до механічних впливів клітинами, виявляють, приміром, жорсткість[7] підкладкового субстрату через активувальні розтягом[8] трансмембранні йонні канали[9] і залежно від цього коригують поведінку *in vitro*[10] й *in vivo*[11]. М'якість та інші механічні властивості речовини мозку[12] є важливим фактором нейрогенного диференціювання клітин — похідних НСК *(M. M. Pathak та співавт., 2014; N. R. Blumenthal та співавт., 2015)*; ймовірно, загалом гліальні клітини м'якші, ніж нейрони[13]. Механобіологічні властивості тканинного околу клітин є значимим фактором нейроонтогенезу і нейроонкогенезу[14]; схоже на те, що мапа розподілу еластичності, в'язкості та пружності незрілого мозку, будучи похідним нейроонтогенетичного процесу, є ще одним, не менш важливим фактором його просторового упорядкування, що неймовірно ускладнює і без цього непросту картину розвитку мозку.

Немає потреби пояснювати, що просторовий серпанок механічних властивостей мозку набуває істотного значення лише за умови убіквітарного представництва молекулярного апарату механоцепції. Що, напевне, саме так і є. Згідно з узагальненими даними[15], йонні канали нейронів і рцепторних клітин, котрі можуть змінювати проникність під дією механічних впливів на цитолему, включають такі види: калієві канали — Shaker[16], TRAAK[17], TREK1[18], HCN2[19] і BK[20]; натрієві канали — $Na_V1.2$[21], $Na_V1.5$, члени суперсімейства ENaC/

---

[1] В оригіналі — "*viscoelastic material*."

[2] Див., наприклад, S. Budday та співавт., 2015.

[3] Кори великого мозку, гіпокампа, мозочка, довгастого мозку, мосту, таламуса, біла речовина півкуль великого мозку, мозолистого тіла — J. D. Finan та співавт., 2017; D. B. MacMan*us* та співавт., 2017.

[4] D. B. MacManus та співавт., 2017.

[5] "*Perineuronal net*."

[6] *Hyaluronan synthase* — HAS1, HAS2 і HAS3.

[7] "*Stiffness*."

[8] "*Stretch activated*."

[9] M. Velasco-Estevez та співавт., 2018, з посиланням на: C. D. Cox та співавт., 2016; N. Bavi та співавт., 2017.

[10] Так званий *"дуротаксис"* мікрогліоцитів — M. Velasco-Estevez та співавт., 2018, з посиланням на: L. Bollmann та співавт., 2015; для астроцитів — P. Moshayedi та співавт., 2010.

[11] *M. Velasco-Estevez* та співавт., 2018, з посиланням на: *P. Moshayedi* та співавт., 2014.

[12] Наприклад, дрібна шорсткість *(nanoroughness)* оточення *(передусім, астроцитів)*, що сприймається нейронами завдяки катіонним каналам *(у тому числі — Piezo-1, TRPC1 і TRPC6)*, є важливим фактором взаємодії з астроглією, а також пронейрональної диференціації нащадків теленцефалічних НСК і дозрівання гіпокампальних нейронів; високоймовірно, що особливості цієї дрібної шорсткості оточення змінюються при хворобі Альцгеймера *(N. R. Blumenthal та співавт., 2015)*.

[13] M. Velasco-Estevez та співавт., 2018, з посиланням на: Y. B. Lu та співавт., 2006.

[14] Оглянуто у: A. I. M. Athamneh, D. M. Suter, 2015; A. Goriely та співавт., 2015; J. M. Barnes та співавт., 2017; K. R. Long, W. B. Huttner, 2019; а також: D. E. Koser та співавт., 2016; N. Antonovaite та співавт., 2018; G. Seano та співавт., 2019; A. J. Thompson та співавт., 2019.

[15] F. Sachs, C. Morris, 1998; B. Martinac, 2004; W. J. Tyler, 2012; Y. Guand, C. Gu, 2014; S. S. Ranade та співавт., 2015.

[16] K_V1.

[17] TWIK-related arachidonic acid-stimulated *(TWIK — tandem pore domains in weak rectifying K^+-channel)* або $K_{2P}4.1$, two-pore domain potassium channel 4.1. Інтенсивна експресія у центральній нервовій системі — корі великого мозку, гіпокампі, мозочкові, стовбурі і спинному мозку *(R. Reyes та співавт., 1999)*.

[18] *TWIK-related K^+-channel (TWIK — tandem pore domains in weak rectifying K^+-channel)*, $K_{2P}2.1$, *two-pore domain potassium channel 2.1*.

[19] *Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel*.

[20] *Big potassium channel*; Ca^{2+}-активуючий K^+-канал.

[21] Оглянуто J. K. Mueller і W. J. Tyler *(2014)*.

DEG[1]; кальцієві канали L-типу, N-типу і T-типу; змішані катіонні канали — NMDA-рецептори, TRP-канали[2], ATI TREK1[3], Piezo-1, connexin, TMC1 і TMC2; хлорні канали — CFTR[4]; механоцептивні канали волоскових клітин внутрішнього вуха — преферентно кальцій/калій-проникний[5] канальний комплекс MET[6], котрий включає TMC 1/2[7], TMHS[8], TMIE[9], а також Piezo-2[10]. Механізми активації таких каналів під дією фізичних чинників з'ясовуються; приміром, для TRAAK і TREK1 ретрансляція змін фізичного стану цитолеми на домени канального комплексу пряма *(S. G. Brohawn та співавт., 2014)*.

Чи не найінтенсивніше досліджуваними і архітектурно найцікавішими є механоцептивні канали еукаріотів з характерною назвою Piezo — дуже великі[11] й своєрідні у генетичному плані[12] трансмембранні комплекси. У ссавців та інших хребетних описано два представники сімейства — Piezo-1 і Piezo-2, котрі мають ряд ортологів у нижчих організмів[13], ступінь схожості нуклеотидної послідовності між генами обох протеїнів — 47 %[14]. Piezo-1 — білок, що володіє чи не найбільшою серед відомих кількістю трансмембранних доменів — 24–40[15], формує механочутливий канальний гомотетрамерний[16] суперкомплекс, вагою 1.2 млн Да *(B. Coste та співавт., 2012)*, проникний для катіонів[17], з дуже широким спектром тканинної експресії. Piezo-1 найінтенсивніше експресується клітинами шкіри, сечового міхура, нирок, легень, ендотеліоцитами, еритроцитами[18], клітинами періодонта; Piezo-2 — у чутливих гангліях трійчастого і спинномозкових нервів, клітинами Меркеля чутливих органів шкіри, клітинами легень і сечового міхура *(S. N. Bagriantsev та співавт., 2014)*. Для генів piezo описано ряд ізоформ мРНК, трансляційна доля яких незрозуміла *(Ibid.)*. Патерни експресії обох протеїнів свідчать про функціональну значимість, котра охоплює клітинні сенсорно-регуляторні функції й системну нейрон-опосередковану чутливість. Спектр процесів, котрі регулюються Piezo, включає сприйняття дотику, ноцицепцію, пропріоцепцію, стрес зсуву в еритроцитах[19] та ендотеліоцитах, регуляцію сечовипускання, ремоделювання кістки під дією механічних факторів, регуляцію об'єму[20] клітини, міграцію й диференціацію клітин[21] *(оглянуто J. Geng та співавт., 2017)*. Механізми трансформації дії рідинного по-

---

[1] *Epithelial Na^+-channel/degenerine*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Epithelial_sodium_channel; https://en.wikipedia.org/wiki/Mechanosensitive_channels; S. Coscoya, P. Barbry, 2004; S. Sheng та співавт., 2005.* У тому числі канали сімейства *ASIC — acid-sensing ion channel.*

[2] TRPA1, TRPC1, TRPC6, TRPV1, TRPV4, TRPM3, TRPM4, TRPM7, TRPN, TRPP2.

[3] Δ1-56 K_{2p}2.1.

[4] *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel*.

[5] *https://en.wikipedia.org/wiki/Hair_cell.*

[6] *Mechanoelectrical transduction channel*.

[7] *Transmembrane channel-like protein 1 and 2*.

[8] *Tetraspan membrane protein in hair cell stereocilia*.

[9] *Transmembrane inner ear*.

[10] X. Qiu, U. Müller, *(2018)*.

[11] Людський Piezo-1 — 2521, Piezo-2 — 2752 амінокислот *(J. Wu та співавт., 2017)*.

[12] "*Across species, Piezos ... strikingly, no homology to other known proteins [1].*" *(J. Wu та співавт., 2017). https://en.wikipedia.org/wiki/PIEZO1: "... they have no similarity to any other protein and contain no known protein domains."; https://en.wikipedia.org/wiki/PIEZO2.*

[13] В тому числі у рослин, найпростіших і безхребетних, за винятком патогенних найпростіших; консервативна послідовність — PFEW-домен; усі захворювання, пов'язані з *piezo*, спричиняються мутаціями у цьому домені *(S. N. Bagriantsev та співавт., 2014), котрих для Piezo-1 описано більше 25, для Piezo-2 — більше 12 (J. Wu та співавт., 2017)*.

[14] *https://en.wikipedia.org/wiki/PIEZO1.*

[15] Більше 14 — J. Wu та співавт., 2017; 26–40 — J. Geng та співавт., 2017.

[16] Чи гомотримерний пропелероподібний трилопатевий комплекс — Piezo-1 миші; J. Geng та співавт., 2017.

[17] Електрична провідність одного каналу Piezo-1 миші — ~29 пСм, Piezo-2 — ~24 пСм; "*In the presence of a constant stimulus, Piezo-mediated currents decay on a millisecond timescale due to a poorly understood mechanism, likely including channel inactivation (see Glossary), that is subject to genetic and physiological modulation (Box 1 and Figure 1).*" *(J. Wu та співавт., 2017)*.

[18] "*Piezo1 is an excellent candidate for the unidentified stretch-induced cation pathway in the erythrocyte that plays critical roles in erythrocyte aging, malaria invasion, and circulatory shear stress. It has also been suggested that Piezo1 may act as an osmoreceptor in erythrocytes and other cells. Volume sensing, a poorly understand process in vertebrate cells, has been linked to stretch-activated currents induced by changes in cell volume (44). As soon as the Piezo proteins were identified, they were candidates for cellular osmosensors (45). These results are intriguing, suggesting that Piezo1 not only may participate in volume regulation but also may have a role in maintaining the structural integrity of the red cell.*" *(S. N. Bagriantsev та співавт., 2014)*.

[19] Інших клітинах крові — ?

[20] Ця функція є особливо важливою для рецепції стану водного балансу гіпоталамусом, осмосенсорні вазопресинергічні нейрони якого *(nc. supraopticus і nc. paraventricularis),* ймовірно, експресують інші види механоцептивних каналів, можливо, TRPV *(щонайменше TRPV1 і TRPV4)* і TRPC *(щонайменше TRPC5 і TRPC6; R. Jiao та співавт., 2017; F. C. Shenton, S. Pyner, 2018)*.

[21] Приміром, нейрогенні прогенітори кори фетального мозку людини *(лінії SC23 і SC27)* експресують Piezo-1, чим обумовлюється залежна від жорсткості субстрату детермінація і диференціація клітин: вимкнення експресії чи активності Piezo-1 супроводжується пригніченням нейрогенезу і потенціацією астрогенезу; в умовах жорсткішого субстрату культивування потенціюється диференціація по нейронному шляху *("We*

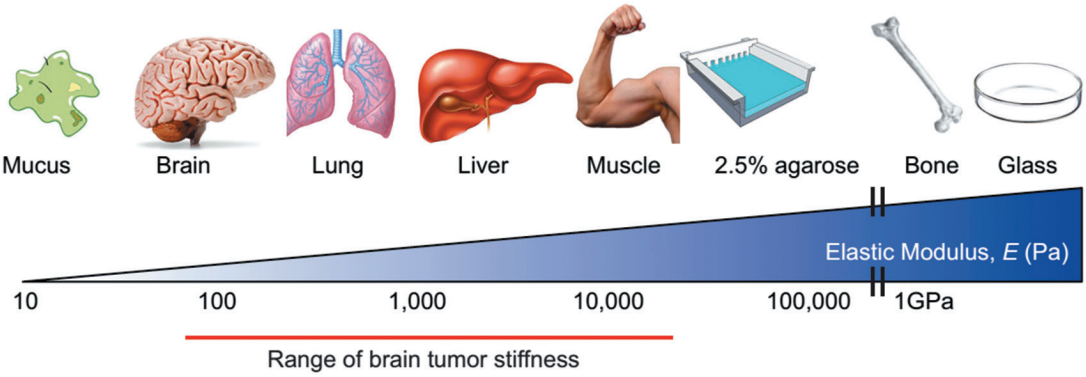


Рис. 221. Мозок ледь крутіший за драглі. Величина модуля пружності Юнга[1] у різних органах і речовинах. J. M. Barnes та співавтори *(2017)*

[1] Модуль пружності першого роду, характеризує спротив тіла деформації, розмірність — Н/м^2, або Па; *https://uk.wikipedia.org/wiki/Модуль_Юнга.*

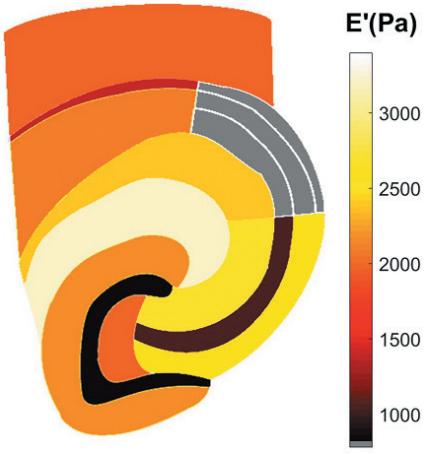


Рис. 222. Мапа в'язкопружності речовини гіпокампа дорослої миші на поперечному зрізі за N. Antonovaite та співавторами *(2018)*. *E'* — *'storage modulus'*, або модуль пружності в'язко-еластичної речовини, характеризує частину енергії, котра при деформації може бути повернута, тобто характеризує пружні властивості речовини; має значення разом з модулем втрат *(модулем в'язкості, E")*, котрий характеризує енергію, що під час деформації втрачається — розсіюється у тепловій формі[1]; Па — паскалі

[1] *https://uk.m.wikipedia.org/wiki/Динамічний_модуль (04.08.2020 р.).*

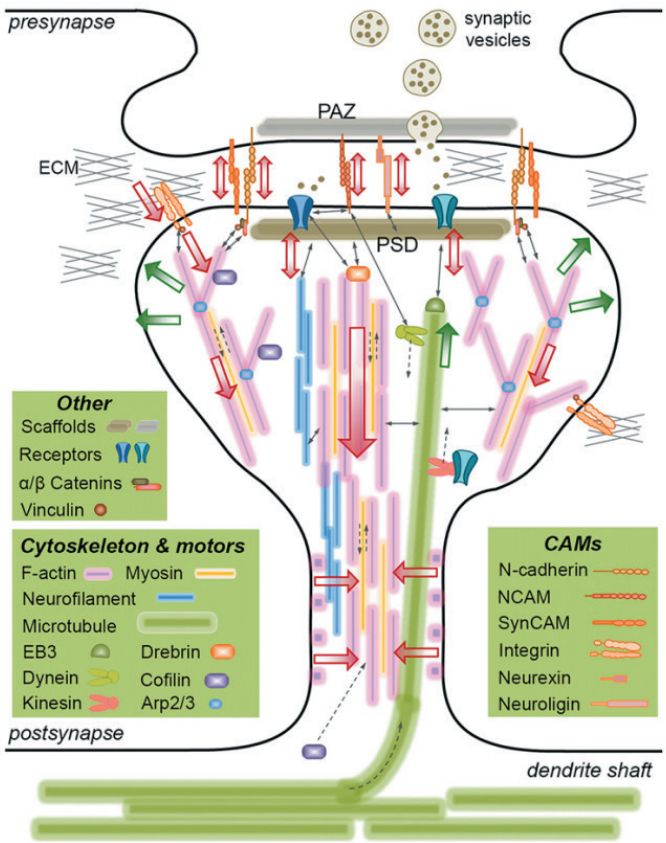


Рис. 223. *"Механізований"* синапс. D. Kilinc *(2018)*. Умовні позначення: Arp2/3 — actin-related protein 2 and 3[1]; CAMs — cell adhesion molecules; EB3 — microtubule-associated protein RP/EB family member 3; ECM — extracellular matrix; NCAM — neuronal cell adhesion molecule; PAZ — presynaptic active zone; PSD — postsynaptic density; SynCAM — synaptic cell adhesion molecule

[1] Arp2/3 — складний комплекс кількох таких мономерів.

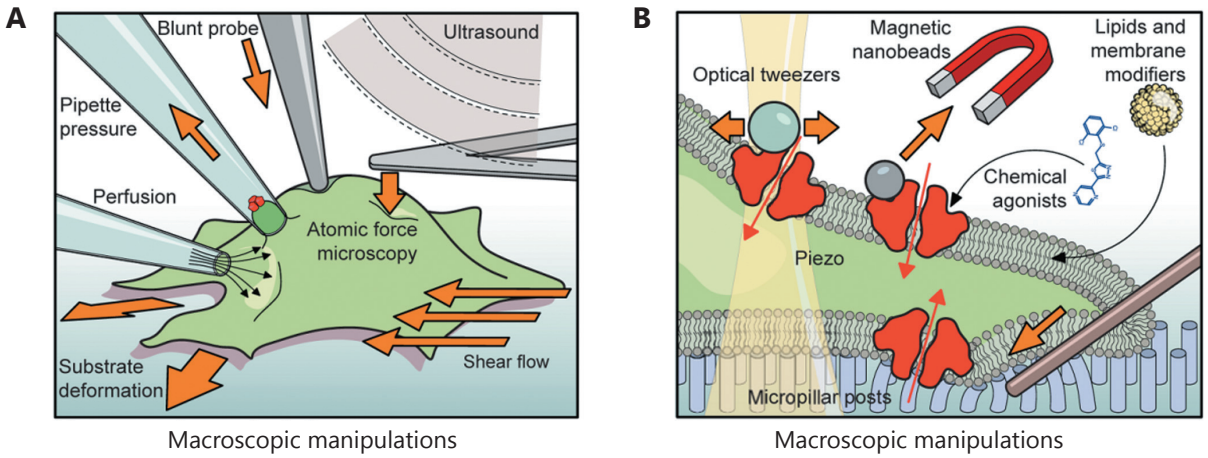


Рис. 224. Як тяжко досліджувати механоцепцію. На прикладі вивчення Piezo — пояснюють J. Wu та співавтори *(2017)*

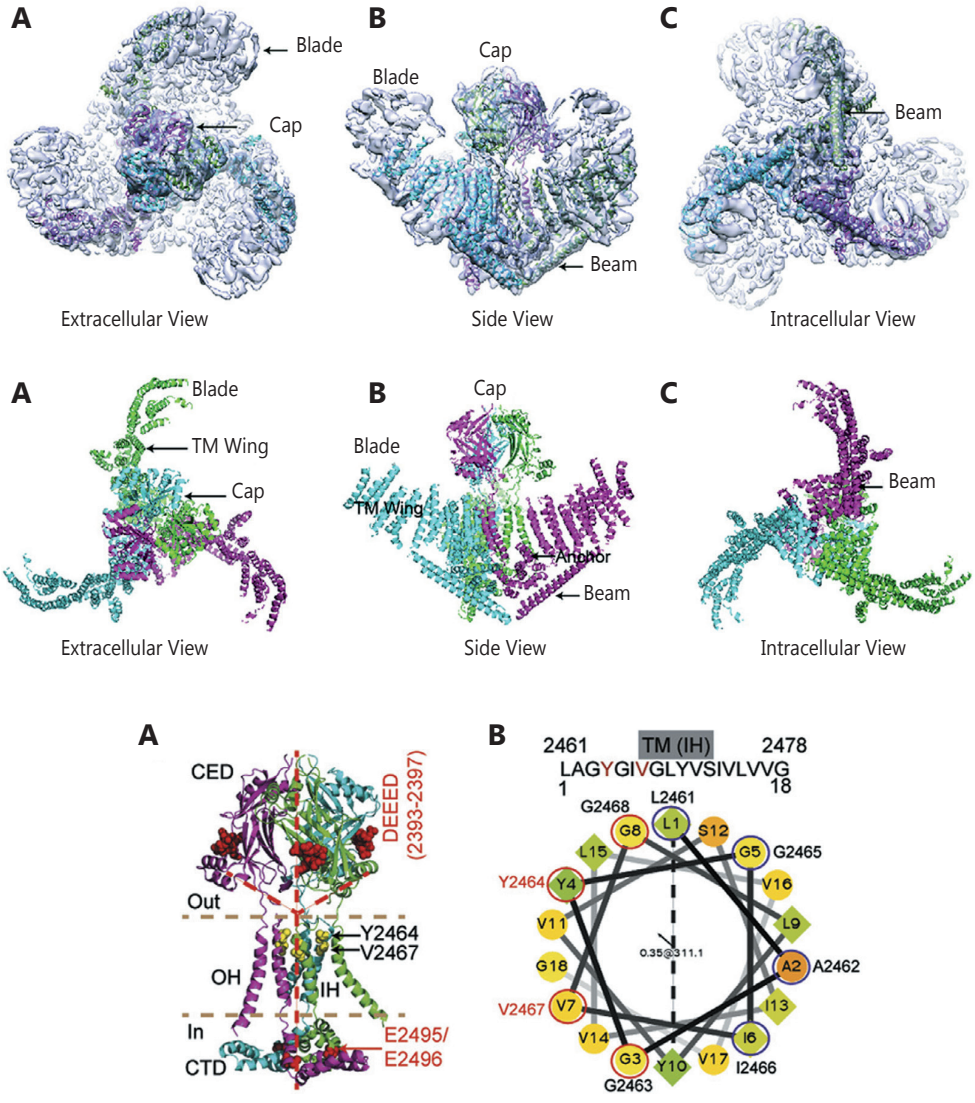


Рис. 225. Структура Piezo-1. J. Geng та співавтори *(2017)*, з посиланням на першоджерела

току чи натягу мембрани у збільшення проникності каналу складні, на даний час активно з'ясовуються[1]. Ймовірно, вони включають первинну детекцію бічних, паралельних до цитолеми впливів примембранного позаклітинного середовища, а також її розтягу і точкового перпендикулярного до неї впливу лопатевидними доменами, котрі черед балкові домени[2] передають впливи на якірні прицентральні і центральні пороутворювальні домени, що обумовлює відмикання каналу *(оглянуто у: J. Geng та співавт., 2017; J. Wu та співавт., 2017)*. Модулювання функції Piezo білковими факторами здійснюється через вплив на натяг мембрани, а також фосфорилюванням[3], глікозилюванням та іншими хімічними модифікаціями; найістотнішими є впливи на механізм інактивації каналу; на даний час через труднощі з точним експериментальним відтворенням натягу цитолеми спектр модуляторів досліджено фрагментарно *(J. Wu та співавт., 2017)*.

За даними M. Velasco-Estevez та співавторів *(2018; рис. 228)*, експресія Piezo-1 у мозку молодого щура[4] — убіквітарна, найбільш характерна для аксонів мозолистого тіла, торочки гіпокампа *(fimbria hippocampi)*, дерева життя мозочка *(arbor vitae cerebelli)*, мешою мірою — для зорових шляхів, молекулярного і зернистого шару кори мозочка, позанейроновмісних ділянок гіпокампа[5]. У дорослих, 12-місячних щурів інтенсивна експресія Piezo-1 характерна для шляхів мозолистого тіла, *arbor vitae cerebelli*, а також для сом клітин Пуркіньє, речовини довгастого мозку, мосту, таламуса, стріатума, рострального міграторного потоку. Низьку експресію Piezo-1 у тварин зазначеного віку спостерігають у дорзальній частині середнього мозку і в позанейроновмісних ділянках гіпокампа; пірамідні нейрони поля CA1, поля CA3 і клітини-зерна зубчастої звивини інтенсивно експресують Piezo-1, а пірамідні нейрони 5-го шару кори[6] експресують Piezo-1 інтенсивніше, ніж нейрони префронтальної кори[7]; суттєву експресію Piezo-1 спостерігають і в епітеліоцитах судинного сплетення бічних шлуночків.

чи могло яблуко чимось зарадити серу Ісааку

Ви запитаєте, чи має усе це хоч якесь фізіологічне значення?

Щодо можливості впливу механогенних чинників на спонтанну активність нейронів D. F. Meaney і D. H. Smith *(2015)* наводять дані M. C. LaPlaca та співавторів *(2005)* і T. P. Patel та співавторів *(2012)*. Суттєвий лінійний розтяг нейронів[8], отриманих з індукованих плюрипотентних клітин людини, обумовлює лінійне зменшення їхньої спонтанної активності, додавання холестеролу в середовище обумовлює жорсткішання цитолеми[9], однак не чинить прямого впливу на спонтанну електричну активність клітин *(F. Bianchi та співавт., 2019[10])*. Розтяг фронтального[11] прижиттєвого зрізу головного мозку місячної миші зі збереженими елементами кори і мозолистого тіла уздовж поперечних його волокон на 2,5 % первинної довжини[12] обумовлює збільшення спонтанної і викликаної активності нейронів кори, наявних у межах зрізу *(A. Fan та співавт., 2015)*. Крім того, виявляється, що й ступінь кривизни цитолеми[13] драматично впливає на функцію трансмембранних білків, зокрема каналів *(A. Tonnesen та співавт., 2014)*. Недоліком такого роду робіт є їх

---

also found that stiffer substrates favor the neuronal differentiation of hNSPCs."), що схильні розглядати як залежний від активації Piezo-1 процес *(M. M. Pathak та співавт., 2014)*. Визначення еластичності субстрату здійснюється клітиною динамічно, ймовірно, у залежний від міозину-II спосіб.

[1] "*Based on the revelation of the three-bladed, propeller-shaped structure and functional characterization of the separable ion-conducting pore and mechanotransduction modules, we propose that Piezo proteins consist of distinct and separable modules, which are responsible for ion conduction, mechanical force sensing, and transduction to coordinately fulfill their function as sophisticated MS channels (Fig. 5A and B). The extracellular protruding Blade domains and the extending PH wings could be utilized for sensing various mechanical stimulations such as shear stress, poking, and stretching. Motions of the peripheral force-sensing domains could be transmitted to the central ion-conduction pore via the Beam domains that display extensive interactions with the Anchor and CTD domains (Fig. 5C). The putative roles of the distinct domains remain to be determined.*" *(J. Geng та співавт., 2017)*.

[2] "*Beam domains*."

[3] Щонайменше 23 точки внутрішньоклітинних частин амінокислотної послідовності.

[4] П'ятитижневі — ?

[5] "*Nonneuronal regions of the hippocampus*."

[6] Ймовірно, йдеться про первинні соматомоторну/соматосенсорну зони кори, ділянка *"H"* на *Fig. 2C*.

[7] Ділянка *"I"* на *Fig. 2C*.

[8] 25–75 % від первинної довжини; вид нейронів не вказано.

[9] "*Membrane stiffness*."

[10] "*Cholesterol addition does not interfere with cell spontaneous activity*."

[11] Коронарного.

[12] На період у 10 хв.

[13] Суттєво відрізняється для різних частин нейрона чи астроцита, на відміну від інших клітин без значних відростків.

характер *ex vivo* й в умовах екстремальних деформацій. Тим не менш, обумовленість припущень щодо зв'язку між механічними впливами і мережевою активністю нейронів очевидна[1].

З іншого боку, неймовірно, але згідно з даними S. Patz та співавторів *(2019)*, отриманими за допомогою магнітно-резонансної еластографії у різних часових масштабах[2], при повторюваній, осциляційній[3] голковій стимуляції електричним струмом задньої лапи дорослої миші[4] спостерігають синфазні зміни жорсткості у ділянках поясної/ретроспленіальної кори[5], ділянки, розташованої поруч до первинної соматосенсорної кори контрлатеральної задньої кінцівки[6] і первинної та вторинної рухової кори[7], а також таламуса, стріатума і мигдалеподібного комплексу[8]. Не вповні зрозуміло, у який бік змінюється жорсткість речовини мозку у зонах, зміна активності яких корелює зі стимуляцією кінцівки[9]; для стимуляції з частотою 10 Гц спостерігали зміни жорсткості переважно у ділянці таламуса[10]. Будь-які інтерпретації цих результатів на даний час перебувають у межах спекуляцій; перше, про що можна подумати, — оскільки зміни активності ділянок мозку завдяки нейроваскулярному єднанню нерозривно пов'язані зі зміною їх перфузії кров'ю, механічні властивості не можуть залишатися сталими.

І це лише малий аспект функціональної механобіології мозку. Думаємо, набагато суттєвішу роль явище механоцепції нейронів і глії набуває у зв'язку з існуванням перманентної пульсової активності — прямого наслідку рутинної помпової функції серця. Припущення щодо впливу переміщень рідин у компартментах мозку на механоцептивний апарат нейронів чи гліоцитів буквально витає у повітрі. Не забуваймо, що пульсація характерна не лише для великих, але й для дрібних мозкових судин *(Y. Shi та співавт., 2020)* і відповідних суміжсудинних просторів людини[11] *(J. Gutierrez та співавт., 2019)*, а також для артеріол і капілярів мозку *(див. том II, с. 293-303)*. Автори *"глімфатичної"* гіпотези вбачають у існуванні хвилеподібних потокових переміщень міжклітинної рідини фактор активації механоцепторів мозкових клітин, зокрема NMDA-каналів[12]. Ціл-

---

[1] D. F. Meaney і D. H. Smith *(2015): "The ability of mechanosensors to affect function within neuroglial circuits can occur at the level of individual cells within the network, multicellular clusters, or even more broadly throughout the brain. Several past studies now show a clear mechanical tolerance for neuronal survival, and these estimates span both dissociated and organotypic slice culture preparations (Geddes and Cargill, 2001; Cater et al., 2006; Elkin and Morrison, 2007). There is also new evidence showing that the spontaneous electrical activity of the network can be impaired with mechanical stimulation (LaPlaca et al., 2005; Patel et al., 2012), yet there is no consensus yet on how these thresholds for activity impairments correspond to the thresholds for neuronal death. Several changes in the neural circuit state can now be traced back to mechanoactivation of the NMDA receptor, including a slow, neuronal depolarization that can lead to altered network excitability, the loss of AMPAR desensitization that can also change excitability, and the insertion of new glutamate receptor subtypes that appear over several hours (Bell et al., 2007; Spaethling et al., 2008; Chen et al., 2009; Goforth et al., 2011). At this time, though, little data exists on how the function of individual neurons within the network contributes to the overall network dynamics of the circuit."*

[2] Від 10 с до 100 мс.

[3] У діапазоні частот від 0.1 Гц до 10 Гц.

[4] На жаль, ясний протокол встановлення стимулюючого електрода і процедури стимуляції знайти у публікації не вдалося.

[5] Латералізацію змін нам з'ясувати не вдалося; максимальні з виявлених зміни жорсткості — ~10 %, ймовірно, пов'язані з участю цих ділянок у опрацюванні больових стимулів.

[6] В оригіналі — *"the immediate surrounding region of primary contralateral hind limb somatosensory cortex, S1HL."*

[7] Із представленого матеріалу складається враження двобічного розподілу змін у цих ділянках.

[8] З наведених у статті даних з'ясувати латералізаційну специфіку змін жорсткості перелічених ділянок важко, якщо взагалі можливо.

[9] Автори свідчать, що у стані зниження локального польового потенціалу ділянки мозку виявляють збільшення жорсткості порівняно з попереднім станом збільшення локального польового потенціалу у відповідь на стимуляцію кінцівки: "*Activated brain tissue during the OFF state is generally stiffer than that during the ON state (displayed here as a positivepercentage). ... We show that responsive brain regions are generally stiffer during the stimulus OFF state than the ON state, thereby raising important questions about the mechanism, particularly recovery and inhibitory processes.";* причому під станами *"OFF"* і *"ON"*, ймовірно, розуміють активність ділянки кори у відповідь на стимуляцію кінцівки, реєстровану за рівнем локального польового потенціалу *("local field potential")*, протокол реєстрації якого автори, на жаль, не наводять. Стосовно фізіологічної інтерпретації терміна *"локальний польовий потенціал"* у рамках власного дослідження автори висловлюються досить туманно: *"On the basis of the work by Logothetiset al.(16), who took intracortical recordings from the visual cortex of macaque monkeys exposed to visual stimuli, we expect that the local field potential (LFP) has a transient behavior with a very fast initial component, a plateau, and a drop below baseline immediately after the stimulus is turned off (Fig. 2D). Assuming that changes in the LFP go along with changes in biomechanics, we therefore expect to observe changes in stiffness maps depending on stimulus switching frequency. To enhance our sensitivity to subtle changes in biomechanics, wefurthermore developed a novel approach to reconstruct viscoelasticity from the wave data (12). The solution of the Navier equation is now based on first-order spatial derivatives due to a finite element – based approach. This provides elevated sensitivity to small stiffness changes due to reduced noise compared with previous techniques thatuse second- or third-order spatial derivatives (13, 17)."* Крім того, і це головне, з наведених даних неможливо отримати інформацію щодо напрямку змін жорсткості при викликаній активації певної ділянки мозку порівняно зі станом її функціонального спокою *("resting state")*.

[10] Латералізацію не зазначено.

[11] *"Small perivascular spaces"*; J. Gutierrez та співавт., 2019.

[12] B. A. Plog, M. Nedergaard *(2018): "Finally, in a recent study, it was found that fluid shear stress, analogous to that produced by perivascular CSF or ISF dynamics, is capable of mechanically opening NMDA receptors on cultured astrocytes, producing increased Ca^{2+} current [M. M. Maneshi, B. Maki, 2017], and suggesting a role for glymphatic flow in mechanotransduction." Контекстуально: "It was reported that the glymphatic path-*

ком очевидно, що аналогічні припущення доречні у межах будь-якої концепції суміжсудинного дренування мозку. Ймовірно, усе це, разом з тривіальними пульсовими деформаціями мозку є основою феномену потенціалів, викликаних серцебиттям, — електрофізіологічних мережевих корелятів помпової функції серця, про що йтиметься у наступній главі. Їхнє значення для функції мозку залишається у цілому нерозкритим.

Так чи інакше, наведена інформація сприяє усвідомленню мілини наших уявлень про механізми функції мозку[1]; більш того, якщо механоцепція має реальний вплив хоча б на електрохімічну передачу, тобто на мережеву активність мозку, кардіоцентристські припущення позбуваються моветонної стигматизації. Коротше, хто його зна що там насправді було із тим яблуком, однак анекдотичний шарм цієї історії суттєво блідне. Тим більше, якщо отримає підтвердження картина, наведена у наступному абзаці.

нанопаскаліна, або мозок як механоавтомат

Всім відома штука — *"Паскаліна",* придумана генієм Паскаля рахувальна машина, тобто калькулятор з механічною автоматикою. Ви думаєте, це анахронізм? Та ні. Наномеханоавтоматика нашого мозку може виявитися не менш значимою у його функції, аніж мембранна електрофізіологія.

Йдеться про гіпотетичний механізм термодинамічного формування й поширення хвиль ущільнення і розрідження ліпідів цитолеми нейрона як один із засобів інформаційної комунікації, субстрат для енграмування й передавання інформації, поданої в інших корелятах, приміром, шляхом впливу на функцію трансмембранних білків, у тому числі йонних каналів[2]. Згідно з моделлю, конформації асоційованих із цитолемою протеїнів можуть викликати локальні збурення щільності ліпідного шару, котрі, розповсюджуючись уздовж мембрани, передають певну енергію іншим трансмембранним протеїнам, змінюючи, своєю чергою, уже їхні конформації.

Автори гіпотези припускають суттєво ощадливий, а тому енергетично нелімітований характер такої комунікації, оскільки механічні стиснення й розрідження у межах хвилі в ідеальних умовах *(однак чи у реальних?)* є адіабатними з термодинамічної точки зору процесами. Наскільки реалістичний такий сценарій і яким чином описані у його межах механічні[3] хвилі впливають на проведення ПД чи, навпаки, механічні зміни аксолеми під час ПД розповсюджуються в описаний щойно спосіб та взаємодіють з брижами від конформацій йонних каналів — невідомо[4]. В одній радикальній версії моделі такі акустичні коливання біліпідного

---

way is not only involved in the volume transmission and the paracrine system, but also in the activation of astrocytic Ca^{2+} signaling within the cortex [Rangroo Thrane V, Thrane AS, Plog BA, Thiyagarajan M, Iliff JJ, Deane R, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. Sci Rep. (2013) 3:2582. doi: 10.1038/srep02582] and in the opening of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in cultured astrocytes [Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, Staals J, Jansen JF, Jeukens CR, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. Neurology (2017) 88:426–32. doi: 10.1212/WNL.0000000000003556]." (Y. K. Kim та співавт., 2018; повні бібліографічні реквізити посилань подано нами — В. М.). А також: "Mechanical signals play roles in the CNS including in brain development[48] and possibly perfusion of brain tissue by the glymphatic system[49]. Our results may have implications for the treatment of TBI, since therapies may require a focus on improving the distribution of cytoskeletal stress. In adult mice under anesthesia, glymphatic flow increases[49] but anesthesia reportedly also decreases astrocyte Ca^{2+} [50], in apparent contradiction to our hypothesis. However, the anesthesia used by Thrane et al.[50] contained ketamine, which is an inhibitor of NMDARs." (M. M. Maneshi та співавт., 2017).

[1] J. K. Mueller і W. J. Tyler *(2014)*: "*The extent to which cellular-mechanical dynamics influences neuronal activity, and effectually the interfacing to the nervous system using mechanical forces, remains largely unexplored. To advance neuroscience and our understanding of the complex nervous system, the compartmentalization of analyses and processes due to electrical, chemical, or mechanical energies in system characterization and manipulation needs to be stepped away from. While numerous mechanical events have been observed and associated with neuronal activity, it has not been until very recently that technology has started to be adapted to capitalize on these mechanical events to allow the observation, and even modulation, of nervous tissue. By starting to consider the interplay between electrical, chemical, thermal and mechanical energy, rather than separately compartmentalizing them, fresh insights into nervous system function and dysfunction will likely evolve. We are certainly curious to learn how neuroscience and physics will think about neural function 20 years from now.*"

[2] J. K. Mueller, W. J. Tyler, 2014, з посиланням на: J. Griesbauer та співавт., 2012; C. Fillafer, M. F. Schneider, 2013 a; S. Shrivastava, M. F. Schneider, 2013. А також: C. Fillafer, M. F Schneider, 2013 b; S. Shrivastava, M. F. Schneider, 2014; B. Fichtl та співавт., 2016; S. Shrivastava та співавт., 2018; M. Mussel, M. F. Schneider, 2019 a, b.

[3] Фактично, акустичні — B. Fichtl та співавт., 2016; S. Shrivastava та співавт., 2018; M. Mussel, M. F. Schneider, 2019 a, b.

[4] J. K. Mueller, W. J. Tyler *(2014)*: "*Beyond the role of anesthetics to change the mechanical properties of the lipid bilayer, and hence cell function, it has recently been proposed that propagating density pulses in the membrane may serve as the actual signal that modulates the function of membrane bound enzymes, operating as an alternative mechanism for cellular signaling and nerve pulse propagation [91–93]. In this hypothesis, the activity or conformational fluctuations of one protein initiates a local mechanical disturbance, which propagates along the lipid interface to another protein, transiently changing the thermodynamic state of the second protein's environment and influencing its activity. Communication of this form would not require energy since mechanical pulse propagation is adiabatic and enzymes work reversibly. Additionally, the dielectrical properties of the interface would lead to a propagating voltage pulse coupled to these density oscillations as discussed earlier. How the properties and changes in density of phospholipid bilayers influence the propagation of mechanical waves and neuronal processes, such as action potential initiation and propagation, is not precisely known.*"

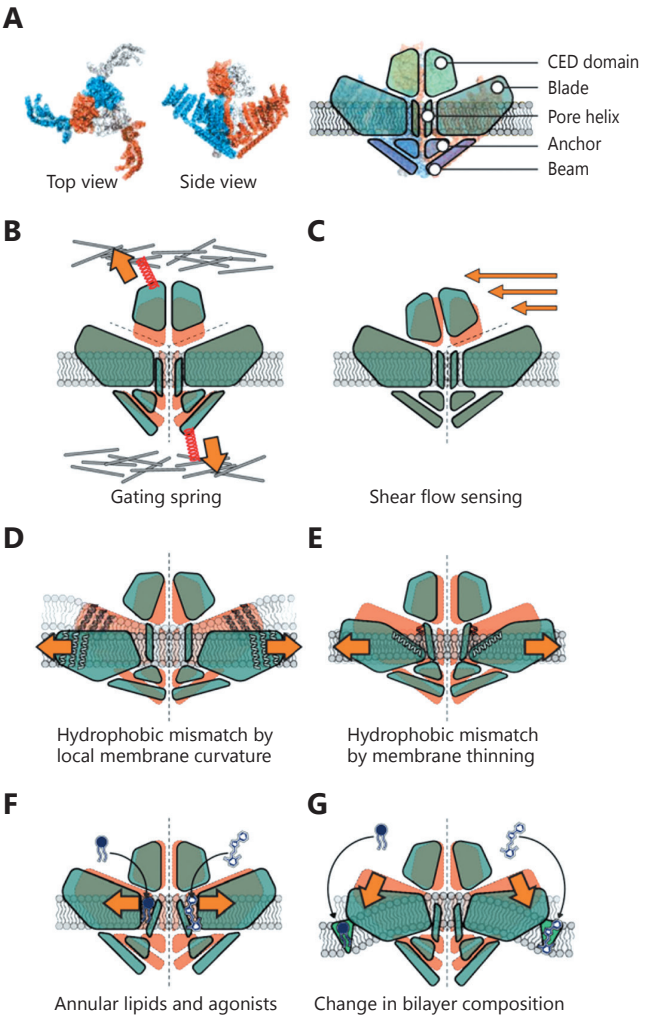


Рис. 226. Функціональні деформації Piezo-1 і просторова модель його функції. J. Wu та співавтори *(2017)*

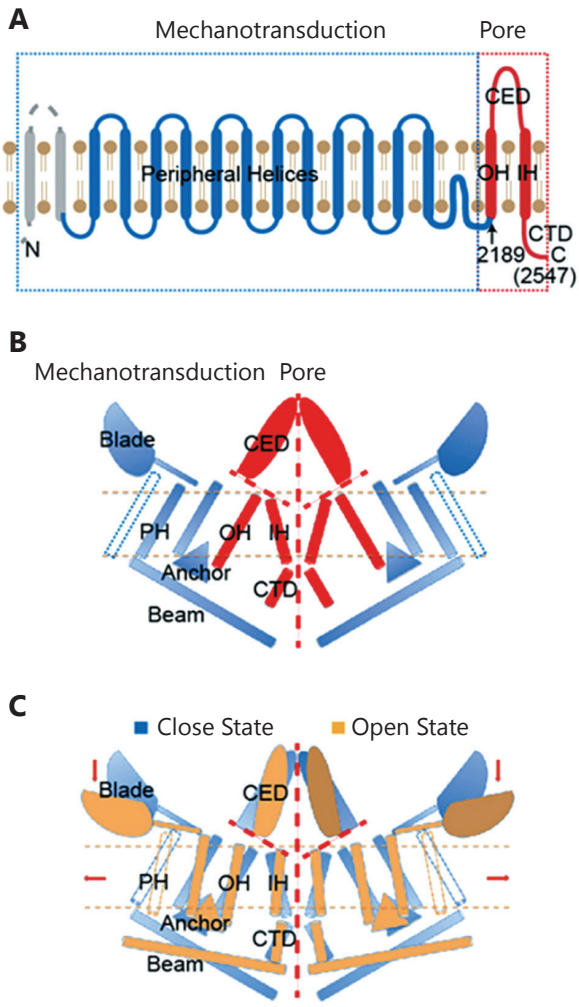


Рис. 227. Ще одна модель функції Piezo-1. J. Geng та співавтори *(2017)*. Умовні позначення: CED — C-terminal extracellular domain; CTD — C-terminal domain; IH — inner helix; OH — outer helix; PH — peripheral helix

шару є базовим феноменом, а зміни йонної проникності і мембранного потенціалу — їхнім епіфеноменом, котрий має вигляд розповсюджуваного ПД[1] *(M. Mussel, M. F. Schneider, 2019 a, b)*.

[1] M. Mussel, M. F. Schneider *(2019 a): "We have theoretically demonstrated that electrical and chemical changes are an inseparable part of acoustic pulses in lipid interfaces. The description of the material is based on classical physical principles that must exist in lipids (e.g. conservation royalsocietypublishing.org/journal/rsif J. R. Soc. Interface 16: 20180743 8 laws), and without adjustable fit parameters. Particularly, our theory uses an extension of the van der Waals model that includes electrical properties (a vdW–Tra¨uble constitutive equation). The local interfacial pressure, therefore, depends on the electric potential and the concentration of nearby mobile ions, in addition to the lateral density and temperature, p(w, u, f, cn). Thus, the constitutive equation serves as the electro-mechano-thermo-chemical coupling of the material The theory further reveals that upon breaking the reflection symmetry with respect to the interface, a non-zero transmembrane potential difference arises in the bulk, and may be captured by distant electrodes. Importantly, due to the thermodynamic coupling of the interface (p(w, u, f, cn)), any asymmetry will lead to the emergence of the electric potential difference. Since the potential difference depends on the local state of the interface, it provides direct information on the propagation of acoustic pulses at the interface. This report complements a previous work, where the unusual properties of acoustic pulses that traverse the phase transition were obtained [5]. Taken together, our theory provides a physical basis to describe acoustics in living and non-living soft systems. The pulses show striking similarities to APs, including the qualitative shape of the pulse, the time, velocity and voltage scales, the saturation of pulse amplitude at strong excitations, as well as annihilation upon collision. While we cannot rule out purely coincidental similarities, our results support the hypothesis of Kaufmann, Heimburg and Jackson, that* ***APs are of an acoustic nature*** *[3, 4]." (виділено нами, — В. М.).*

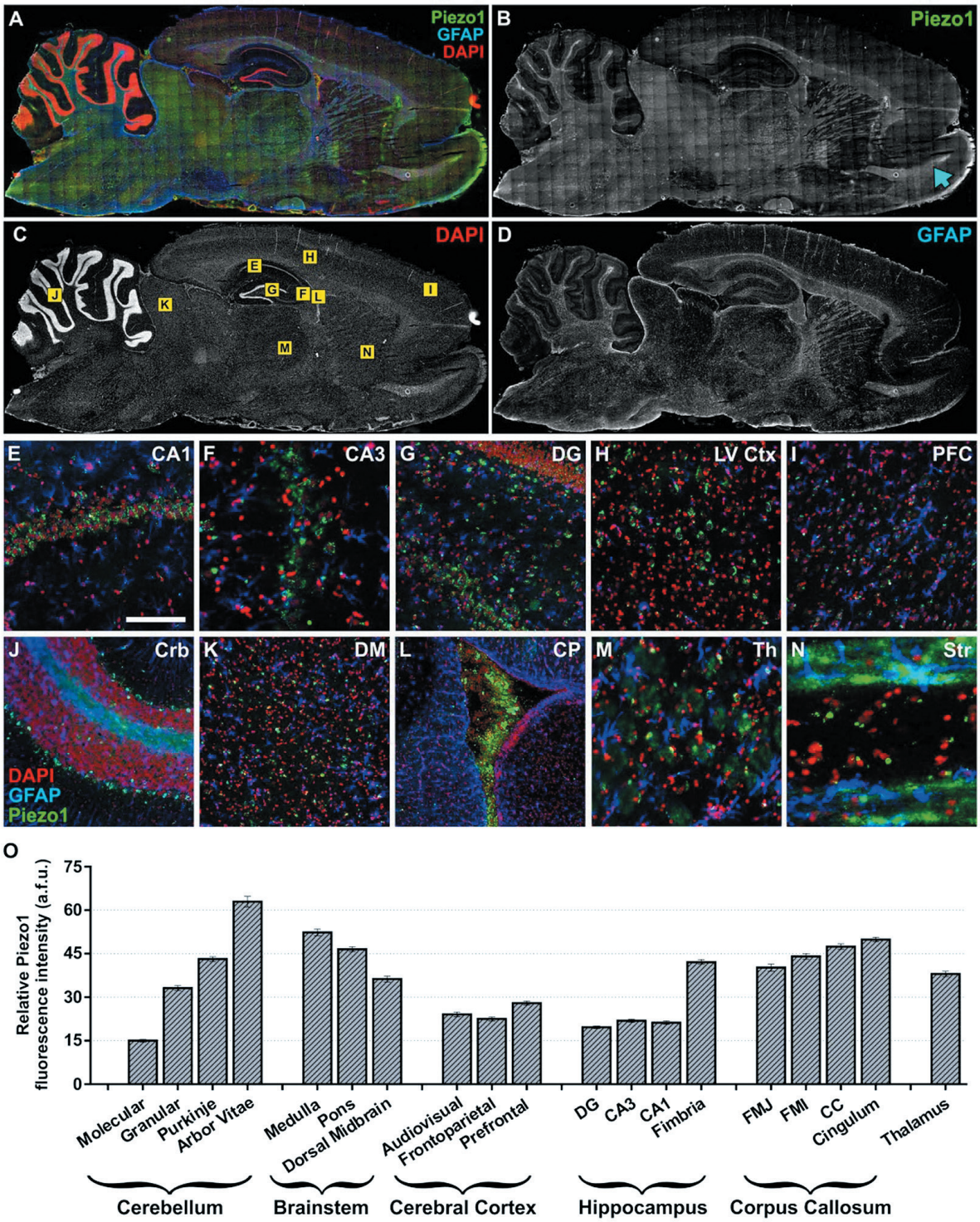


Рис. 228. Як думаєте, якщо лише один механоцептор — Piezo 1 — має такий патерн експресії у мозку *(хоча би щура)*, у механонейробіології є майбутнє? *(M. Velasco-Estevez та співавт., 2018)*.

Умовні позначення: a.f.u. — arbitrary fluorescence units; CC — ймовірно, corpus callosum; CP — choroid plexus; Crb — cerebellum; DAPI — 4′,6-diamidino-2-phenylindole *(ядерний барвник)*; DG — dentate gyrus, GFAP — glial fibrillary acid protein; LV Ctx — layer V pyramidal neurons; PFC — prefrontal cortical; Th — thalamus; Str — striatum. Абревіатури "FMJ" і "FMI" — автори подають без розкриття

Або, простіше. B. T. Goult *(2021),* беручи до уваги особливості модульної просторової трансформації молекули таліну *(talin)* — механічного ув'язувача цитоскелету і білків позаклітинного матриксу, вибудовує гіпотетичну схему реалізації обчислювальної функції нейронної мережі мозку, причому називає її "*Mechanical Basis of Memory — the MeshCODE Theory*". Цікаво, а якщо у цю гіпотезу вплести інформацію, оглянуту на попередніх сторінках, та ще й спробувати віднайти аналогії у структурній динаміці інших молекулярних механосенсорів і механотрансдукторів — якою б виявилася обчислювальна потужність людського мозку? Мабуть неймовірно більшою, ніж окреслена автором нижня межа у 10 ПБ *(див. том III, с. 199-201)*.

Хай там як, але за реалістичності механізмів такого рівня — відкривається новий вимір *(і далі так, як у тексті)*. — відкривається новий вимір нейрофізіології, об'єм котрого важко переоцінити. А може, прочиняється кватирка у світ інтимного улаштування мозку, в якому квантова мова — зовсім не езопова. Однак зупинімось: розповідь про вилазки у цей світ залишимо на завершення книги.

нейроопірмат[1] і розм'якшення мізків, або патоінженерія мозку

Механобіологічні властивості мозку змінюються і на тлі патології. *In vitro* старіючі в умовах стресу нейрони гіпокампа щура[2] краще асоціюють з власною плазмолемою дві ізоформи амілоїду β[3], що супроводжується зменшенням її жорсткості *(A. A. Ungureanu та співавт., 2016)* і, враховуючи важливість цього показника у трансляції механічних впливів на генетичну експресію, збудливість нейрона і транспорт нейромедіаторів *(Ibid.[4])*, може відігравати важливу роль у механізмах нейродегенерації на тлі хвороби Альцгеймера. Варто пригадати, яку роль відіграє β-амілоїд у змінах суміжсудинного дренажу мозку, щоб оцінити багатогранний, взаємообумовлений і ампліфікований численними вадними колами механобіологічний вимір хвороби Альцгеймера. Зміни механобіологічних властивостей мозку спостерігають і на тлі його травми *(E. Moeendarbary та співавт., 2018; рис. 231)*: через 1.5 і 3 тиж. після локального прямого ураження сенсомоторної кори дорослого щура[5] або розчавлення задніх стовпів спинного мозку щура на рівні C_5 ділянка травми та її відносно інтактні околи, на відміну від травматичних вогнищ в інших органах, котрі під час організації твердішають і жорсткішають, м'якшає, модуль пружності[6] меншає, що супроводжується експресією проміжних філаментів глії[7] та білків міжклітинного матриксу[8]. Автори припускають, що з урахуванням зв'язку між жорсткістю тканини й аксоногенезом, подальші дослідження можуть розкрити ще один механізм обмеження росту аксонів через зону, приміром, спінальної травми[9]. Зі свого боку зазначимо, що існування суттєвих змін речовини спинного мозку нижче рівня травми[10] змушує враховувати механобіологічну складову у патогенезі спастичності, хронічного болю чи синдрому вегетативної дисфункції на тлі ХСМТ: виживання,

---

[1] Опір матеріалів, або сленгово — опірмат *(російською — "сопротивление материалов", "сопромат") — "наука про інженерні методи розрахунку на міцність, жорсткість і стійкість елементів конструкцій, машин і споруд[1]. Опір матеріалів відноситься до фундаментальних дисциплін загальноінженерної підготовки фахівців з вищою технічною освітою." (https://uk.wikipedia.org/wiki/Опір_матеріалів).*

[2] "*Primary hippocampal neurons were isolated from 18-day-old rat embryos (E18 embryos) (Wistar, Janvier). The neurons were incubated at 37 °C, in 5 % CO_2 in air for 1 or 3 weeks in PNG [Primary Neuron Growth Medium] to allow the hippocampal neurons to fully develop and ensure their long-term maintenance and growth. Aged neurons were obtained by gradually replacing with PNG medium with Neurobasal medium (NBN2 — Invitrogen, 21103–049) plus N2 supplement (Invitrogen, 17502–048) (1/3rd of medium per day), starting after 10 DIV [days in vitro].*"

[3] Aβ40 і Aβ42, що містять, відповідно, 40 і 42 амінокислоти: "*Positively charged amino acids, such as Arg5, Lys16 and Lys28 present in the peptide structure facilitate the attachment of Aв to negatively charged lipids, such as phosphatidylserine and phosphatidylglycerol. Cholesterol is an important component of the cellular membrane and dictates membrane fluidity as well as the density, stability and organization of lipid rafts[23]. Several studies have suggested that the affinity and insertion ability of Aв in the lipid bilayer is controlled by the lipid composition of the membrane, with cholesterol being a key player[18,24,25].*" *(A. A. Ungureanu та співавт., 2016)*.

[4] Із посиланням на W. J. Tyler, 2012.

[5] Вік — 90 діб у випадку моделювання черепно-мозкової травми і 12 тиж. *(84 доби)* у випадку моделювання ХСМТ, стать — жіноча.

[6] *https://en.wikipedia.org/wiki/Elastic_modulus.*

[7] GFAP *(glial fibrillary acid protein)* і *vimentin*.

[8] Ламінін і колаген IV-го типу. Хоча на тлі мутаційної втрати експресії GFAP *(хвороба Александера, Alexander disease, аутосомно-домінантна лейкодистрофія, основною морфологічною ознакою вважається патологія мієліну; https://en.wikipedia.org/wiki/Alexander_disease)* спостерігають дифузний реактивний гліоз мозку і жорсткішання його тканини, що через залежний від елементів цитоскелета каскад обумовлює нейродегенерацію і характерні поведінкові, мовні й інші розлади *(L. Wang та співавт., 2018)*.

[9] P. C. Kerstein та співавтори *(2013)* показали, що онтогенетичний ріст аксонів спинного мозку жаби *(Xenopus)* регулюється наявними у цитолемі аксонального конуса росту механоцептивними каналами TRPC1 *(transient receptor potential cation channel subfamily C member 1),* які у даному випадку ретранслюють інформацію про механічні властивості тканинного оточення на апарат росту: стимуляція і відкриття каналу обумовлює вхід йонів Ca^{2+}, активацію протеази кальпаїну, котра здійснює клевідж інтегринового адаптера таліну *(talin)* і цим самим пригнічує залежний від кінази *Src* ріст аксонів. У цитованому дослідженні на м'яких, вкритих фібронектином субстратах через низьку активність TRPC1 аксони росли швидше, аніж на твердих субстратах з аналогічним покриттям.

[10] І, меншою мірою, вище рівня ушкодження.

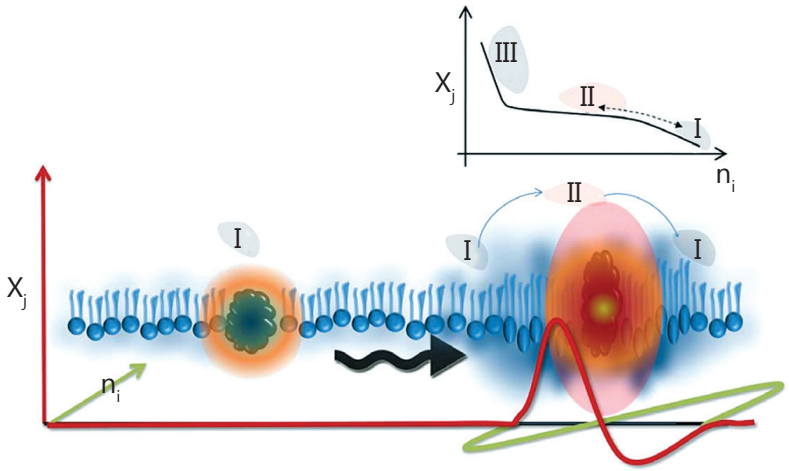


Рис. 229. Термодинаміка біліпідних мембран і наномеханоавтоматика. S. Shrivastava *і* M. F. Schneider *(2013)*. I, II і III — термодинамічні стани; стосовно системи координат: *"X_j can be pressure, temperature, electric field etc and n_i can be area, charge, intensity, $[H^+]$ etc."*

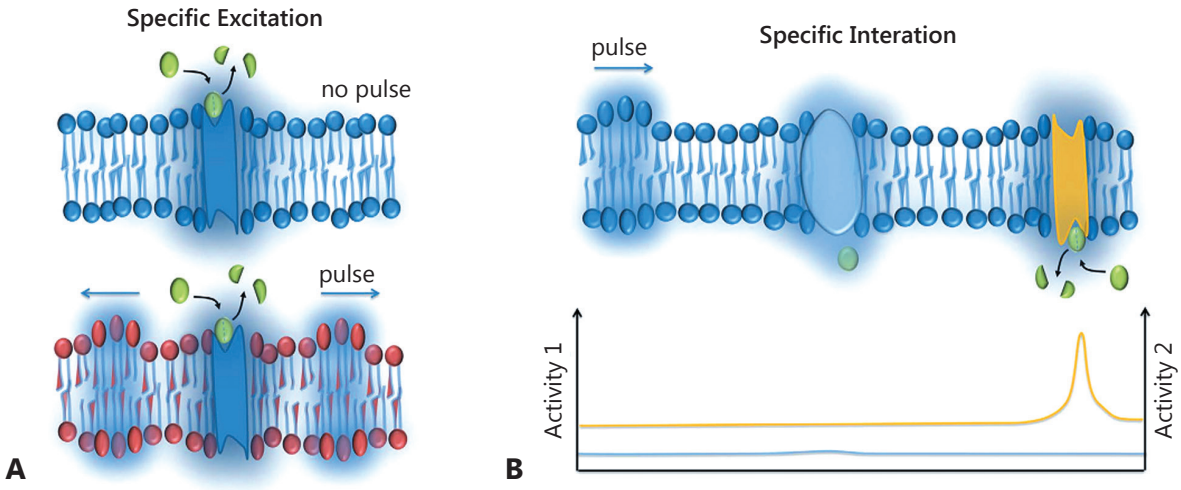


Рис. 230. Схема моделі акустичної комунікації вздовж біліпідної мембрани. B. Fichtl та співавтори *(2016)*[1]

[1] Підрисункове пояснення авторів: "*Fig. 7. Specific acoustic communication at biological interfaces: (a) Specific pulse excitation: An enzyme creates a local change in proton concentration. Only if the resulting local pH ~ pK_a of the lipids a pulse is excited. This scenario is illustrated in the lower part of the figure, where the lipids (red) are susceptible to the enzyme-induced pH change. As a result pulses propagate along the interfaces (indicated by blue arrows). In the upper part, the pK_a of the surrounding lipids is too acidic and the enzyme-induced change in local pH is insufficient to evoke a protonation transition (i.e. crossing the local pK) and hence a propagating perturbation. (b) Specific protein interaction: Enzymes exhibit a maximum activity at a certain pH (pH_{opt}). Only if the propagating pH-pulse carries the enzyme environment into or out of the pHopt regime, significant pulse-enzyme interaction is observed and the enzyme can be either "switched-on" or "off ". In this cartoon the activity of the yellow enzyme is switched on, while the activity of the blue enzyme is hardly affected by the pH-pulse (blue and yellow enzymes have different pH_{opt}). The interplay between specific excitation depending on the pK_a of the interface and the specific interaction depending on the pH_{opt} of the enzyme results in specific signaling between two enzymes. Of course, coupling of pulses to proteins can also take place electrically via charged groups or mechanically and are expected to be particularly increased near the lipid phase transition (Idea from MFS, Figure drawn by SS and BF).*"

збудливість і активність нейронів спинного мозку повинні залежати у тому числі й від еластичності, твердості та інших механічних властивостей речовини спинного мозку, а також від стану судинної стінки, регіонарної гемоперфузії і пульсової активності — джерела перманентної механічної стимуляції. Дослідження, котрі б розкривали патогенез ХСМТ під таким кутом зору, — відсутні. І це при тому, що клінічний і експеримен-

тальний досвід містить спостереження негативного впливу персистентної компресії зони травми спинного мозку на перебіг відновного процесу і синдром спастичності[1].

Як уже прохоплювалось раніше, механобіологічні властивості є істотним фактором нейроонкогенезу[2]: на тлі гліоматозного процесу жорсткість тканини мозку чи власне пухлини[3], хоча б через Piezo-1 впливає на агресивність тканинної поведінки й інвазивності гліобластоми *(X. Chen та співавт., 2018; S. Kaushik, A. I. Persson, 2018)*. Зв'язок механічного фактора з мутаційною складовою онкогенезу, а також і з відбором пухлинних клітин залишається невивченим *(див. далі)*.

кардіокалейдоскоп, або серце — генератор новацій?

Колись нас відвідала ідея, котра, незважаючи на свою неймовірність, поступово і вперто обростає емпіричним матеріалом. Смисл її у тому, що серце може долучатися до змін генетичної й іншої — транскриптомної, протеомної, епігенетичної — інформації. З фізіологічної точки зору це цікаво під кутом функції, здійснюваної у змінних умовах, тобто такої, котра потребує постійної пристосувальної зміни механізму. Найвиразніший[4] приклад — функція мозку, котра нерозривно пов'язана саме зі зміною функціональної топології нейронної мережі. Про патофізіологічну точку зору говорити нічого: вона очевидна. Спосіб участі серця у такому процесі, як нам подумалось, може бути тривіальним: воно може забезпечувати ці зміни усього лиш виконуючи свою основну функцію — помпування крові, тобто забезпечення її руху судинами[5].

Ось що ми надумали.

Враховуючи ту обставину, що рух рідини, через силу тертя, неможливий без періодичного надання прискорення хоча б її частині, а також те, що будь-яке прискорення рідини неможливе без хоча б найменших її пертурбацій у безпосередній близькості до прискорювача[6], — кров за будь-яких механізмів підтримання її руху матиме ділянки неламінарного, непоступального руху з різко нерівномірним просторовим розподілом гідростатичних показників. Стовбурова клітина[7], котра вийшла з тканини у кров, потрапляє у близькі до аноїкозу умови і з високою ймовірністю пройде через ділянки такої прискорювальної пертурбативності, передусім, у серці. Усе це чимось нагадує процедуру штучного вивільнення стовбурових клітини із тканини і їх пасажування під час культивування, причому умови пертурбативності виникають під час банального піпетування. Думаємо, обидва фактори — аноїкоз і гідродинамічна пертурбативність — значною мірою сприяють виникненням мутацій у геномі стовбурової клітини, що добре відомо з досвіду їх культивування: наслідки швидкого мутагенезу хоча б МСК виявляють уже на 3-му пасажі[8]. Рідинний стрес зсуву — один із факторів пертурбативного руху рідини поблизу клітинної мембрани — стимулює проліферацію у культурі В-клітинної лімфоми, тобто може стимулювати клітинний цикл, а отже — реплікацію *(F. Apoorva та співавт., 2018)*. Також, добре відомо *(див. том II, с. 384-388, 393-397)*, що рідинний стрес зсуву чинить широкий вплив на молекулярно-генетичні й метаболічні процеси в ендотеліоцитах, причому за певних умов стимулює продукцію перекисних сполук — потенційних мутагенів *(оглянуто у F. Wang та співавт., 2018)*. Результати D. Yue та співавторів *(2018)* позбавляють сумніву щодо можливості реалізації схожих механізмів і стосовно МСК: за їхніми даними стрес зсуву, щонайменше, регулює диференціацію цих клітин, тобто суттєво впливає на молекулярно-генетичні процеси у МСК. Цікаво, що рідинний стрес зсуву акцептується пухлинними клітинами,

---

[1] Див. том I, с. 39, 40, 138-140. P. Moshayedi та співавтори *(2014)* прагнуть ув'язати перцепцію астроцитами механічних властивостей *(наприклад, жорсткості і твердості)* стороннього тіла у речовині головного мозку щура й макрогліальну реакцію навколо нього.

[2] Оглянуто у: A. I. M. Athamneh, D. M. Suter, 2015; A. Goriely та співавт., 2015; J. M. Barnes та співавт., 2017; K. R. Long, W. B. Huttner, 2019; а також: D. E. Koser та співавт., 2016; N. Antonovaite та співавт., 2018; G. Seano та співавт., 2019; A. J. Thompson та співавт., 2019

[3] Розглядають наступні причини. X. Chen та співавтори *(2018): "While normal brain tissue stiffness is typically lower than 200 Pa, it has been reported that human low- to highgrade gliomas (LGG and HGG) display gradual increase in tissue stiffness that ranges from 100 to 10^4 Pa (Miroshnikova et al., 2016). In addition, the presence of fluidic and cystic tissue in tumors highlights that heterogeneous stiffness levels can develop at different tumor regions. Tumor cells sense the aberrant physical microenvironment and transduce mechanical force into intracellular signaling." S. Kaushik і A.I. Persson (2018): "Encapsulated within the skull, gliomas develop in a mechanically challenged environment in which fluid accumulation and high interstitial fluid pressure compresses the tumor and the surrounding normal tissue, driving GBM [glioblastoma] aggression (Ilkhanizadeh et al., 2018)."*

[4] Хоча, можливо, *"виразність"* такого прикладу — данина моді? Тому йдеться про органи, котрі мають високий рівень васкуляризації й функція котрих залежить від масштабних трансформацій топології міжклітинних взаємодій.

[5] Аналогічну функцію, найімовірніше, буде виконувати будь-яких пристрій, котрий забезпечуватиме рух крові судинами.

[6] Це саме стосується і прискорення твердих тіл — порушення їхньої структури поблизу прискорювача, який з ними контактує, оскільки у цій точці стиснення речовини прискорюваного тіла через протидію *(III закон Ньютона)* максимальне.

[7] Передусім, ідеться про МСК.

[8] J. Kim та співавт., 2009 a; D. J. Prockop, 2010; T. Borgonovo та співавт., 2015; K. Kono та співавт., 2015; B. G. Stultz та співавт., 2016; V. Nikitina та співавт., 2018; E. Karaöz, F. Tepeköy, 2019.

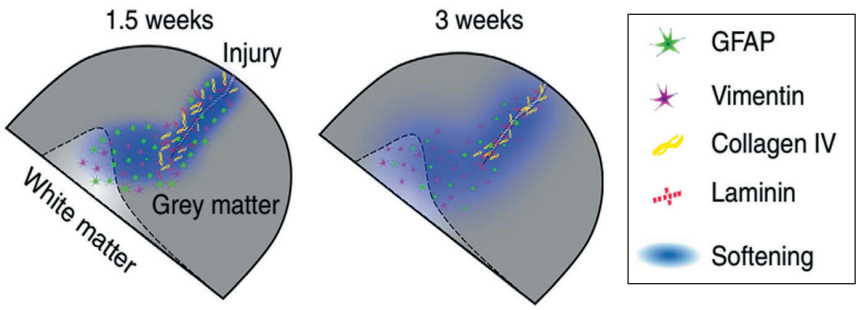


Рис. 231. М'якшання мозку дорослого щура у ділянці травми та довкола неї. E. Moeendarbary та співавтори *(2018)*

може зумовлювати їх елімінацію чи проліферацію, впливати на властивості, від яких залежить прогресія, інвазивність і метастатичність пухлини *(оглянуто Q. Huang та співавт., 2018)*.

Крім того, як можна було бачити, гідродинамічні впливи суттєво впливають і на апарат епігенетичної регуляції, транскрипцію, трансляцію і посттрансляційну модифікацію білків *(оглянуто D. A. Chistiakov та співавт., 2016)*. Механоцептивний апарат МСК впливає на їхній статус[1]; щонайменше Piezo-1[2]- і TRPM7-залежні шляхи трансдукції механічних впливів середовища закінчуються змінами транскрипції. Як уже згадувалося, механоцепція є значимим фактором нейроонкогенезу[3], щонайменше через Piezo-1 впливає на агресивність гліобластоми *(X. Chen та співавт., 2018; S. Kaushik, A. I. Persson, 2018)*, котра безсумніву, має генетичні і, можливо, епігенетичні механізми. Крім того, існують численні дані щодо механочутливості ядра, забезпечуваної складними нуклеолемально-цитоскелетними співвідношеннями[4]. Механогенні впливи на транскрипцію опосередковуються через транскрипційні фактори YAP і TAZ[5], елементи шляху Hippo[6] *(T. Panciera та співавт., 2017; див. рис. 232)*, котрі відіграють важливу роль у біології стовбурових клітин та в онкогенезі *(T. Panciera та співавт., 2017)*, а також через гомеобоксний фактор транскрипції NKX-2.5[7] і фактор MKL1[8] *(S. Cho та співавт., 2016; T. J. Kirby, J. Lammerding, 2018; див. рис. 233, 234)*. Крім того, можливе опосередкування механоцептивних впливів відомими механізмами хімічної модифікації ДНК[9] чи хроматинового апарату *(оглянуто у: S. Cho та співавт., 2016; T. J. Kirby, J. Lammerding, 2018)*. Нарешті, виникає питання: якщо механогенні впливи збільшують проникність специфічних каналів нуклеолеми *(оглянуто S. Cho та співавт., 2016)* — чи не сприяє це надходженню у ядро мутагенів — приміром, перекисних радикалів, продукція котрих, як відомо, щонайменше у ендотеліоцитів залежить від характеру гідродинамічної, потокової стимуляції *(див. том II, с. 384-388, 393-397)*?

---

[1] TRPM7/актин-опосередкований шлях; TRPM7 — *transient receptor potential cation channel, melastatin subfamily, member 7*; E. Xiao та співавт., 2016.

[2] Див. розкритий *M. M. Pathak* та співавторами *(2014)* механізм для НСК.

[3] Оглянуто у: A. I. M. Athamneh, D. M. Suter, 2015; A. Goriely та співавт., 2015; J. M. Barnes та співавт., 2017; K. R. Long, W. B. Huttner, 2019; а також: D. E. Koser та співавт., 2016; N. Antonovaite та співавт., 2018; G. Seano та співавт., 2019; A. J. Thompson та співавт., 2019

[4] Оглянуто у: S. Cho та співавт., 2016; T. J. Kirby, J. Lammerding, 2018.

[5] *T. Panciera* та співавтори *(2017)*: "*YAP and TAZ have been identified as conserved mechanotransducers, reading a very diverse set of mechanical cues, from shear stress to cell shape and extracellular matrix rigidity, and translate them into cell-specific transcriptional programmes. ... YAP and TAZ as mechanotransducers provides insight into how aberrant cell mechanics drive the onset of multiple diseases, including atherosclerosis, fibrosis, cardiac hypertrophy, muscular dystrophy and cancer.*"

[6] *https://en.wikipedia.org/wiki/Hippo_signaling_pathway;* YAP — *Yes-associated protein (https://en.wikipedia.org/wiki/Hippo_signaling_pathway); Yes — proto-oncogene tyrosine-protein kinase (https://en.wikipedia.org/wiki/YES1); "yes"*, ймовірно, є абревіатурою від номенклатурної назви одного з вірусів саркоми птахів, у складі якого був уперше виявлений відповідний ген: *["**Y**amaguchi, 19]73 and **E**sh **s**arcoma virus" (вірус був ідентифікований у курей породи білий леггорн на фермі міста Yamaguchi у грудні 1973 р. — S. Itohara та співавт., 1978 [Itohara S, Hirata K, Inoue M, Hatsuoka M, Sato A. Isolation of a sarcoma virus from a spontaneous chicken tumor. Gan. 1978;69(6):825–30]; а також у молодих курей породи білий леггорн на фермі у добродія Esh, що у Ланкастері, Пенсильванія, США — A. M. Wallbank та співавт., 1966; див. також: H. Kitamura та співавт., 1982; J. Ghysdael та співавт., 1981);* ймовірно, первинною назвою гена була *"yas"* — абревіатура від **Y**73 **a**vian **s**arcoma virus, саме так він позначений у статті першовідкривачів M. Yoshida та співавторів, причому цитований H. Kitamura та співавторами *(1982)* як *"yes". TAZ (WW domain-containing transcription regulator protein 1) — transcriptional coactivator with PDZ-binding motif (https://en.wikipedia.org/wiki/Hippo_signaling_pathway; https://en.wikipedia.org/wiki/WWTR1).* Стосовно абревіатури *"PDZ": "PDZ is an acronym derived from the names of the first proteins in which the domain was observed. Post-synaptic density protein 95 (PSD-95) is a synapti cprotein found only in the brain.[7] Drosophila disc large tumor suppressor (Dlg1) and zona occludens 1 (ZO-1) both play an important role at cell junctions and in cell signaling complexes.[9]" (https://en.wikipedia.org/wiki/YAP1).*

[7] Абревіатура від "*NK2 Homeobox 5*"; NKX — від "*NK(Dr. melanogaster)-related homeobox gene*"; *https://en.wikipedia.org/wiki/Homeobox_protein_Nkx-2.5.*

[8] *Megakaryoblastic leukemia (translocation) 1*; *https://en.wikipedia.org/wiki/MKL1.*

[9] Метилювання, глікозилювання тощо.

Отже, МСК, як стовбурові клітини, для котрих найпростіше підозрювати рутинну змінність компарментів існування, зокрема у черезсудинний спосіб, можуть бути епіцентром усіх цих процесів. А тому — носієм генетичних та інших новел...

Далі. Враховуючи значну кількість даних щодо потрапляння у речовину мозку і ймовірну нейроногенну диференціацію МСК[1], можливість їх спонтанного злиття з нейронами[2], а також можливість циркуляції нестинпозитивних прогеніторів кістково-мозкового походження у крові[3], реальність трансферу набутих змін геному[4], транскриптоми і протеому у мозок виключати важко. І ось — подумалось нам — у такий спосіб може збільшуватися ймовірність змін геному, транскриптому і протеому мозку — щонайменше на рівні мозкових ендотеліоцитів, а можливо, і нейронів.

Як підсумок: думаємо, наявного матеріалу достатньо, аби позбавити шлейфу фантасмагоричності підозри в існуванні залежного від помпової функції серця механізму варіатизації якостей нейронних мереж мозку — співумова ментальної новизни.

холодне серце й гарячий мозок; подекуди навпаки...

макротеплофізика мозку

Механікою і електрофізіологією частка сучасної фізики у розумінні функції мозку не вичерпується. Є ще теплофізика мозку. Не менш перспективна і теж міцно залежить від помпової функції серця.

Користується загальним вжитком твердження, що мозок людини у метаболічному плані — один з найактивніших органів; в усякому випадку, усім відома цифрова ілюстрація цього переконання — при масі у 2 % від маси тіла мозок отримує ~20 % ударного об'єму лівого шлуночка, споживає ~20 % глюкози і кисню, забезпечує ~20 % витрат енергії у стані спокою[5]. Метаболічні реакції, як будь-які процеси у Всесвіті, згідно з законами термодинаміки відбуваються з певними тепловими втратами. Загальна втрата енергії у вигляді теплопродукції організму у стані спокою складає ~80 Вт[6], мозку — ~20 Вт[7] *(M. Caputa, 2004; G. Bertolizio ma*

---

[1] D. S. Krause, 2002; J. R. Sanchez-Ramos, 2002; E. L. Herzog та співавт., 2003; J. E. Grove та співавт., 2004; P. Lu та співавт., 2004; A. R. Alexanian, 2007; A. R. Alexanian та співавт., 2008; C. Heinrich, C. Rouaux, 2015; О. А. Рыбачук та співавт., 2015 *[Рыбачук О. А., Кирик В. М., Побережный П. А., Бутенко Г. М., Пивнева Т. А. Пластичность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации в ишемически поврежденную нервную ткань in vitro. Гены & Клетки. 2015;X(1):51–61];* D. Dennie та співавт., 2016; А. А. Пальцын, С. В. Комиссарова, 2016 *[Пальцын А. А., Комиссарова С. В. Двухъядерные нейроны Пуркинье. Пат. Физ. Эксп. Тер. 2016;60(4):107–13, https://pfiet.ru/article/view/566];* R. Thompson та співавт., 2019; D. N. Urrutia та співавт., 2019; K. Venkatesh та співавт., 2019. Описані у літературі випадки нейрогенного диференціювання МСК деякі автори пов'язують з наявністю нестинпозитивних похідних нервового гребеня серед МСК кісткового мозку *(S. L. Lindsay, S. C. Barnett, 2016; D. Lu та співавт., 2019),* а також у крові *(S. Pacini, I. Petrini, 2014; M. Ortega-Martinez та співавт., 2015).*

[2] Йдеться про клітини Пуркіньє людини і гризунів *(M. Alvarez-Dolado та співавт., 2003; J. M. Weimann та співавт., 2003; K. Кетр та співавт., 2011, 2012, 2014, 2016; D. Diaz та співавт., 2012; див. також C. Cusulin та співавт., 2012);* описане також злиття МСК з кардіоміоцитами і гепатоцитами *(M. Alvarez-Dolado та співавт., 2003)*.

[3] S. Pacini, I. Petrini, 2014; M. Ortega-Martinez та співавт., 2015.

[4] Йдеться про уже згадане щойно спонтанне злиття клітин, перенесення частин ядерного геному іншими способами — Кордюм В. А. Наша *"шагреневая кожа"* — это наша проблема. Нам ее и решать. — К.: Логос, 2006. — 264 с.; Кордюм В. А. Информационные потоки в биосфере. И не только. К.: Академпериодика, 2016. — 200 с.

[5] Йдеться про частки від споживання усім тілом; *https://ru.qwe.wiki/wiki/brain;* H. Wang та співавт., 2016; *S.* Camandola, M. P. Mattson, 2017; M. E. Watts та співавт., 2018; A. Schurr, 2020 [*https://www.intechopen.com/books/cellular-metabolism-and-related-disorders/cerebral-energy-metabolism-measuring-and-understanding-its-rate*]. У *http://en.m.wikipedia.org/wiki/Human_brain (05.08.2020 р.),* з посиланням на D. D. Clark і L. Sokoloff *(1999; Clark, D. D.; Sokoloff. L. (1999).* Siegel, G. J.; Agranoff, B. W.; Albers, R. W.; Fisher, S. K.; Uhler, M. D. *(eds.). Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. Philadelphia: Lippincott. pp.637–670. ISBN 978–0-397–51820–3.),* подають частку викиду лівого шлуночка на рівні 15 %, споживання кисню — на рівні 20 %, глюкози — на рівні 25 %.

[6] *https://habr.com/ru/post/373741/;* Ю. И. Лучаков і П. Д. Шабанов (2012) для людини масою 70 кг дають цифру ~72 Вт, у тому числі для голови — ~15 Вт *[Лучаков Ю. И., Шабанов П. Д. Теплообмен различных областей тела человека со средой. Обзоры по клинич. фармакол. и лек. терапии. 2012;10(4):54–7].*

[7] M. Caputa *(2004): "Humans have a relatively large brain, which accounts for ~20 % of the organism's resting metabolic heat production."* G. Bertolizio та співавтори *(2011): "The human brain is responsible for 15–20 % of the body's resting metabolic heat production."* Цей показник удвічі менший у приматів і вчетверо — у інших ссавців: *"The human brain utilizes 20–25 % of the energy budget, compared with primates (8–10 %), and other mammals (3–5 %; [Leonard, W. R., Snodgrass, J. J., and Robertson, M. L. (2007). Effects of brain evolution on human nutrition and metabolism. Annu. Rev. Nutr. 27, 311–327. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093659; Squire, L. R. (2012). Fundamental Neuroscience. Amsterdam; Boston, MA: Elsevier]." (H. Wang та співавт., 2016; повні бібліографічні реквізити подано нами — В. М.).* Слід розуміти, що частина споживаної мозком енергії трансформується в інші хімічні зв'язки, тобто зазнає перетворень у контексті амортизації структурних елементів мозку, а також у структурній фіксації інформації *(пластичність як основа пам'яті);* інша, найімовірніше, більша частина, трансформуючись через каскад хіміко-електричних перетворень, у кінцевому висліді перетворюється у теплову енергію. На наш погляд, далеким від вирішення є складне філософське і навіть світоглядне питання щодо енергетичного еквіваленту інформації: якщо вона уне-

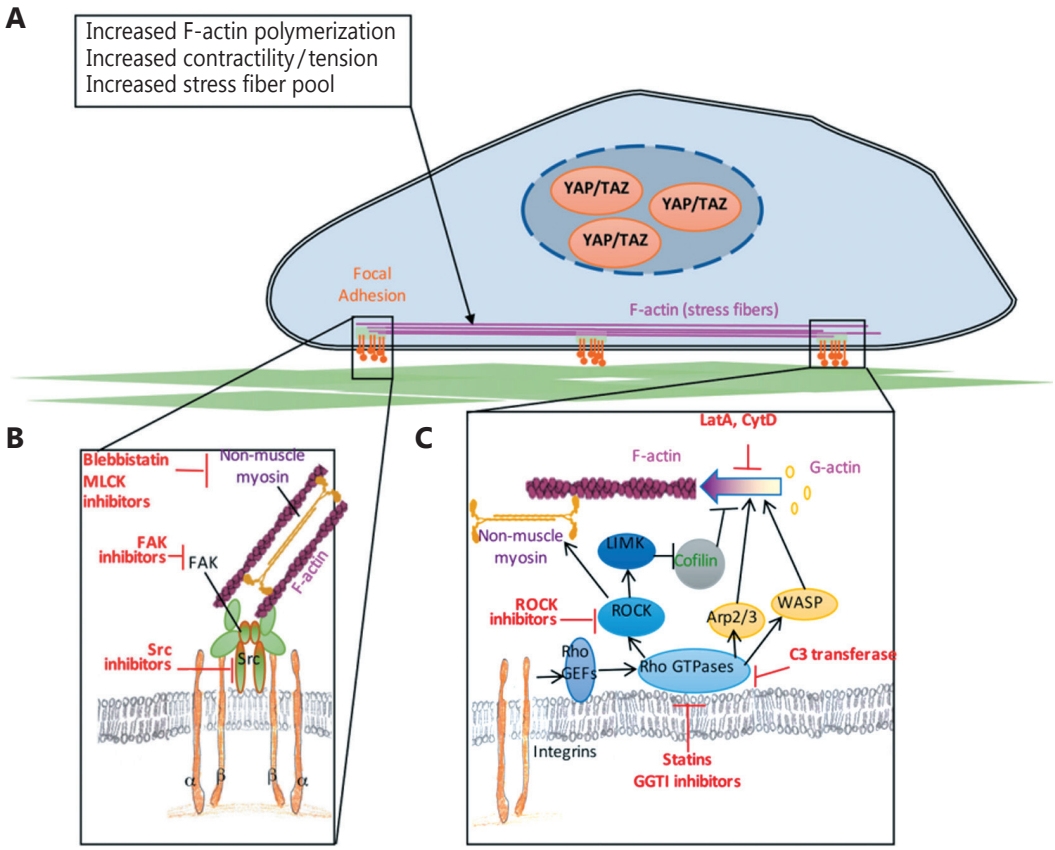


Рис. 232. Ядерні механотрансдуктори. T. Panciera та співавтори *(2017)*. Умовні позначення, розкриті авторами: Arp2/3 — actin-related protein 2/3 complex; C3 — clostridium botulinum C3 exoenzyme; CytD — Cytochalasin D; ECM — extracellular matrix; F-actin — filamentous actin; FAK — focal adhesion kinase; GEFs — guanine nucleotide exchange factors; GGTI: — geranyl-geranyl transferase I; LatA — LatrunculinA; LIMK — LIM domain protein kinase; MLCK — myosin light chain kinase; ROCK — Rho-associated protein kinase; WASP — Wiskott – Aldrich syndrome protein

співавт., 2011), причому середня температура мозку на 0.5–2 °C вища, ніж центральна температура тіла *(G. Bertolizio та співавт., 2011[1]; H. Wang та співавт., 2014[2])*, і обидва показники демонструють кореляцію *(H. Wang та співавт., 2014[3])*. Цю теплову енергію необхідно відводити, тобто голову і, власне, мозок слід охолоджувати. Отже, з очевидних причин, теплофізична проблематика мозку у макроскопічному вимірі охоплює, щонайменше, два інженерні аспекти: ефективне охолодження мозку за звичної температури фізичного оточення[4] і теплова ізоляція мозку від нагрівання голови гарячим близьким довкіллям.

залежнена від енергії і матерії, на що тоді мозок витрачає енергію? Якщо мозку належить лише функція облаштування місця реалізації інформаційних процесів — єдиного і неповторного місця, однак не джерела інформації — інформація дійсно сама по собі залишається незалежною від матерії і цим вичерпується смисл позиції дихотомізму. Якщо ж мозок *"продукує"* інформацію, а не є лиш необхідним майданчиком для розгортання інформаційних процесів, буття котрих не обумовлене, однак, матерією, — яка тоді *"енергетична ціна"* інформації? Очевидно, що між двома щойно окресленими крайніми філософсько-світоглядними точками існують *"проміжні"*, розгляд котрих віддаємо на розсуд читачеві. Ми ж продовжимо. Виконувана під дією нервової системи м'язова робота здійснюється шляхом перетворення енергії м'яза: транссинаптична передача енергії з очевидних причин, якщо і має місце, мізерна. Коротше кажучи, скидається на те, що більшість спожитої мозком енергії *(якщо інформація на етапі передання [а не на етапі створення] не має енергетичної ваги)* трансформується у теплову, тобто стає тим, що ми називаємо теплом, котре продукує мозок.

[1] "*Central body temperature is strictly maintained within ± 1.0 °C from normal temperature (37 °C).*"

[2] "*Extensive animal and human data have conclusively established that core brain temperature is generally higher than body temperature, but correlates well with body temperature (Serota, 1938, 1939a; Mcelligott and Melzack, 1967a; Hayward and Baker, 1969; Sedunova, 1992; Mellergard, 1995; Hirashima et al., 1998; Rossi et al., 2001; Kiyatkin et al., 2002; Wang et al., 2004; Mitchell et al., 2006; Lust et al., 2007; Maloney et al., 2007; Zhu et al., 2009).*"

[3] "*In general, core brain temperature is higher than body temperature but correlates well with body temperature.*"

[4] Тобто "*каналізування*", відведення теплової енергії від нейронів в оточення голови.

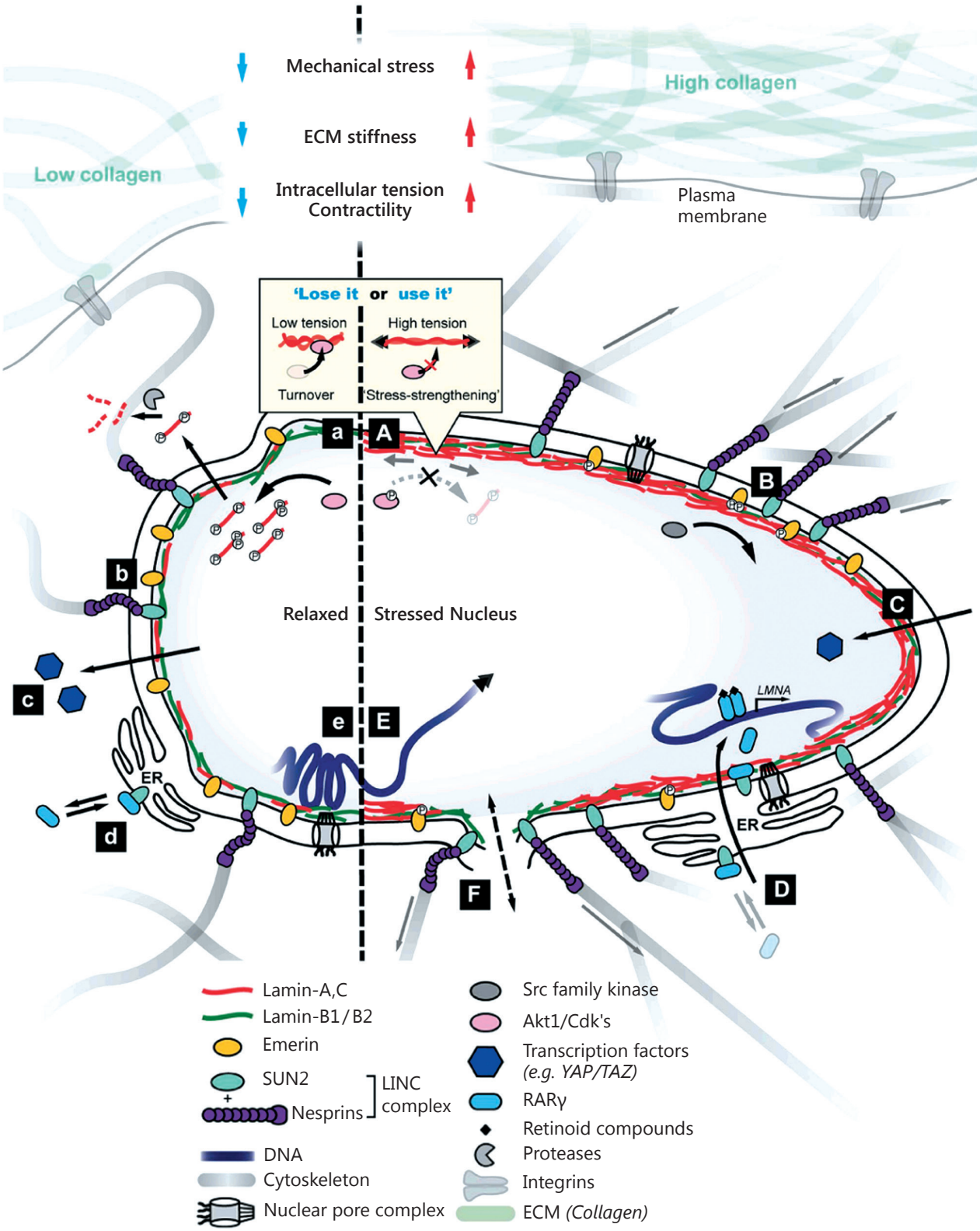


Рис. 233. S. Cho та співавтори *(2016)*. Деякі умовні позначення: ECM — extracellular matrix; RARγ — retinoic acid receptor γ

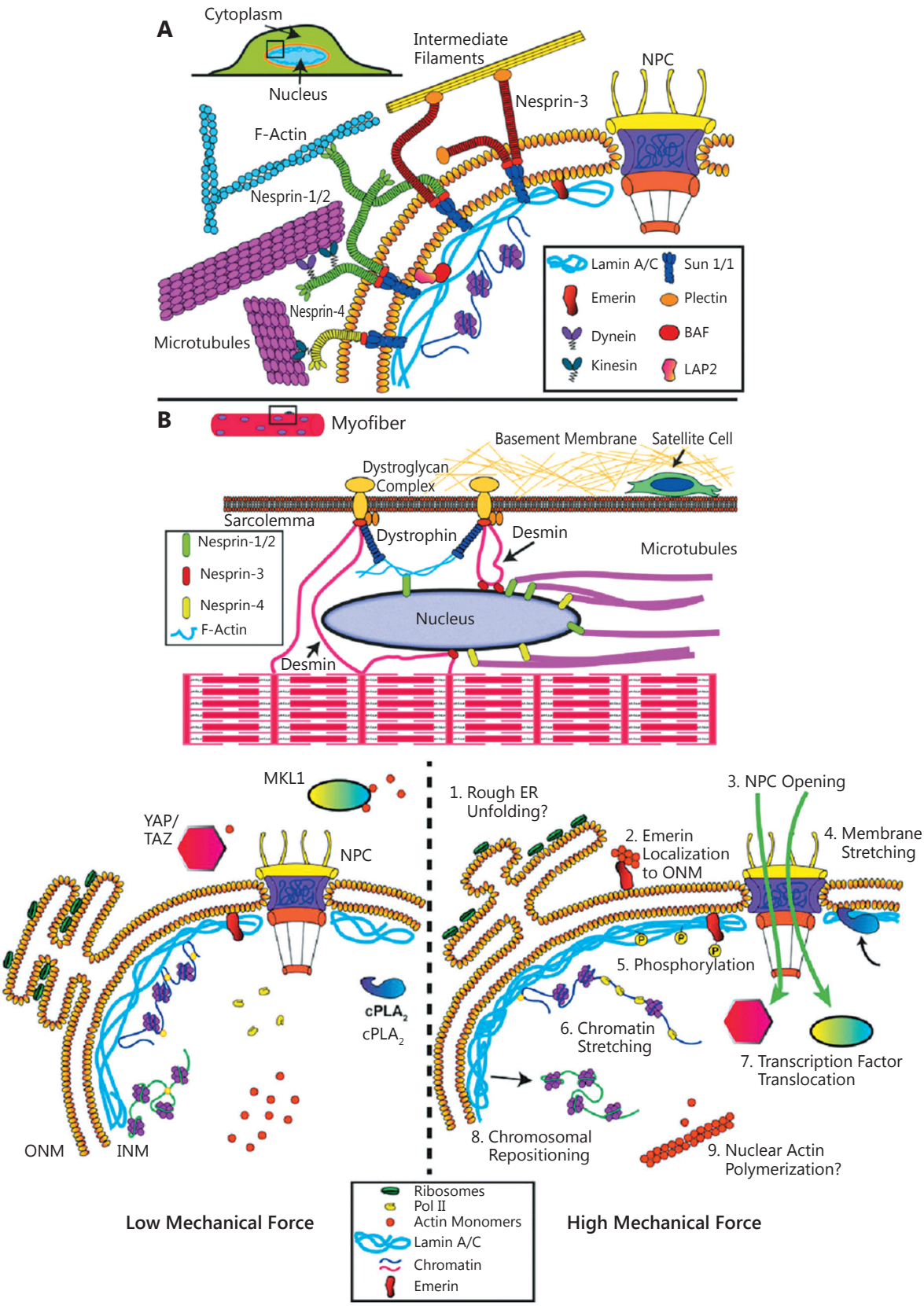


Рис. 234. Механочутливе ядро. Кілька версій. T. J. Kirby і J. Lammerding *(2018)*

Ранні роботи розглядали ряд макроскопічних компонентів системи охолодження мозку — суміжні і тому *"теплообмінювальні"* артеріальні й венозні судини шиї[1], ТМО і губчатку[2], ~LCS~, судини м'якої оболони й підпавутинного простору[3], судини носової порожнини *(M. Caputa, 2004; M. K. Irmak, 2004)*, судини апоневротичного шолома, підапоневротичного шару і шкіри голови *(H. Wang та співавт., 2016[4])*. Очевидно, що базовими площами тепловіддачі тіла у зовнішнє середовище є шкіра, легені, стінки порожнини рота і носа, прилеглих відкритих повітроносних пазух, а також ротоглотка і носоглотка[5]. Збільшення температури мозку обумовлює зміну його регіонарної активності[6], зменшення ефективності його функції, втому і далі — тепловий шок[7] *(G. Bertolizio та співавт., 2011)*. Цікаво, що під час декомпресивної трепанації на тлі черепно-мозкової травми спостерігають зменшення температури кори головного мозку у зоні втручання на 5–10 °C порівняно з температурою ядра[8]; видалення частини склепіння черепа у висліді збільшує теплообмін між

[1] Різниця між температурою крові у яремній вені і, очевидно, сонній артерії складає ~0.3 °C *(H. Wang та співавт., 2014, з посиланням на: D. A. Yablonskiy та співавт., 2000; L. Nybo та співавт., 2002)*.

[2] Йдеться насамперед про судинні компоненти губчатки — випускні *(скидувальні, емісарні)* вени. За умов істотної віддачі тепла у зовнішнє середовище раціонально вважати, що венозна кров відтікає від голови холоднішою, аніж притікає артеріальна, отже, артеріальна кров, котра потрапляє у мозок, може охолоджуватися об венозні колектори. Чи має місце такий стан за реальних умов — невідомо.

[3] Де і здійснюється теплообмін; оглянуто у: W. Zenker, S. Kubik, 1996.

[4] H. Wang та співавтори *(2016): "The scalp has unique anatomical and physiological properties that are relevant to the thermal interactions between the brain and the external environment. For example, the forehead has one of the highest sweat gland densities and a greater sweat response, facilitating evaporative cooling of the brain during thermal loading (Cotter et al., 1995). The scalp blood vessels provide relatively high, constant blood flow compared with the rest of the body, with the ratio of scalp blood flow to surface area 4–10 times greater than that of the trunk and proximal limbs (Hertzman and Randall, 1948). Additionally, the scalp blood vessels demonstrate little or no vasoconstriction in response to cold (Froese and Burton, 1957), acting as a potential mechanism of enhanced evaporative cooling. The robust and relatively constant blood flow in the scalp provides a vascular thermal shielding mechanism to help maintain brain temperature homeostasis. Conversely, although the head and neck represent only 7–9 % of the total body surface area, even a small increase in heat loss from surface cooling of this region causes a relatively larger cooling of the body core (Pretorius et al., 2006). Clinically, because of the unique physiological characteristics, scalp arteries are routinely used as donor vessels for extracranial-intracranial bypass procedures to enhance cerebral vascularization; however these same properties give rise to the possibility that simple lacerations of the scalp may result in hemorrhagic shock or even prove fatal (Lemos and Clark, 1988). In sum, the scalp has features, including sweat glands and specialized blood vessels that promote uniquely rapid thermal homeostasis of the brain."*

[5] G. Bertolizio та співавтори *(2011): "The respiratory tract cools the rostral base of the brain by conduction through the cribriform plate, through which an additional 100 W of heat can be eliminated (41). ... The [cerebral blood flow], the most important factor in brain heat washout, is more effective in deep zones than on the superficial ones (higher blood–brain temperature gradient) (4)."* Звідси гіпотетична охолоджуюча і через це — нормалізуюча стосовно активності мозку функція позіхання *(A. C. Gallup, O. T. Eldakar, 2013)*, під час якого, як вважають, відкриті у носову порожнину пазухи черепа, передусім пазуха Гаймора, деформуються і таким чином вентилюються: *"As a result, the current authors postulate that the thin sinus walls may flex when the pterygoid musculature contracts during jaw activity, such as yawning. This powerful flexing may act to ventilate the human sinus system similar to that described in birds. Therefore the proposed ventilation process may assist in controlling brain temperature and insuring the maintenance of integrated functions of the brain." (A. C. Gallup, G. D. Hack, 2011).* Приміром, задня стінка пазухи Гаймора *[sinus Highmori],* як виявилось, слугує початком *m. pterygoideus medialis et lateralis: "... posterior wall of the maxillary sinus serves as an origin for both medial and lateral pterygoid muscle segments, and that there is a confluence of fibers from both muscles." (Ibid.).* На користь охолоджувальної функції позіхання з'являються нові роботи, у тому числі експериментальні *(J. R. Eguibar та співавт., 2017).* До речі, у крокодилів чи не найважливішою зоною тепловіддачі вважають носову ділянку голови, ймовірно, завдяки розвиненій, значно розгалуженій системі локального венозного кровоплину, що дренується у пазухи ТМО: *"The nasal region in crocodilians is probably the most prominent site of thermal exchange, as it offers a substantial surface area and is completely surrounded by blood vessels. The venous drainage routes from the nasal region offer routes directly to the dural venous sinuses and the orbit, offering evidence of the potential to directly affect neurosensory tissue temperatures." (W. R. Porter та співавт., 2016)*.

[6] G. Bertolizio та співавтори *(2011)*: "*In hyperthermic conditions, single photon emission tomography images show increased metabolism in the hypothalamus, thalamus, corpus callosum, cingulated gyri, and cerebellum, whereas a decrease is observed in the caudate, putamen insula, and posterior cingulum.*"

[7] G. Bertolizio та співавтори *(2011): "Heat stroke is a complex syndrome normally prevalent in hot climates and characterized hyperthermia (core temperature > 40 °C), delirium, coma, multiorgan failure, and/or disseminated intravascular coagulation (58,59). While a cerebral temperature over 40 °C is associated with tissue damage and an increased incidence of mortality (58), a mere 1 °C increase above 37°C can cause neurological deterioration and measurable histopathological lesions (60). A sustained increase of 1.5 °C in the hippocampus leads to cellular damage (61). In an extremely hot environment, especially during physical exercise, MAP reduction increases the risk of transient intestinal ischemia, lipopolysaccharides (LPS) translocation and release of endotoxins. This activation of the immune system triggers the release of inflammatory and pyrogenic cytokines (58). This cascade of events eventually ends in heat accumulation, systemic inflammation, hypotension, and an increased permeability of the blood–brain barrier (BBB) (62). During heat stroke, the reduction in [cerebral blood flow], secondary to systemic hypotension and raised the intracranial pressure (ICP) (cerebral edema), activates the neurotoxic cascade (i.e., glutamate, dopamine, serotonin, cytokines) and leads to neuronal damage and necrosis. ... In a study on cerebral tissues subjected to a temperature of 40–47.5 °C (65), neurons showed an increase in oxygen consumption, ammonia production, and acid phosphate that eventually lead to rupture of lysosomes, autolysis, and necrosis. Thermal stress (40 °C). increases the frequency of synaptic currents and release of GABA, glutamate and glycine, as signs of neuron damage and decrease in survival rate (66,67). In some circumstances, heat can induce "programmed cell death" (i.e., apoptosis) (68). The exposure to elevate temperatures (heat shock) can either lead to cellular apoptosis or necrosis, but it also can protect subsequent stressful injuries, depending on the timing, the intensity, and duration of the insult (68). Heat, as other environmental stress such as inflammation, ischemia, infection, chemical/physical damage, induces the synthesis of heat shock proteins (Hsp)."*

[8] H. Wang та співавтори *(2014): "Without these layers, the surgically exposed cerebral cortex can have temperatures 5–10 °C below core body temperatures (Gorbach et al., 2003; Kalmbach and Waters, 2012)."*

мозком і зовнішнім середовищем[1] *(H. Wang та співавт., 2014)*. Ймовірно, особливості форми нашого тіла мають важливе значення для оптимізації тепловтрат: розташування мозку у випнутій частині — голові полегшує тепловідведення, однак сфероїдність мозкової частини черепа, з характерною для неї мінімальною площею, обмежує його *(Ibid.)*.

~LCS~, як один з основних холодагентів, котрий відводить тепло від мозку до судин ТМО, черепа, підапоневротичної клітковини й шкіри голови, має велику площу контакту з найбільш теплопродукуючою частиною мозку — корою. Площа контакту між ~LCS~ і мозком загалом[2] у людини сягає 2300 см^2 *(H. Wang та співавт., 2014[3])*, що відповідає квадрату зі стороною ~47 см. Розрахункова ж площа контакту міжклітинної рідини і клітинного компонента й нейропілю мозку складає ~250 см^2 у 1 г мозкової речовини *(H. Wang та співавт., 2014[4])*, тобто 37.5 м^2 для мозку масою 1500 г, що відповідає квадратній поверхні зі стороною у ~6 м[5]. Ледь не площа малої однокімнатної квартири!

мікротеплофізика мозку

Продукування тепла мозком і переважання його середньої температури над температурою ядра тіла[6] пов'язують із нейронною і в цьому сенсі метаболічною активністю *(G. Bertolizio та співавт., 2011[7])*, що неодмінно провокує припущення стосовно залежної від функції нейронів локальної теплопродукції у мозку, тобто його *"термонеоднорідності"*[8]. Останнє, однак, тривалий час курйозно вважалося помилковою спекуляцією[9] *(M. Caputa, 2004)*, незважаючи на емпіричну вкоріненість та історичну тяглість такого погляду *(H. Wang та співавт., 2014[10])*.

---

[1] H. Wang та співавтори *(2014): "The surgical removal of a large piece of skull, performed to relieve the intracranial pressure after brain injury, increased brain's thermal susceptibility to the external environment and resulted in lowered brain temperatures (Nakagawa et al., 2011; Suehiro et al., 2011)."*

[2] Тобто із його зовнішньою і шлуночковою поверхнями.

[3] З посиланням на: H. Elias, D. Schwartz, 1969.

[4] З посиланням на: C. Crone, 1963; M. E. Raichle, 1983.

[5] Див. том II, с. 372, 373; том III, с. 224. Зазначимо, що, враховуючи наявність суміжсудинного простору вздовж усіх судинних елементів мозку, ця цифра *(~38 м^2)* прогнозовано не менша, ніж величина загальної площі ендотелію мозку *(~18 м^2)*.

[6] Щонайменше, у людини.

[7] З посиланням на: T. A. Whitten та співавт., 2009; J. Sahuquillo, A. Vilalta, 2007. G. Bertolizio та співавтори (2011): *"The intensive neuronal metabolism determines the gradient between brain and body core temperature (Sahuquillo J, Vilalta A., 2007). It is postulated that heat production depends on the frequency of neuronal firing and intracellular activities (i.e., Na^+/K^+-ATPase pump rate)."*

[8] На даний час визнається, що "*... gradient of 0.5–1* °C *can be measured between areas of the brain (10–13)." (G. Bertolizio та співавт., 2011). Цікаво, що висновок праці K. N. Fountas та співавторів (2004), котру у цьому ключі цитують G. Bertolizio та співавтори (2011), протилежний: "Cerebral temperature was relatively stable through the brain parenchyma in this study.", "Intraventricular temperature, although it shows some variance, was relatively similar throughout the cerebral hemispheres. Thus, as intraventricular temperature reflects generalized cerebral hemispheric temperature ...", однак доповнений застереженнями: "Such observation aside, it should be remembered that the deeper gray matter structures of the brain were not assessed in this study.* ***Empirically and by some earlier observation, the greater metabolic activity and cerebral circulation in these areas might well cause higher temperature than the one found in the white matter*** *(4). Further studies might be needed to test the homogeneity of the intracranial temperature in these deeper cerebral structures. Multiparameter neurophysiologic monitoring and advanced modern functional imaging techniques (functional magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy) (1) might lend themselves to the exploration and, eventually, to the monitoring of the global brain temperature." (виділено нами — В. М.)*.

[9] Приміром, M. Caputa *(2004)* пише: *"Because local cerebral blood flow is continuously adjusted to the local metabolic rate, each brain region remains at a constant temperature level above that of the arterial blood, irrespective of local changes in neural activity (Hayward and Baker, 1969)."* Хоча, на думку H. Wang та співавторів *(2014)*, ознайомлення з матеріалом робіт J. N. Hayward та M. A. Baker *(1968, 1969)* свідчить на користь регіонарної диференціації мозку за температурним критерієм.

[10] H. Wang та співавтори *(2014): "Attempts to understand and measure the specific thermal properties of neurological systems began in the mid-19th century. Major advancements proceeded in-stride with improvements in the sophistication of thermal recording equipment. In 1848, the physicist and physiologist Herman von Helmholtz undertook experiments to be the first to measure both the conduction velocity of the action potential, and the heat produced by it in frog motor neuron. However, the equipment of the day did not possess the necessary amplification to characterize the thermal phenomena (Helmholtz, 1848). In 1892, William James wrote "brain activity seems accompanied by a local disengagement of heat." This was based on Moritz Schiff's 1860s studies of brain temperature in the awake dog, where a 1 °C temperature rise was recorded following the presentation of meat (James, 1892). In 1904 and 1908, Walther Nernst demonstrated that the potential across the neural membrane was dependent upon both ionic concentrations and temperature, and discovered the threshold for stimulation of the action potential in the frog sciatic nerve. The first successful experiments to quantify heat production from a train of neural impulses were performed in crustaceans and showed an average increase of 2μ °C per impulse (Hill, 1929; Feng, 1936). With improved thermal recording equipment, measurements in the brain of cats revealed several key features: (1) an approximately 1 °C gradient exists between the cooler cortical regions and warmer basal regions; (2) the depth of anesthesia correlates with the lowering of brain temperature; (3) brain temperature can be reduced with extracranial cooling; (4) a rise and fall in temperature occurs with sleep and arousal; and (5) a rise of temperature in neuronal pathways is associated with sensory stimuli on an extended time course beyond the duration of the stimulus (Serota and Gerard, 1938; Serota, 1939b). As knowledge of the mechanisms of the action potential grew, so did the understanding of the temperature dependence of the neural impulse. Hodgkin and Huxley recognized the temperature dependence of the action potential form and the ionic gating parameters by which the impulse is generated (Hodgkin and Huxley,*

Попри те, що локальні зміни температури речовини мозку у спокої[1] і при різних видах його активності[2] засвідчено багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями *(оглянуто H. Wang ma співавт., 2014; див. далі)*, уявлення про характер і величину таких змін протягом останніх двох десятиліть змінювалися, суттєво залежачи від методів вимірювання температури, а також від виду, віку й розмірів живих об'єктів[3].

Згідно з ранніми дослідженнями[4] при зоровій та, ймовірно, інших видах сенсорної стимуляції спостерігають флуктуації[5] локальної регіонарної температури мозку у межах ~0.2–0.5 °C[6]. За цими ж даними у більшості випадків реєструють саме зменшення температури в активованій ділянці мозку[7], тоді як збільшення виявляють на поверхні голови, над активованою ділянкою мозку[8], що, ймовірно, пов'язано з регіонарним транскраніальним відведенням теплової енергії. Отже, реєстроване зменшення локальної температури речовини мозку у відповідь на сенсорну активацію можна пояснити обумовленим технічними обмеженнями часовим діастазом між стимуляцією і верифікацією, завдяки чому до моменту реєстрації локально збільшена гемоперфузія уже встигає влаштувати відведення вивільненої нейронами теплової енергії і зменшити локальну температуру мозку до рівня ядра тіла, тобто до температури артеріальної крові[9]. Чимось схожі дані

1952; Huxley, 1957). In 1958, again with the introduction of superior signal amplification and thermopile equipment, the first recordings of heat production from a single neuronal impulse were recorded in the crab (Abbott et al., 1958). These results showed a biphasic response with heat production 80 % greater than previously estimated and absorption of heat creating the averaged 2μ °C signal. This production and absorption was found to be temporally correlated with the depolarization and repolarization of the neural membrane during the action potential (Ritchie, 1973). In 1966, with an early understanding of the impact of the vascular system on brain temperature, Delgado and Hanai produced temperature changes in the ipsilateral orbital cortex by heating and cooling the exposed carotid artery using irrigation with Ringer's solution (Delgado and Hanai, 1966a). The posterior cruciate gyrus, however, was not similarly cooled. The authors remarked that this was due to "the considerable circulatory independence of these regions." Their results also confirmed the heterogeneity of intracerebral temperatures, in contrast to the claims of several early investigators (Rampone and Shirasu, 1964; Kawamura and Sawyer, 1965b). Several studies have confirmed temperature gradients between different brain regions in large and small animal studies (Delgado and Hanai, 1966a; Mcelligott and Melzack, 1967b; Hayward and Baker, 1968a; Andersen and Moser, 1995; Moser and Mathiesen, 1996; Thornton, 2003). It was assumed that greater insulation and a warm blood supply generated these gradients."

[1] H. Wang та співавтори *(2014): "Cerebral structures appear to have their own basal temperatures, with the temperature differences between various brain regions remaining relatively constant (Kiyatkin et al., 2002). A thermal gradient of 1.4 °C between the hypothalamus and the cortex was reported in free moving cats as early as 1938 (Serota, 1938, 1939a). From the results of temperature measurements between arterial blood and 100 brain and subarachnoid sites in 16 monkeys during 347 experiments, Hayward et al. (Hayward and Baker, 1968b) constructed a thermal map of the primate brain (Figure 1). Significant background inter-hemispheric thermal asymmetries have also been reported. For example, the left hemisphere temperature in rats under local anesthesia was noted to be 0.5–0.8 °C higher than the right (Shevelev, 1998)*."

[2] H. Wang та співавтори *(2014): "Brain temperature fluctuations related to sleep, arousal, sensory stimulation, and environmental challenges have been reported in monkeys (Hamilton, 1963; Hayward and Baker, 1968b; Reite and Pegram, 1968), rabbits (Kawamura and Sawyer, 1965a), cats (Serota, 1938, 1939a; Delgado and Hanai, 1966b), dogs (Hammel et al., 1963; Jackson and Hammel, 1963), sheep (Hemingway et al., 1966), and rodents (Kovalzon, 1973; Sullivan et al., 1988; Kiyatkin et al., 2002; Trubel et al., 2006). The electrophysiological correlates of spatial learning and memory have a strong relationship with temperature (Erickson et al., 1996). In the awake freely moving rats, temperature in hippocampus and piriform cortex can decrease 0.5–36.5 °C over a 1 h period of sleep and quiet wakefulness, and then increase 1.5–38 °C when the rat is actively exploring (Andersen and Moser, 1995). The temperature fluctuations appear small in anesthetized states but can be quite significant (1–3 °C) in freely moving animals (Fig. 2). The sexual arousal-related temperature increase in the nucleus accumbens (NAcc) of approximately 1.8 °C in the rat was reported byKiyatkin and Mitchum (2003). Kiyatkin and Brown (2004) and Kiyatkin and Bae (2008) also demonstrated that the magnitude of such fluctuations appeared to depend on the pre-stimulus basal temperature values. In rats, when basal temperatures were low, brain temperature increase was large. However, the thermal response became gradually weaker when basal temperatures were high. Experimental stimuli such as feeding, social interaction, and tail-pinch induced rapid, unique, and relatively long lasting brain temperature elevations, occurring significantly faster and with greater magnitude than the corresponding temperature elevations in arterial blood (Kiyatkin et al., 2002)."* У людини: *"The detected temperature increases (0.04–0.08 °C) with various stimuli were quite small compared with animal data obtained using thermoresistors (thermistors) or thermocouples implanted into the brain (Serota, 1938, 1939a; Hamilton, 1963; Hammel et al., 1963; Jackson and Hammel, 1963; Kawamura and Sawyer, 1965a; Hemingway et al., 1966; Delgado and Hanai, 1966b; Hayward and Baker, 1968b; Reite and Pegram, 1968; Kovalzon, 1973; Kiyatkin et al., 2002), but were similar to rodent data acquired with infrared imaging (Shevelev, 1998)." (H. Wang ma співавт., 2014)*.

[3] H. Wang та співавтори *(2014): "Studies concerning brain temperature in animals and humans demonstrate results that seem to vary with the method of temperature measurement (thermistor, infrared camera, or magnetic resonance, etc.), the type of stimulus, animal preparation (anesthetized, restrained, or freely moving, etc.), species, age and size of the animal*."

[4] Оглянуто у: D. A. Yablonskiy та співавт., 2000; G. Bertolizio та співавт., 2011.

[5] У першоджерелі йдеться про зниження температури на зазначену величину.

[6] D. A. Yablonskiy та співавт., 2000. А також G. Bertolizio та співавт., 2011, з посиланням на: A. L. Sukstanskii, D. A. Yablonskiy, 2006; C. M. Collins, 2004.

[7] D. A. Yablonskiy та співавтори *(2000): "Localized temperature variations under visual, auditory, and somatic stimulation that were variable in duration, sign, magnitude, and form and ranged from 0.01 °C to 0.2 °C were observed in cat brain (7–9). Local decreases in brain temperature on the order of 0.2°C were observed in awake monkeys after short amygdala stimulation (10). An infrared mapping technique (11) was used to detect thermal changes on the surface of rat brain. Time- and animal-dependent differences in temperature of up to 0.5°C were registered in different cortical areas (12) during the resting state*."

[8] D. A. Yablonskiy та співавтори *(2000): "Short visual stimulation invoked temperature rise on the order of 0.1°C on the surface of the skull covering the visual cortex (Gorbach A. M., 1993; Shevelev I. A., 1998)*."

[9] S.S. Harris та співавтори *(2018): "... because the associated cerebral morphology and experimental methodology results in a profound negative*

отримано M. Rango та співавторами *(2015)*: у людини за результатами магнітно-резонансної спектроскопічної термометрії[1] середня температура зорової кори, котра поза стимуляцією суттєво більша, ніж середня температура тіла[2], через 2 хв від початку візуальної стимуляції — не змінюється, через 4 хв — дещо зменшується[3], через 2 хв від початку візуальної стимуляції — не змінюється, через 4 хв — дещо зменшується , через 2 хв після закінчення зорової стимуляції — збільшується на 0.60 °C, через 4 хв після закінчення стимуляції — повертається до звичних значень *(ймовірно, йдеться про значення поза зоровою стимуляцією)*. Автори, спостерігаючи таку динаміку, навіть стверджують, що функція нейронів не є джерелом теплопродукції в активованій частині мозку, локальне вивільнення тепла носить слідовий характер і настає з інших, невідомих причин.

Результати альтернативних, можливо, точніших досліджень фіксують збільшення локальної температури активованої ділянки мозку. Приміром, у анестезованого дорослого щура[4] стимуляція чутливих закінчень сумок вібрис призводить до значущого[5] збільшення температури відповідної ділянки первинної соматосенсорної кори[6] на 0.4 ± 0.03 °C *(S. S. Harris та співав., 2018)*. Імплантація у сенсомоторну кору миші мікротермометричного датчика[7], окрім незалежного від церебральної вазодилатації зменшення[8] реєстрованої температури на тлі ізофлюранового наркозу, дозволила виявити пов'язане з локомоторною активністю локальне істотне збільшення температури на 0.1 °C *(M. J. Shirey та співавт., 2015)*. Ці ж автори, оглянувши емпіричні дані інших груп, вважають факт залежного від функції збільшення температури речовини мозку доведеним для різних видів активності[9]. Цікаво, що L. Nybo та N. H. Secher *(2004)* непрямими методами реєстрували на тлі фізичної активності збільшення температури мозку загалом аж на ~1 °C[10].

У цілому, H. Wang та співавтори *(2014)* стверджують, що локальна, пов'язана з функціонально-метаболічною активацією речовини мозку теплова відповідь має ознаки пластичності[11], а її інтенсивність і часові параметри — регіонарну специфіку[12].

Дивовижно, але зараз фізіологія впритул підійшла до можливості моніторингу температурної карти окремої живої клітини у реальному часі *(R. Tanimoto та співавт., 2016; D. A. Simpson та співавт., 2017)*. Картина, отримана R. Tanimoto та співавторами *(2016)*, D. A. Simpson та співавторами *(2017)*, свідчить про температурну неоднорідність нейрона. У зв'язку з цим варто зазначити, що у теплокровних більшість теплової енергії генерується у мітохондріях *(N. Lane, 2018)*, у активних зонах яких, попри певні інтерпретаційні

---

brain-core temperature differential, cerebral temperature changes during functional activation are likely to be principally driven by local inflow of fresh, core-temperature, blood. This presents a confound to the interpretation of blood-oxygenation level-dependent (BOLD) functional magnetic resonance imaging (fMRI) data acquired from such models, since this signal is also critically temperaturedependent."

[1] *"Magnetic resonance spectroscopy thermometry."*

[2] 37.38 °C і 36.60 °C, відповідно.

[3] На 0.20 °C.

[4] Виявляється, у дрібних ссавців, у тому числі й у щура, температура мозку у стані наркозу менша, ніж температура ядра тіла: "***Negative brain-core temperature differentials, such that the brain temperature is lower than that of the body-core, are commonly seen in small animals*** *whose brains have high surface to volume ratios and are particularly vulnerable to heat exchange with the environment (Zhu et al., 2009). Anesthesia can amplify these effects (Shirey et al., 2015), insofar as brain temperatures in anesthetized rats are ~1 °C lower in the deep brain than in the core, and decrease progressively outward to a maximal deficit of 3–4 °C at the cortical surface (Zhu et al., 2006). Cortical temperatures directly below craniotomies in isoflurane-anesthetized mice can be even more dramatic, being up to 10 °C cooler than the core body temperature (Kalmbach and Waters, 2012), possibly as a result of a profound "toxic insult" response to this anesthetic agent (Shirey et al., 2015).* ***Inflow of fresh arterial blood at core temperature into functionally activated cortical regions, in both anesthetized and awake rodents, thus leads to a large increase in local tissue temperature through heat exchange*** *(Zhu et al., 2009)." (S. S. Harris та співав., 2018; виділено нами — В. М.)*.

[5] S. S. Harris та співавтори *(2018): "A multi-modal sensor comprising of a thermocouple, luminescence-based oxygen, and [Laser-Doppler flowmetry] probe (Oxford Optronix, United Kingdom) was used to record cortical temperature, tissue oxygenation (tpO2), and blood flow (CBF), respectively, during functional activation (Trübel et al., 2006). The sensor was implanted into barrel cortex after localization of the region by [two-dimensional optical imaging spectroscopy]. The thermocouple and luminescence probes provided an absolute measure of temperature (± 0.1 °C) and tpO_2 (± 0.1 mmHg), respectively, with the laser Doppler probe providing a measure of relative changes in CBF."*

[6] *"Діжкова"* кора, "*barrel cortex*" — *https://en.wikipedia.org/wiki/Barrel_cortex*.

[7] "*Thermocouple implant*"; імплантовано у ділянку верхньої чи нижньої кінцівки під кутом 30° до поверхні мозку на глибину ~750 мкм.

[8] На ~2 °C.

[9] *"A variety of behaviors (as reviewed in Kiyatkin 2007), as well as both noxious and arousing stimuli, have been observed to increase brain temperature across many species (Aronov and Fee 2012; Kiyatkin et al. 2002; Delgado and Hanai 1966; Baker et al. 1973), including forced locomotion (Caputa et al. 1983)."*

[10] L. Nybo та N. H. Secher *(2004): "Therefore, during the first 15 min of exercise with a normal temperature response, the average brain temperature increases by ~1°C, but it then stabilises at this new level (Fig. 5). In contrast, combined exercise and heat stress elevates the arterial blood temperature, reduces CBF and increases the CMRoxygen resulting in significant changes in the cerebral heat balance (Nybo et al., 2002 a,c)."*

[11] H. Wang та співавтори *(2014): "The local thermal responses to certain experimental stimuli also showed a clear habituation pattern in rats. For example, the thermal responses to sound stimuli disappeared by the fifth session (Kiyatkin et al., 2002)."*

[12] H. Wang та співавтори *(2014): "In addition, these regional brain temperature fluctuations demonstrate structural specificity. For example, in rats, temperature increases in cerebellum were more delayed and prolonged following each stimulus (Kiyatkin et al., 2002)."*

застереження *(Ibid.)*, констатують температуру на рівні 50 °С, тобто майже на 10 °С вищу, ніж середня межова *(D. Chretien та співавт., 2018)*. Отже, просторовий розподіл хоча б мітохондрій — кількість яких у нейронах, зважаючи на їхній кисеньзалежний метаболізм, значна *(O. Kann, R. Kovach, 2007)*. — обумовлює тепловий мікроландшафт мозку.

За однією з гіпотез *(H. Wang та співавт., 2014)*, термогенні протеїни UCP[1], експресуючись у пресинаптичних терміналях[2], є додатковим фактором продукції тепла, який через обумовлену нагріванням інтенсифікацію дифузійних процесів і, власне, збільшення швидкості руху молекул, розчинених у рідині, а також беручи до уваги термодинамічну природу інших важливих складових процесу вивільнення медіатору, може суттєво впливати на синаптичну передачу[3].

Зазначимо також, що згідно з деякими припущеннями локальне збільшення продукції теплової енергії у мозку може бути однією з причин синтопічної функціональної гіперемії *(H. Wang та співавт., 2014[4])*, тобто однією з ланок нейроваскулярного єднання. Зв'язок уповні може опосередковуватися тепловими сенсорами, приміром, теплочутливими йонними каналами *(див. далі)*. З іншого боку, збільшення локальної температури мозку на даний час не можна вважати наслідком синтопічної гіперемії[5] *(H. Wang та співавт., 2014)*. Більш того, як уже зазначалося, артеріальна кров, якщо вона, щоправда, не встигає нагрітися у речовині мозку до моменту потрапляння у капіляри, повинна бути холоднішою, аніж речовина мозку, оскільки температура крові в аорті теоретично має відповідати або хоча б бути близькою до температури ядра тіла. Це означає, що на температурний мікроландшафт мозку суттєво впливає ландшафт його гемоперфузії. Отже,

---

[1] *Uncoupling proteins*; *https://en.wikipedia.org/wiki/Uncoupling_protein.*

[2] Йдеться, зокрема, про UCP-2.

[3] H. Wang та співавтори *(2014): "**Brain temperature may be an important but non-specific and passive physiological parameter with its fluctuations determined primarily by alterations in neuronal activity, brain metabolism, and CBF. Recent evidence, however, indicates that small temperature gradients generated in axon terminals upon the activation of brain uncoupling proteins (UCPs) may directly modulate presynaptic and postsynaptic events, as neurotransmitter diffusion and convection are temperature dependent** (Horvath et al., 1999; Andrews et al., 2005; Fuxe et al., 2005). ... This highly provocative hypothesis that CNS synaptic transmission may be modulated by heat produced locally in axon terminals still warrants experimental investigation. ... UPC-2, is expressed in a unique manner in neural tissue (Richard et al., 1998; Horvath et al., 1999) ... predominantly to axons and axon terminals (Horvath et al., 1999). Thus, the ability to generate heat in neurons is concentrated in axons and axon terminals, indicating that heat generation may be intricately involved in neurotransmission either as a modulatory factor or as a direct response to a stimulus. As a sequence of coupled diffusive and reactive events, synaptic transmission involves molecular processes that display stochastic (random) properties (Ribrault et al., 2011). At the synapse, Brownian motion governs not only the diffusion of small molecules such as neurotransmitters and calcium ions, but also the motion of proteins such as receptors or scaffolding proteins within the membrane or the cytoplasm (Triller and Choquet, 2008). Brownian motion, as the intrinsic random motion of molecules, is characterized by a diffusion coefficient that is fundamentally temperature dependent (Ribrault et al., 2011). Although findings from adipose tissue indicate that regional temperature differences are not attributable to bulk flow variance but rather to intrinsic heat-generating activity, **it cannot be assumed that temperature variance in neural tissue is directly related to—let alone scales with—neural activity levels.** While temperature variance may indeed be an important variable influencing neural transmission, more experimentation is needed to determine the functional importance of temperature at the synapse. Recent evidence suggests that neural transmission may be a function of thermodynamic energy barriers to physiological mechanisms (Rost et al., 2011) which are as yet not understood. For example, one such physiological barrier is the well-known case of vesicular fusion at axon terminals, the biophysical ratelimiting step of neurological transmission. **Of all the barriers to efficient synaptic transmission, vesicular fusion stands out for its biophysical rather than statistical nature.** The process of union of two phospholipid bilayers has a high entropic barrier, and is dependent upon SNARE proteins to overcome the energy barrier of activation. Owing largely to their amphipathic nature, the discovery of the SNAREs helped to reveal how the major thermodynamic barrier to neurotransmitter release might be overcome through enzymatic intermediate steps, and to explain how such entropically counter-intuitive steps could happen very rapidly and repeatedly (Trimble et al., 1988). **As the energy derived from SNARE proteins is dependent only upon Boltzmann's constant and temperature (Gao et al., 2012), increased temperatures at axon terminals are strongly implicated as a modulatory factor capable of regulating the process of vesicle fusion through modulation of whether this energetic barrier can be overcome.** Indeed, in well-studied multiple-input systems such as hippocampal neurons, metabotropic GABA-B receptors have been shown to inhibit neurotransmitter release by increasing the energy barrier to synaptic transmission (Rost et al., 2011), a gap which recent SNARE research suggests could be overcome with increased local temperature (Gao et al., 2012). The fact that this phenomenon has been shown to happen in hippocampal neurons is suggestive of its involvement in complex neural circuits, perhaps indicating that axonal heat variance is a technique employed by highly active centers with multiple integrating influences to globally modulate signal transmission in axons analogous to long-term potentiation and depression (LTP/LTD). **Due to the passive radiation of heat, such a temperature-based phenomenon would be potentially applicable both to single synapses and to local regions over which locally generated heat could dissipate. It is possible that temperature variation may be employed to further fine-tune activity-dependent processes such as learning and memory, as exemplified by the hippocampus**." (виділено нами – В. М.)*

[4] H. Wang та співавтори *(2014): "The observations that regional brain temperatures rise more quickly and to a larger extent than do arterial blood temperatures suggest that **local cerebral heat production may be the primary cause of such functional brain hyperthermia**." (виділено нами — В. М.)*.

[5] H. Wang та співавтори *(2014)*: "*It does not necessarily follow, however, that increased local temperature is a function of increased blood flow. It is more likely that CBF and brain temperature relate to each other in a complicated fashion.*"

температура мозку і його гемоперфузія взаємопов'язані[1], причому як на регіонарному, так і на мікроскопічному рівні[2].

Зазначимо, що дані, котрі демонструють зменшення температури мозку на тлі ізофлюранового наркозу[3] *(M. J. Shirey та співавт., 2015),* можна інтерпретувати з точки зору *"ґлімфатичної"* гіпотези як доказ збільшення кліренсу речовини мозку ~LCS~ і його охолодження. На це вказують H. Wang та співавтори *(2014)*, зазначаючи, що ~LCS~ обмінюється теплом з кров'ю і речовиною мозку у межах підпавутинного, шлуночкового, періваскулярного й міжклітинного простору мозку, котрі формують функціональну єдність[4]. Однак це можливо лише у тому випадку, коли суміжсудинна рідина, котра у *"ґлімфатичній"* гіпотезі є похідною ~LCS~, холодніша за кров, тобто за умови хорошого тепловідведення від ~LCS~ *(див. вище)*.

медіатор — тепло

Наведені дані актуалізують питання про вплив тепла, генерованого клітинами мозку, на їхню функцію. Припускають, що відсутність дисипації[5] продукованої нейронами теплової енергії може збільшувати їхню активність, обумовлювати як модулюючий[6], так і ушкоджуючий ефект *(M. J. Shirey та співавт., 2015)*. Наприклад, при зниженні температури культивування нейронів гіпокампа[7] зародка миші *(E17)* і прижиттєвих зрізів гіпокампа молодої й дорослої миші з 36–37 °C до 29–30 °C E. de la Pena та співавтори *(2015)* спостерігали значне, залежне від глутаматергічної передачі і холодового закриття калієвих каналів[8], збільшення спонтанної, викликаної і мережевої нейронної активності. Автори припускають, що завдяки такому механізму дрібні коливання температури речовини мозку можуть впливати на активність нейронів[9]. K. Shibasaki та спі-

---

[1] H. Wang та співавтори *(2014): "Brain temperature and CBF are two closely associated homeostatic parameters with significant mutual impact. CBF is the principal mechanism to maintain brain and body temperature coupling; physiological or pathological perturbations of CBF may result in significant changes of brain temperature with the subsequent de-coupling of brain and body temperature (Hayward and Baker, 1968b; Zhu et al., 2009). ... For example, whole body hypo- or hyper-thermia secondarily induces brain temperature changes convectively through the cerebral circulation and is therefore intravascular in nature. ... Brain hypothermia secondarily induced through whole body cooling has been associated with a reduction in CBF (Hagerdal et al., 1975; Busija and Leffler, 1987; Greeley et al., 1991; Michenfelder and Milde, 1991; Laptook et al., 2001). Significant brain temperature elevation associated with whole body hyperthermia during intense exercise is well documented in humans (Saltin et al., 1972; Nybo et al., 2002b), and this thermal perturbation also results in a reduction of CBF (Nybo and Nielsen, 2001; Nybo et al., 2002a,b). ... Due to the confounding effects of systemic hypothermia or hyperthermia on the cardiovascular and respiratory systems, it is difficult to elucidate the relationship between brain tissue temperature and CBF using whole body temperature manipulation methodologies. ... The limited numbers of studies investigating the cerebral hemodynamic consequences of selective brain cooling have yielded contradictory results. ... The conflicting findings of these studies suggest that cerebrovascular response to brain cooling may depend on differences in species (particularly rete vs. non-rete species), age, and induction mechanisms (e.g., intravascular vs. extravascular and global vs. regional)."*

[2] H. Wang та співавтори *(2014): "The relevance of regional CBF and local brain temperature is well recognized (Moriyama, 1990; Kuluz et al., 1993; Ohmoto et al., 1996; Masuda et al., 2011). ... cortical temperature changes may regulate regional CBF through autoregulation of the microcirculation. Temperature induced alterations in local cerebrovascular resistance has also been proposed as a possible mechanism for the corresponding changes in regional CBF (Kuluz et al., 1993). Moriyama (1990) demonstrated that regional CBF changes depended upon the cortical temperature alterations in the 36–46 °C range in monkeys. In rats, Masuda et al. (2011) induced cortical temperature changes with radiofrequency electromagnetic fields and demonstrated temperature-dependent regulation of regional CBF in the 33–50 °C range.* ***Under physiological conditions, in the absence of cell damage, regional CBF elevation correlates with cortical temperature rise in a linear fashion*** *(Masuda et al., 2011). However, prolonged temperature elevation (≥ 20 min) above 43 °C resulted in the gradual decline in CBF (Moriyama, 1990; Ohmoto et al., 1996) and whether such a linear relationship exists with physiologic changes in humans remains in question." (виділено нами — В. М.).*

[3] *"... brief (90-s) exposure to isoflurane anesthesia depressed cortical temperature by ~2 °C, which lasted for up to 30 min after the cessation of anesthesia." (M. J. Shirey та співавт., 2015)*.

[4] H. Wang та співавтори *(2014): "It [cerebro-spinal fluid — В. М.] intimately interacts with the blood circulation not only in the subarachnoid space but also at the capillary level through the perivascular spaces (formally called Virchow-Robin spaces) and the interstitial spaces (Hutchings and Weller, 1986; Esiri and Gay, 1990; Zhang et al., 1990). ... Multiple studies using CSF tracers have confirmed that the fluid spaces of the subarachnoid, ventricular, perivascular, and interstitial compartments constitute a functional continuity (Wagner et al., 1974; Rennels et al., 1990; Stoodley et al., 1997; Brodbelt et al., 2003); therefore, fluid-brain and fluid-vessel thermal interaction at the capillary level must also be inferred."* Зазначимо, що автори не використовують термін *"ґлімфатична система."* Однак та схема зв'язності між рідинними компартментами, котру вони озвучують, найближча саме до *"ґлімфатичної"* гіпотези.

[5] Розсіювання.

[6] M. J. Shirey та співавтори *(2015): "If the heat generated by neural activity is not dissipated,* ***it will increase neural excitability, potentially leading to runaway excitation*** *(Holtzman et al. 1981; Dubé et al. 2007). ... Despite the* ***potential role that neurally generated heat might play in modulating excitability****, it is not well understood how voluntary locomotion impacts brain temperature." (виділено нами — В. М.)*.

[7] *"Primary cell culture."*

[8] Сімейство K_{2P} — TREK/TRAAK *(див. виноску 425 і 426 цієї глави)*. Зачинення каналів, найімовірніше, призводить до зменшення виходу йонів калію назовні у стані спокою, тобто до зменшення потенціалу спокою і до легкої деполяризації нейрона.

[9] E. de la Pena та співавтори *(2015)*: "*Our findings in the hippocampus open the possibility that small temperature variations in the brain in vivo, associated with metabolism or blood flow oscillations, act as a switch mechanism of neuronal activity and determination of firing patterns through regulation of thermosensitive background potassium channel activity."*

вавтори *(2007, 2015 a, b)* свідчать, що термогенний вплив на нейрони гіпокампа здійснюється також завдяки TRPV4[1], межі активності котрого охоплюють фізіологічні значення температури мозку[2]. У дорослих мишей, дефіцитних за експресією TRPV4, виявляють зміни афективної сфери та соціальної поведінки, пригнічення θ-активності у стані неспання і зменшення експресії маркера активації c-Fos у полі CA3 гіпокампа і у зубчастій звивині. Ці ефекти, на думку авторів, пов'язані, окрім іншого, зі зменшенням активності нейронів гіпокампа і зубчастої звивини, зокрема, клітини-зерна зубчастої звивини TRPV4-дефіцитних тварин демонструють більший мембранний потенціал спокою[3], меншу збудливість, а теплова стимуляція не супроводжується їхньою деполяризацією *(K. Shibasaki та співавт., 2015 a)*. Отже, TRPV4 є важливим фактором регуляції нейронної збудливості, мережевої активності мозку і щонайменше таким чином — складних поведінкових функцій і афективної сфери. Додамо, що TRPV4 експресується нейронами, астроцитами і мікрогліоцитами головного мозку *(P. Kanju, W. Liedtke, 2016)*, точки прикладання TRPV4-опосередкованого температурного впливу навіть на рівні гіпокампа не обмежуються клітинами-зернами зубчастої звивини: рецептор PAR2[4] через вплив на PKA[5], NMDA-рецептори[6] і головне — на TRPV4 активує довготривалу депресію[7] у синапсах між колатералями Шафера і нейронами поля CA1 *(E. Shavit-Stein та співавт., 2017)*.

Думаємо, читач уже здогадався, що серед термоцептивних каналів, котрі можуть ув'язувати локальну температуру мозку з рівнем нейронної активності, фігурують уже відомі нам сімейства молекулярних механоцепторів *(оглянуто J. A. Lamas та співавт., 2019)*. Характер зв'язку між температурою і нейронною чи мережевою активністю неоднозначний: зміна температури може потенціювати одні й пригнічувати інші канали, точні особливості співекспресії котрих нам невідомі. Навряд чи це зарадить такому стану справ, однак відомо, що суттєве зменшення температури кори у ділянці епілептичного вогнища[8] може припиняти патологічну мережеву активність *(оглянуто J. Soriano та співавт., 2017)*. І, напевне, це не єдине свідчення інтегрального впливу температури на активність мозку: холодова терапія травми чи інфаркту мозку — якщо вона взагалі ефективна[9] — ймовірно, діє саме шляхом зменшення активності нейронів. Правда, чи залежить це від термогенної зміни проникності йонних каналів — невідомо. Однак уже зараз зрозуміло: якщо нейрони і гліоцити експресують термоцептивні йонні канали, а продукція тепла і залежне від пульсу підведення теплоносія чи охолоджувача в об'ємі головного мозку неоднорідні — дійсна природа активності нейронних мереж на кілька порядків складніша, аніж електрофізіологічний її відбиток. І це без урахування залежності механічних властивостей речовини мозку від температури...

мозкові пожежі

Порушення регіонарної перфузії при надпорогових змінах температури речовини мозку є однією з ланок патогенезу ряду гострих патологічних станів[10]. Нескладно передбачити, що у випадку травми чи ішеміч-

[1] *Transient receptor potential cation channel, vanilloid subtype, member 4*.

[2] Активується при температурі середовища вище 27–34 °C. "*Since TRPV4 is activated at physiological brain temperatures in vitro [32], we speculated that TRPV4 might be constitutively active under normothermic conditions in vivo and might also affect neuronal excitability and behaviors.*"

[3] –73.2 мВ проти –67.8 мВ.

[4] *Protease activated receptor 2*.

[5] *Protein kinase type A*.

[6] *N-metyl-D-aspartat*.

[7] *"Long-term depression"*, LTD.

[8] На моделях епілептичного процесу зменшували до 15 °C.

[9] Клінічна ефективність гіпотермії при черепно-мозковій травмі чи церебральних інсультах залишається недоведеною: "*According to the 2009 Cochrane report on hypothermia (103), it is said that: "the majority of clinical trials reported were of low quality, with unclear allocation concealment." These low-quality trials may overestimate the effectiveness of hypothermia treatment vs control. In trials with good allocation concealment, 'patients receiving hypothermia were slightly more likely to die or present a higher incidence of complications. ... Several factors can be at the basis of this failure of evidence of beneficial effect of hypothermia. A therapeutic benefit has been suggested when hypothermia is prolonged for more than 48 h (151), despite the evidence that 2 days of hypothermia (32–33 °C) does not attenuate the presence of inflammatory cytokine in [cerebral spinal fluid] observed with [traumatic brain injury] (152). Significant [intracranial pressure] rebound is reported only in short-term mild hypothermia, but not after long duration (5 days), in patients with [hypoxic-ischemic encephalopathy] (139). The [intracranial pressure] rebound during rewarming seem to be related to the increase in CO_2 caused by the temperature-corrected effect rather than the temperature itself (147)." (G. Bertolizio та співавт., 2011)*.

[10] H. Wang та співавтори *(2014): "In the case of inflammatory processes, cytokine-mediated increased vascular permeability results in higher blood flow to the area of inflammation and classically contributes to local temperature increases, known to Celsius as calor."* Йдеться про механізм локальної гіпертермії під час запалення, відомої як *"calor"* і однієї з класичних ознак запалення, запропонованих поряд з *"tumor", "dolor"* і *"rubor"* давньоримським філософом Авлом Корнелієм Цельсом, у подольшому доповнених *"functio laesa"* Клавдієм Галеном *(https://en.wikipedia.org/wiki/Inflammation)*.

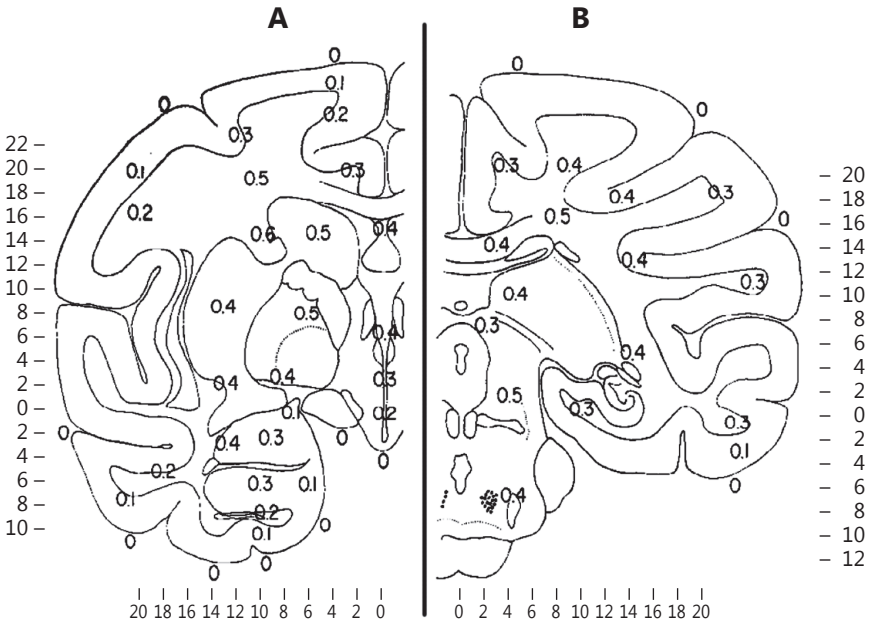


Рис. 235. Сумарна[1] температурна мапа мозку мавпи макаки[2] подана J. N. Hayward і M. A. Baker *(1968)* як розподіл значень різниці локальної внутрішньочерепної температури і температури крові в аорті, вимірюваних одночасно. Стан тварин, у якому здійснювалися вимірювання, описано прикметником *"неанестезовані"* без уточнень *(посилання піддивилися у H. Wang та співавторів 2014)*.

[1] *"The results of measurements of the temperature difference between arterial blood and 100 brain and subarachnoid sites in 16 monkeys during 347 experiments." (J. N. Hayward, M. A. Baker, 1968).*

[2] *"Sixteen adult female rhesus monkeys (Macaca mulatta) weighing 4–6 kg were used in these experiments." (J. N. Hayward, M. A. Baker, 1968).*

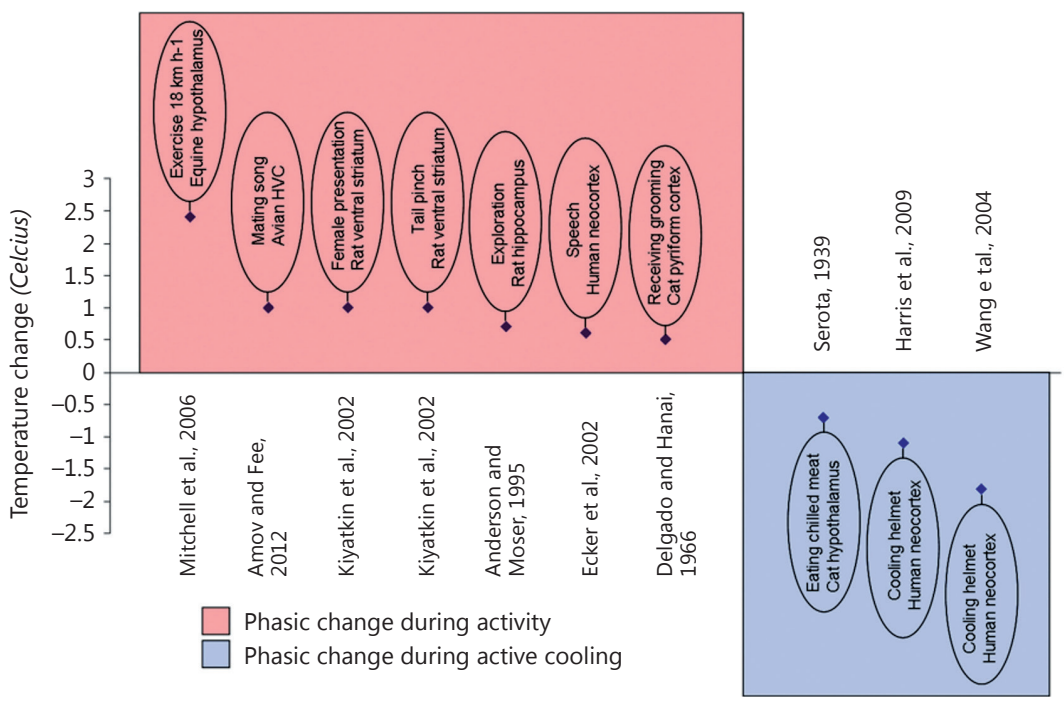


Рис. 236. Зміни температури активованої ділянки мозку, зафіксовані у різних дослідженнях. Метааналіз H. Wang та співавторів *(2014)*

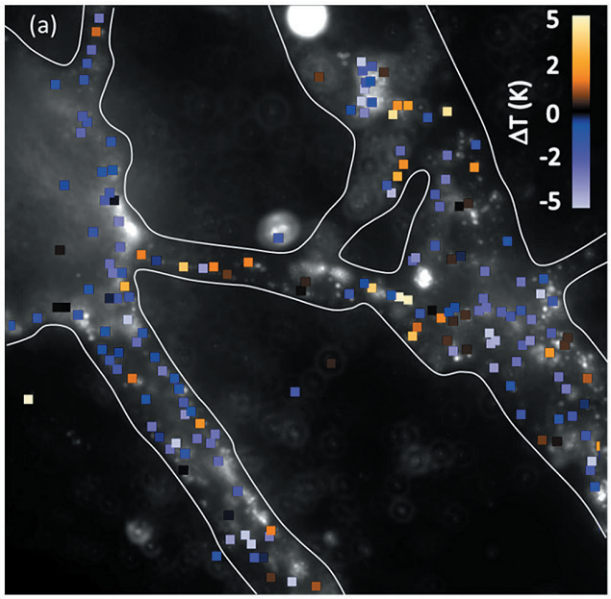


Рис. 237. Температурна мапа нейронів[1] кори головного мозку миші, вилучених у період 0–2 діб після народження. D. A. Simpson та співавтори *(2017)*

[1] Ймовірно, ми бачимо 2 нейрони, котрі автори позначають як "*primary cortical neurons*".

ного ушкодження мозку, для котрих загалом виявляють збільшення його температури[1], порушення механізму рідинного кондиціювання в умовах набряку обумовлюватиме зменшення охолодження, збільшення теплової активації катіонних струмів, входження кальцію у нейрони і сприятиме відомим нейронотоксичним каскадам, відтак — поглиблюватиме локальний запальний процес і набряк. У такий спосіб замикатиметься ще одне вадне коло інфаркту мозку чи його травми. Схожим є гіпотетичне механоцептивне вадне коло: набряк речовини мозку може обумовлювати механоцептивні катіонні *(у тому числі кальцієві)* струми, посилювати деполяризаційну екзайтацію нейронів, чим сприятиме їх загибелі. Крім того, слід враховувати, що в загальних рисах проникність гематоенцефалічного бар'єра теж залежить від температури мозку[2], набряк може бути наслідком гіпертермії[3], а клітини мозку в цілому особливо вразливі до теплового ушкодження[4] *(оглянуто H. Wang та співавт., 2014)*. І при цьому нейрони демонструють дивовижну толерантність до холодового стресу[5] *(Ibid.)*.

[1] Оглянуто у: G. Bertolizio та співавт., 2011; S. Dehkharghani та співавт., 2017. G. Bertolizio та співавтори *(2011): "After a traumatic and/or focal ischemic brain injury, a temperature gradient up to 3.8 °C between the warmer brain and the cooler core has been reported (6). It is common that fever correlates with poor Glasgow Coma Scale (GCS) outcome and increased [intracranial pressure], especially if it appears during the first week after injury (84). Hyperthermia is present in 30 % of children after TBI [traumatic brain injury — B. M.] and seems to be associated directly to the severity of patients' injury (85). Using intraparenchymal, jugular, and rectal probes in 30 patients affected with [traumatic brain injury] (6), a minimal difference between extracranial jugular vein and rectal temperature (~0.05 °C) was found, whereas brain temperature was significantly higher (1–3 °C warmer than the rectum). Similarly, it was found that the intraventricular temperature was warmer than rectum by 0.5 °C in 90 % of patients and 1 °C in the 30 % of the cases (29)." Схожа температурна реакція характерна для гострої спонтанної внутрішньочерепної кровотечі (A. J. Schiefecker та співавт., 2018).*

[2] H. Wang та співавтори *(2014): "Permeability of the blood-brain barrier (BBB), quantitatively evaluated via intra-brain albumin leakage, is highly temperature dependent (Kiyatkin and Sharma, 2009). In rats, the number of albumin-positive cells were noted to be minimal at normothermic values (34.2–38 °C), slightly higher (2–4 fold) at hypothermic values (32.2–34.2 °C), and dramatically higher (26 fold) at hyperthermic values (38–42.5 °C)."*

[3] H. Wang та співавтори *(2014)*: "*In addition to damage at the cellular level, thermal damage is also a part of tissue-level sequelae that includes parenchymal edema and damage to the BBB."*

[4] H. Wang та співавтори *(2014): "**Brain cells are exceptionally sensitive to thermal damage.** In cultured neurons, spontaneous activity stopped irreversibly between 42 and 43 °C (Gahwiler et al., 1972) indicating a direct cell-level injury. In a rat model, structurally abnormal cells were absent at low and normal temperatures (Kiyatkin and Sharma, 2009). Although a few abnormal cells were found at 38.5 °C, the number increased linearly as temperature rose (Kiyatkin and Sharma, 2009). The temperature threshold to produce progressive thermal injury to the metabolically active brain cells, BBB, and the vascular endothelium appears to be between 39 and 40 °C (Bechtold and Brown, 2003; Sharma and Hoopes, 2003; Kiyatkin and Sharma, 2009)." (виділено нами — B. M.).*

[5] H. Wang та співавтори *(2014): "**The cerebral tissue appears to have a remarkable tolerance to brain temperature reduction**. In patients undergoing operative deep hypothermic circulatory arrest (Mascio et al., 2009; Percy et al., 2009), the brain appears to tolerate temperatures of 15–18 °C well for relatively short intervals (2–3 h).Yang et al. (2003) cooled cat brains to 3 °C for 1–2 h daily for 7–10 months and demonstrated no significant neuropathological consequences. Cooling rat brains over the sensorimotor cortex, Oku et al. (2009) demonstrated that focal brain temperature reduction above 0 °C for 1 h did not result in motor dysfunction or histological changes. However, cooling at −5 °C for 1 h resulted in*

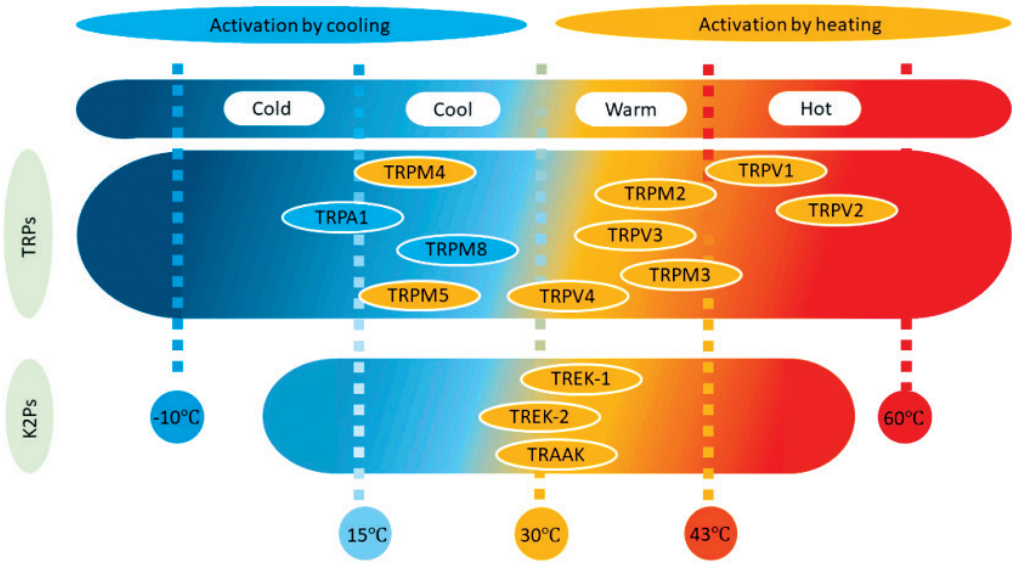


Рис. 238. Змішані катіонні TRP-канали[1] і калієві K2P-канали[2] як термосенсори. J. A. Lamas та співавтори *(2019)*

[1] *Transient receptor potential cation channel.*

[2] TREK і TRAAK *(див. виноску 425 і 426 цієї глави)*.

Цікаво, що температура може впливати на просторову структуру і функцію так званих амфіпатичних білків[1] — протеїнів, що володіють водночас гідрофобними і гідрофільними ділянками[2]. До них відносять, щонайменше, SNARE[3], *α-synuclein* і β-амілоїд. Отже, для захворювань, пов'язаних із патологією цих факторів, слід підозрювати роль локального температурного фактора. Збільшення експресії термогенного білка UCP-2[4] нейронами характерне для хронічної алкогольної інтоксикації[5] і, ймовірно, для інших тривалих патологічних впливів *(H. Wang та співавт., 2014)*. Нарешті, порушення термального гомеостазу головного мозку підозрюють і для психічної патології *(A. J. Salerian та співавт., 2008[6]; S. Posporelis та співавт., 2018)*. Напевне, у зв'язку з цими даними селективне регіонарне охолодження

transient motor dysfunction and irreversible histological changes (Oku et al., 2009). Using electroencephalography (EEG) (Schiller et al., 1974) or evoked potentials elicited by sensory (Jasper et al., 1970; Kalil and Chase, 1970) or electrical stimulation (Benita and Conde, 1972; Schmielau and Singer, 1977), studies on neural inactivation by the cold demonstrated that the EEG and evoked potentials did not disappear until around 10 °C. In the Macaque monkey, the cortical neurons did not cease to respond to visual stimulation until they were cooled to temperatures between 4 and 18 °C (Girard and Bullier, 1989). In vitro studies using guinea pig hippocampal slices demonstrated that synaptic function, neuronal excitability, and membrane properties, although greatly influenced by local temperature reduction, maintained their reversibility after >90 min of cooling at temperatures <10 °C (Aihara et al., 2001).Gahwiler et al. (1972) demonstrated in cultured neurons that all neurons were still active at 20 °C and that spontaneous activity remained in a number of neurons for temperatures between 5 and 10 °C." (виділено нами — В. М.).

[1] H. Wang та співавтори *(2014): "What is especially provocative about states of neuronal stress, under certain circumstances culminating in neurodegenerative disease, is the recurrence of amphipathic proteins recognized as causal agents in several such diseases.* ***Amphipathic proteins are known to have activities highly sensitive to temperature due ti its influence on hydrophobic/hydrophilic interactions.*** *The amphipathicity of these proteins suggests an intrinsic responsiveness to temperature, but the physiological significance of neural temperature regulation or impact upon specific proteins remains unclear." (виділено нами — В. М.)*.

[2] *Amphipathic proteins*; див.: *B. Alberts et al. Molecular Biology of the Cell. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Membrane Proteins. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26878/)*.

[3] *Soluble NSF attachment receptor*; NSF — *N-ethylmaleimide sensitive fusion protein*.

[4] *Uncoupling protein 2*.

[5] "*Increased levels of UPC-2 have been found in neurons experiencing physiological stress such as chronic alcohol consumption, in which the compensatory increase of UPC-2 initially reduces neuronal cell death but eventually reaches toxic levels due to its involvement in the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) (Graw et al., 2013)*."

[6] Згідно з гіпотезою A. J. Salerian та співавторів *(2008)*, середня температура мозку збільшується на тлі маніакальної фази біполярного афективного розладу, зменшується — на тлі депресивної. Автори прагнуть продемонструвати, що відомі їм фармакологічні антиманійні засоби *(препарати літію, нейролептики, одноразовий електрошоковий вплив)* є потенційно гіпотермічними, натомість антидепресивні *(хронічна електрошокова терапія, хронічне вживання антидепресантів)* — потенційно гіпертермічними.

мозку[1] може виявитись одним із перспективних методів лікування патології головного мозку чи експериментального модулювання його функції *(E. Esposito та співавт., 2014; J. H. Choi, J. Pile-Spellman, 2018)*.

Дослідження локальних температурних змін спинного мозку у зв'язку з перенесеною ХСМТ не здійснювалися, частку термоцептивного апарату мотонейронів, нейронів задніх чи бічних рогів спинного мозку у збільшенні їхньої активності після ХСМТ не з'ясовано. Відомо лише, що тіла усіх нейронів, котрі реагують на температуру речовини спинного мозку і відсилають висхідні проекції у складі передньобічних шляхів[2], зосереджені у поверхневих пластинах задніх рогів; часто такими нейронами виявляються клітини, котрі ретранслюють також і периферичні, шкірні чи вісцеральні температурні впливи *(оглянуто J. A. Brock, R. M. McAllen, 2016[3])*. Тепературні впливи на такі термоцептивні нейрони спинного мозку завдяки механізмам, схожим на ті, що тригеруються периферичною термальною стимуляцією, обумовлюють зміни активності супраспінальних нейронних мереж і, ймовірно, мають істотний поведінковий ефект *(Ibid.)*. Серед рецепторів, котрі можуть відповідати за сприйняття низькотемпературних впливів у речовині спинного мозку, розглядають TRPM8[4], високотемпературних впливів — інші канали суперсімейства TRP *(Ibid.)*. Фрагментарність таких уявлень стає очевидною, з урахуванням того, що автори розглядають температурну чутливість нейронів спинного мозку в основному з точки зору пресинаптичної модуляції периферичних термоцептивних входів.

Таким чином, як і у випадку механічного фактора, локальна температура речовини мозку відіграє суттєву, на даний час слабко досліджену роль у формуванні глобальної і локальної мережевої активності мозку, у реалізації вищих психічних функцій, не кажучи про роль у патології нервової системи.

...Коли матеріал цієї глави уже був написаний, ми випадково з'ясували, що представлені у ній наші гіпотези й ідеї далеко не нові. На десять років раніше C. I. Moore і R. Cao *(2008)*, розглядаючи механізми обробки інформації у соматосенсорній корі, з наявними на той час аргументами запропонували гіпотезу, згідно з котрою обумовлена нейроваскулярним єднанням локальна гіперемія є з метаболічної точки зору надлишковою[5], а тому відіграє іншу роль: через привнесення нейромодуляторів з крові[6], активацію меха-

---

[1] Як і селективний вплив ультразвуку, магнітного чи електричного поля.

[2] У тому числі спіноталамічних.

[3] З посиланням на: E. Simon та співавт., 1971; E. Simon, 1972; D. Andrew, A. D. Craig, 2001; A. D. Craig та співавт., 2001.

[4] Експресується пресинаптичними терміналями периферичних холодосенсорів.

[5] Обумовлює надлишковий притік у розглядувану ділянку мозку кисню і глюкози; "*When local populations of neurons are active, they recruit increased blood flow and volume to the activated region, a process known as "functional hyperemia" (Grubb et al. 1974; Hoge et al. 2005; Kong et al. 2004; Martin et al. 2006; Roy and Sherrington 1890). Functional hyperemia can be induced and modulated by a variety of mechanisms, with the relaxation of smooth muscle around arteries and arterioles a principal final common pathway leading to changes in blood flow and volume. ... The spatial resolution of functional hyperemia is widely debated and likely varies as a function of context and brain area. ... Vertical specificity in the cortical pattern of functional hyperemia has also been observed. ... The subsequent duration of these increases is often viewed as "poorly correlated" with neural activity, because functional hyperemia can sustain for seconds after the onset and offset of a stimulus. As discussed in a later section, this sustained temporal pattern may not be a mismatch between activity and flow, but rather may be consistent with the information processing role of blood flow. ... This increased supply of blood during functional hyperemia does not match most estimates of metabolic need. ... Several hypotheses have been proposed to account for this significant uncoupling between the predicted metabolic need for blood and the actual levels observed, ranging from temperature regulation to metabolite (waste) removal (Hayward and Baker 1968; Woolsey et al. 1996; Yablonskiy et al. 2000; Zhu et al. 2006). ... We propose an alternative explanation for functional hyperemia, beyond an exclusively metabolic account. ... We emphasize that, while uncoupling of metabolic need and functional hyperemia is an argument for positing an alternative hypothesis, the proposed information processing role of functional hyperemia is not exclusive of other physiological roles for increased blood flow and volume." (C. I. Moore, R. Cao, 2008)*.

[6] "*Diffusible messengers that freely cross the blood–brain barrier represent one class of agent that can directly impact neural activity and that likely increase in concentration with increased blood volume. Within this class of modulators, NO is the best understood. This molecule diffuses across cellular membranes and can likely freely traverse the blood–brain barrier (Kitagami et al. 2003)." (C. I. Moore, R. Cao, 2008)*.

[7] "*Functional hyperemia within a local region of cortex (e.g., a cortical column) could shape neural responses through its mechanical impact on the tissue. Increased flow, volume, pressure, and the local expansion or motion of vascular processes may lead to the deformation of neural membranes. In somatosensory cortex, sensory afferent stimulation evokes a 30–40 % increase in the diameter of single pial arterioles, on average a net increase of 10–15 μm, with individual examples showing expansion in excess of 15 μm (Hughes and Barnes 1980; Koralek et al. 1990; Ngai and Winn 1996). These local mechanical signals could modulate neural activity through the engagement of mechano-sensitive ion channels. Two channels positioned to translate hyperemia into depolarized membrane potentials are the amiloride-sensitive Na^+ channel and stretchactivated cation channel, because both types are present in high concentration in the rodent neocortex (Lein et al. 2007). A further example of a neural channel positioned to sense these events in the neocortex is TRAAK, a stretch-activated potassium channel (Honore et al. 2006; Maingret et al. 1999). This channel is present in high concentrations across all neocortical layers, and shows peak density in the soma and proximal dendrites of neurons (Reyes et al. 2000; Talley et al. 2001). Mechanical engagement of this potassium channel would lead to hyperpolarization, presumably inducing a net suppression of the firing probability across a local neural population, or modulating firing modes of neurons, e.g., bursting in a subset of pyramidal cells (Silva et al. 1991)." (C. I. Moore, R. Cao, 2008)*.

[8] "*Almost all cellular processes are sensitive to temperature. Ion channels show several varieties of temperature dependence, and the impact of temperature on the driving force across a membrane is predicted by the Nernst equation. Blood flow largely dictates brain temperature, transmitting*

но[7]- і терморецепторів[8] нейронів, а також впливаючи на астроцити[9], вона суттєво змінює активність резидентної нейронної мережі[10] і залучає мережі суміжних ділянок. Аналогічно, у межах гіпотези зворотного, васкулонейрального єднання[11], K. J. Kim та співавтори *(2016)* на прижиттєвих зрізах мозку молодого щура[12] і дорослої миші[13] з'ясували, що експериментальне збільшення тиску перфузанта[14] в артеріолах кори обумовлює збільшення тонусу їх стінок, збільшення внутрішньоклітинного кальцію у навколосудинних від-

changes in core body temperature to the brain and maintaining temperature in the context of the cooler extracranial environment (Baker et al. 1994; Hayward et al. 1966; Zhu et al. 2006). While there is substantial species-specific variation in the regulation of brain temperature (Baker et al. 1994), changes in behavioral and metabolic state regularly induce fluctuations in mammalian brain temperature of >2°C (Andersen and Moser 1995; Kiyatkin 2004; Kiyatkin et al. 2002). A dorso-ventral gradient of temperature (from cooler to warmer) exists across the brain, with higher temperatures in the ventral regions determined by the large basal arteries (Melzack and Casey 1967; Serota and Gerard 1938), and a steeper gradient in the neocortex (Zhu et al. 2006). One hypothesis invoked to explain functional hyperemia is that it provides temperature regulation of the brain, removing heat caused by neural activity (Hayward and Baker 1968; Yablonskiy et al. 2000). Preliminary studies suggest that tactile stimulation (e.g., of vibrissae or skin) can induce increases in temperature from an unidentified source in somatotopically appropriate cortex or thalamus of >0.1°C (Gorbach 1993; Melzack and Casey 1967; Trubel et al. 2006), whereas different dynamics (and cooling) can be observed with sustained sensory stimulation (McElligott and Melzack 1967; Trubel et al. 2006; Yablonskiy et al. 2000). While a potentially important role for enhanced flow, the effects of functional hyperemia on temperature in a local region (e.g., a cortical column) have not been directly measured, and these effects may vary as a function of relative depth (Zhu et al. 2006). Recent studies using MRI as a probe for temperature change have reported decreases in temperature correlated with sensory-enhanced flow on the order of 1°C in visual cortices (Yablonskiy et al. 2000). Direct measurements of brain temperature changes during hypercapnia, a condition that transiently increases flow and arterial blood pressure, have shown decreased brain temperature, on the order of 0.25°C, in the nonhuman primate (Hayward and Baker 1968). If functional hyperemia has even a relatively small impact on local temperature, there are several mechanisms through which it could affect neural activity. Evoked hippocampal field potential responses show increased latency with decreasing temperature changes of <2 °C (see Andersen and Moser 1995 for a review), and decreasing temperature from 37 to 32°C doubles the amplitude of the afterhyperpolarization and enhances spike frequency adaptation (Thompson and Prince 1986; Thompson et al. 1985). Neurons in rodent parietal cortex show substantial temperature dependence in the physiological range. Decreases of 1°C from 36 to 35°C can lead to a complete suppression of ACh-induced action potential firing (Mednikova and Pasikova 2005). In layer II pyramidal neurons in the primary somatosensory cortex, a 2°C decrease in temperature (from 35 to 33 °C) induces a 50 % decrease in the mini–excitatory postsynaptic current (EPSC) rate, a 50 % increase in the input resistance, and a decrease in the current-injection evoked firing rate (Simkus and Stricker 2002). The changes in synaptic response observed with small changes in temperature in the physiological range in parietal cortices suggest that these effects could have a substantial impact on the net output of a cortical column. For example, within the rat barrel cortex, a difference in the rise time of excitatory conductances on the order of 1 ms can determine whether or not a vibrissa deflection will evoke a spike (Moore and Nelson 1998; Moore et al. 1999; Simons and Carvell 1989; Wilent and Contreras 2005). Many of these changes associated with temperature could modulate conductance and evoked release on this time scale, altering sensory signal transmission."

[9] *"Astrocytic end-feet also overlap axonal – dendritic connections in the CNS, forming the "tripartite synapse" (Araque et al. 1999; Nedergaard 1994; Nedergaard et al. 2003). In the hippocampus, 57 % of synapses form this kind of anatomical and functional unit (Lehre and Danbolt 1998). Individual astrocytes are proposed to have physiological impact over "microdomains" spanning — 300–400 μm in diameter (Nedergaard et al. 2003; Oberheim et al. 2006). Within this extent, a given astrocyte contacts up to thousands of neurons (Fellin et al. 2004; Oberheim et al. 2006), and their end-feet line microvessels at the border of a putative microdomain (Simard et al. 2003). Signal transmission in astrocytes is triggered by traveling calcium oscillations that induce the release of several factors (Charles et al. 1991; CornellBell et al. 1990). One support for the microdomain view is that spreading calcium waves and the related process of ATP diffusion extend approximately this distance. Evidence also exists for the selective induction of calcium waves in subzones within an astrocyte. Spontaneous calcium oscillations in hippocampal slices can occur in single astrocytic processes (Pasti et al. 1997; Taylor-Clarke et al. 2002) and electrical stimulation of the cerebellum can recruit activation in subregions of glia (Grosche et al. 1999, 2002). Local expression of calcium waves may provide a more precise and more rapid means of communication between vasculature and neurons via astrocytes. ... Astrocytes can regulate neural activity through a variety of mechanisms. A prominent mechanism is the release of neuroactive factors, including but not limited to steroids, neuropeptides, growth factors, aspartate, prostaglandin E2, and D-serine (Haydon and Carmignoto 2006; Volterra and Meldolesi 2005). The potentially most important member of this class is glutamate. ... Functional hyperemia could cause signaling in astrocytes relevant to neural information processing through a variety of mechanisms, including all of those described above for direct hemoneural modulation. Diffusible messengers carried by blood may modulate astrocytic function. Application of NO to astrocytes in vitro induces an influx of calcium (Li et al. 2003) and glutamate and ATP release (Bal-Price et al. 2002). Astrocytes and endothelial cells are known to interact closely in development, in cell signaling, and in the maintenance of the blood–brain barrier (see Abbott 2002 for a review). The dense apposition of astrocytic endfeet over capillary endothelial cells (Kacem et al. 1998) positions them to be modulated by endothelial NO release, which can be triggered by increased hemodynamic activity (Charles 1999; Garthwaite et al. 2006; Iadecola 1993). Mechanical interactions are also a potential mechanism for vascular to astrocytic signaling leading to neural modulation. Several studies have shown the induction of calcium waves with mechanical deformation in astrocytes (Charles et al. 1991; Islas et al. 1993; Niggel et al. 2000; Stout and Charles 2003). Astrocytic end feet are, as described above, in an ideal position to detect the mechanical impact of functional hyperemia, as they ensheath cerebral microvessels, and endfeet have a high density of mechano-sensitive connexin channels that trigger intracellular calcium release (Simard et al. 2003). ... As described in the preceding review, neural activity is modulated by astrocytic activity, and astrocytes are in a key position to be modulated by changes in blood flow and volume. As such, functional hyperemia should, through this indirect mechanism, modulate neural activity. Anatomical and physiological considerations suggest that these proposed interactions will occur at least within a microdomain of ≤300–400 μm (Anderson and Nedergaard 2003; Oberheim et al. 2006). The calcium waves in astrocytic processes move slowly, on the order of microns per second (Mulligan and MacVicar 2004; Wang et al. 2006): however, calcium waves can occur in astrocytic processes locally opposed to neurons, and sensory stimulation recruits astrocytic processes on a faster time course (<1s) than cell bodies (Takano et al. 2006). These findings suggest that local interactions (<10 micron) may be crucial if indirect mechanisms contribute significantly to a more rapid hemodynamic impact on ongoing neural activity and more generally that the hemo-astroneural pathway may impact longer time course state-related phenomena."*

[10] Фактично, доповнюючи зміни, котрі обумовили розвиток цієї гіперемії.

[11] *"... intercellular communication in the brain involving a flow of information from vessel to astrocyte to neuron, a direction opposite to that of classic neurovascular coupling and referred to here as vasculo-neuronal coupling (VNC)."*

[12] Вік — 21–28 діб після народження.

[13] Вік — 6–10 тиж. після народження.

[14] Тобто перфузійного розчину.

ростках астроцитів і незалежно від NO, глутамату, $ГАМК_А$ чи активності екто-АТФази[1] збільшує активність деяких підтипів резидентних інтернейронів кори і зменшує активність резидентних пірамідних нейронів. Зменшення перфузії і тиску у паренхіматозних артеріолах кори призводить до протилежних ефектів. Виявлене судинно-нейральне єднання унеможливлюється на тлі введення блокаторів TRPV4, $ГАМК_В$ і аденозинового рецептора A1.

Хай там як, але нам очевидно, що описаний K. J. Kim та співавторами *(2016)* механізм суголосний нарисованій у цій главі картині опосередкованого механо- і термоцептивними шляхами впливу серцевого циклу на активність мереж мозку. І хіба до честі соромитися цього, якщо думки про роль судинної мережі мозку у здійсненні вищих психічних функцій висловлював не хто-небудь, а сам Арістотель[2]...

світло розуму

Ви думали, що це вже кінець? Ні, є ще цікавіше.

Мозок *(і не лише він)* чутливий до звичайного світла. Не подумайте, що ви щойно прочитали трюїзм. Йдеться про те, що мозок чутливий до світла без посередників у вигляді очей. Тобто світлочутливий *"напряму"*...

А ще — мозок *(і не лише він)* сам продукує світло. Ледь помітне. Тобто непомітне для неозброєного ока...

Думаєте, жартуємо? Аж ніяк.

...Опсин 3 — один із молекулярних фотосенсорів — превалентно експресується у речовині мозку, за що й отримав назву *"енцефалопсину" (S. Blackshaw, S. H. Snyder, 1999)*[3]. мРНК цього білка виявлено у речовині преоптичного поля і *nc. paraventricularis* гіпоталамуса, а також в окремих ділянках кори головного мозку, у клітинах Пуркіньє, у деяких нейронах стріатума, у певних ядрах таламуса і в окремих інтернейронах вентрального рогу спинного мозку дорослої миші *(Ibid.)*. Для кори головного мозку, мозочка і стріатума характерний ростроаудальний градієнт експресії мРНК енцефалопсину, причому у мозочку виявляють радіарні смуги[4] його експресії, а в корі головного мозку і у мозочку зрілих тварин експресія енцефалопсину істотно інтенсивніша й виразніша, ніж у новонароджених *(Ibid.)*. Експресію власне білкових молекул енцефалопсину знайдено у корі великого мозку, у мозочку[5] і в паравентрикулярній ділянці дорослої миші *(J. Nissilä ma співавт., 2012),* а також в інтернейронах стріатума *Macaca fascicularis (N. El Massri ma співавт., 2018)*. За найновішими даними[6] *(L. E. Olinski ma співавт., 2020)*, у дорослої миші опсин 3 експресується у більшості важливих ділянок головного мозку[7], а також у ГАМК-ергічних нейронах і ненейрональними клітинами.

J. Nissilä та співавтори *(2012),* з посиланням на W. F. Ganong та співавторів *(1963)*[8], повідомляють, що світло проникає у речовину мозку; більш того, воно через інтактний череп[9] впливає на експресію енцефа-

---

[1] Зв'язаний із цитолемою фермент, який гідролізує позаклітинний АТФ до аденозину монофосфату, останній екто-5'-нуклеотидазою перетворюється в аденозин. — K. E. Dombrowski та співавт., 1998; A. Melani та співавт., 2012, з посиланням на H. Zimmermann, 2000.

[2] C. I. Moore і R. Cao *(2008): "Based primarily on knowledge of anatomy, Aristotle believed that the vasculature was the biological system that manifested its activity in intelligence, emotion, and action (Gross 1998)*".

[3] За словами L. E. Olinski та співавторів *(2020),* S. Halford та співавтори *(2001)* назвали опсин 3 *"панопсином".*

[4] *"Radial stripes*".

[5] Зокрема, ймовірно, у клітинах Пуркіньє.

[6] Дані отримували шляхом вивчення експресії відомого маркерного білка mCherry, з'єднаного з опсином 3 *(fusion protein OPN3-mCh)* дорослої миші; ген *mCherry* вміщували у генетичний локус, котрий кодує опсин 3, перед кодоном термінації, тобто поміщали під дію промотера гена *Opn3*.

[7] Зокрема, у передній поясній, агранулярній передній острівцевій, слуховій, соматомоторній, соматосенсорній, перірінальній, задній тім'яній асоціативній, ретроспленіальній і зоровій ділянках кори; в основній і додатковій нюховій цибулині, у ядрі бічного нюхового шляху *("nucleus of the lateral olfactory tract")* і у грушоподібній корі, у ділянці нюхового горбка, у полях CA1–CA3 гіпокампа, у зубчастій звивині, у підставці й препідставці, у ядрах таламуса *(nc. anteromedialis, nc. dorsalis lateralis, nc. lateralis posterior, nc. submedialis, nc. mediodorsalis, nc. reuniens, nc. posterior, nc. ventralis posterolateralis, ncc. ventrales mediales, ncc. ventrales laterales, nc. ventralis posteromedialis, nc. dorsalis corp. geniculati lateralis і y corp. geniculatum mediale),* у бічному комплексі повідця, у ядрах гіпоталамуса *(nc. arcuatus, nc. dorsomedialis, у медіальній частині area preoptica, nc. mammillaris lateralis, nc. posterior, nc. paraventricularis, nc. supraopticus),* у *nc. subthalamicus,* у зубчастому ядрі, ядрі вершини *(nc. fastigii)* і міжпозиційному ядрі *(nc. interpositus)* мозочка, у шарі клітин Пуркіньє кори мозочка, у нижньому горбику *(colliculus inferior),* червоному ядрі, ретикулярних ядрах і *y nc. sagulum* середнього мозку, у VTA і у щільній частині чорної речовини, у *ncc. lemnisci lateralis* і ЦСР мосту, у ретикулярних ядрах мосту *("pontine reticular nucleus")*, у *nc. olivaris superior*, присінкових ядрах і в ретикулярних ядрах довгастого мозку.

[8] Ganong WF, Shepherd MD, Wall JR, Van Brunt EE, Clegg MT *(1963)* Penetration of light into the brain of mammals. Endocrinology 72:962–963. Автори досліджували це явище завдяки стереотаксичній імплантації світлочутливого елемента у речовину гіпоталамуса і скроневої частки дорослої вівці і собаки або у речовину гіпоталамуса кроля і щура. Кількість світла, що проникала у мозок, була обернено пропорційною розміру тварини: у вівці і собаки більша частина світла проникала латеральніше орбіти, над передньовентральними краями скроневих часток.

[9] "*Transcranial light was given via ear canals for 4 weeks, five times a week. Light treatment was given under anaesthesia (isofluran, anaesthesia 3 %, maintenance 1.5 %) for 8 min per mouse. The ML group was exposed to light just after the beginning of the light period (treatment time 7:30 h–9:30 h) simulating a time when mice are typically inactive, and the EL group was exposed just after the beginning of the dark period (treatment*

лопсину у різних ділянках мозку дорослої миші *(J. Nissilä та співавт., 2012[1])*. До цього факту тривалий час прив'язували роль енцефалопсинів як однієї з ланок циркадної світлової регуляції функції мозку. Прямий вплив світлової стимуляції на електричну активність нейронів головного мозку описано багатьма дослідженнями *(оглянуто J. Nissilä та співавт., 2012)*. З'ясовано, що фотобіомодуляція може мати позитивний вплив на перебіг хвороби Паркінсона[2], котрий *(вплив),* щоправда, пов'язують із нейропротективною дією біляінфрачервоного випромінювання, опосередкованим оксидазою цитохрому С мітохондрій *(D. M. Johnstone та співавт., 2016)*. На думку J. Mitrofanis *(2017)*, слід відокремлювати певний убіквітарний механізм світлочутливості нейронів — мабуть, саме той, що залежить від оксидази цитохрому С, — від енцефалопсин-опосередкованого[3]. До речі, нез'ясованими залишаються медичні наслідки ілюмінації мозку під час транскраніальних нейрохірургічних втручань. Не забуваймо також, що функція опсинів виходить за межі рецепції електромагнітних коливань світлового спектра: знайдений у ссавців опсин Opn5m чутливий до ультрафіолетового випромінювання в умовах темноти *(оглянуто T. Yamashita, 2020)*.

Інший ракурс. Світлочутливі гангліонари сітківки *(тип M1)* ссавців, котрі експресують меланопсин, забезпечують так зване *"незображувальне" (необразне)* бачення[4] і, проектуючись у ряд важливих ділянок головного мозку[5], беруть участь у циркадній регуляції, зокрема у механізмах циклу *"сон – неспання"*, психічної активації, емоційної сфери, больового сприйняття тощо *(оглянуто M. T. H. Do, 2019)*.

А тепер найцікавіше. За фасадом такого розуміння "*незображувальної*" світлочутливості мозку прихована глибша тема. Її назва — надслабке світлове випромінювання живими об'єктами, або надслабка емісія біофотонів світлового спектра[6], чи фотоемісія, тобто спонтанна продукція фотонів із довжиною хвилі 200–800 нм з інтенсивністю від кількох до 1000 одиниць протягом секунди, здійснювана площею поверхні живої тканини у 1 см^2 *(R. Van Wijk, E. P. A. Van Wijk, 2005; R. Tang, J. Dai, 2014)*. Очевидно, що така емісія заслабка, аби реєструватися неозброєним оком чи навіть загальновживаними оптичними детекторами. Вважають, що емісія здійснюється при переходах радикальних, збуджених сполук у звичайну стійку хімічну форму, приміром, збудженого кисню у триплетній *($^3O_2^*$)* чи синглетній *($^1O_2^*$)* формі у звичайну двоатомну форму O_2. Іншими *"емітентами"* біофотонів розглядають збуджені карбонільні групи, гідроксильні радикали тощо. Найімовірніше місце інтенсивної емісії біофотонів у нормі — мітохондрії[7]. Останнє означає, що збільшення метаболічної активності клітини, до прикладу, нейрона, обумовлює збільшення продукції біофотонів *(R. Tang, J. Dai, 2014 a, b)*.

Фізіологічна роль цього явища далека до розуміння. Припускають його участь у міжклітинній комунікації *(A. Prasad та співавт., 2014)*, у тому числі вздовж заповнених мітохондріями цитолемних міжклітинних нанотрубок[8] *(F. Scholkmann, 2016),* у внутрішньоутробному, позбавленому прямої дії світла, формуванні вірних топографічних проекцій сітківки у бічне колінчасте тіло *(I. Bókkon та співавт., 2016),* у механізмах формування фосфенів *(I. Bókkon та співавт., 2013; N. Császár та співавт., 2016)* і суб'єктивних навкололетальних візуальних феноменів *(I. Bókkon та співавт., 2013),* у регуляції збудливості й активності нейронів і нейронних мереж *(R. Tang, J. Dai, 2014 a),* приміром, шляхом *"оптоволоконного"* розповсюдження біофотонів мікротрубочками довгих відростків нейрона *(Ibid.)*. Підозрюють участь емісії біофотонів у кодуванні й розповсюдженні інформації у мозку поряд з відомими механізмами міжнейронної комунікації й кодування *(Ibid.),* участь у реалізації ймовірних квантових ефектів у мозку *(Ibid.)* і навіть у формуванні *"внутрішнього*

---

time 19:00 h– 21:00 h), simulating a time when mice are typically active (Chang et al., 2002). The EL group was illuminated in a lightless room without disturbing the circadian rhythm. The intensity of the light in the headphones of the light source (Valkee NPT 1000, Valkee Inc., Oulu, Finland) was 2.00×10^{15} photons cm^{-2}s^{-1}." (A. Flyktman та співавт., 2015).

[1] Із посиланням на: A. Flyktman та співавт., 2015.

[2] N. El Massri та співавт., 2018, з посиланням на D. M. Johnstone та співавт., 2016.

[3] "*It should be noted that the ubiquitous light-responsive mechanism apparent in many, if not all, central neurons is distinct from the one operating within the smaller number of opsin-containing neurons, not only within the retina for vision and circadian rhythms, but also within select groups of neurons within the brain itself (encephalopsin, OPN3). The precise function of these brain opsin-containing neurons is not known, but they — like some of their counterparts in the retina — have been suggested to have a role in circadian rhythms (Blackshaw and Snyder, 1999)*."

[4] *"Non-image vision*."

[5] Зокрема, у передній і латеральний гіпоталамус, у передзорове поле *(area preoptica, включаючи вентролатеральну його частину), nc. suprachiasmaticus, у підпришлуночкову зону ("subparaventricular zone"),* навколонадзорове ядро *("peri-supraoptic nucleus"),* у дорзальну і вентральну частини бічного колінчастого ядра *("dorsal lateral geniculate nucleus", "ventral lateral geniculate nucleus")* і у ділянку міжколінчастого листка *("intergeniculate leaflet"),* у BNST, у медіальну частину мигдалеподібного комплексу, навколоповідцеву зону *("perihabenular zone"),* оливне передпокривне ядро *(частина area praetectalis, англ. — olivary pretectal nucleus), colliculus superior* і у ЦСР *(оглянуто M. T. H. Do, 2019)*.

[6] Англ. — *ultraweak light emission, ultraweak photon emission, biophoton emission.*

[7] P. Pospíšil та співавт., 2014; A. Prasad та співавт., 2014; R. Van Wijk та співавт., 2020.

[8] Така синцитієва природа міжклітинного комунікування характерна і для нейронів — M. Tardivel та співавт., 2016; H. M. Nussenzveig, 2019; S. Bhat та співавт., 2020.

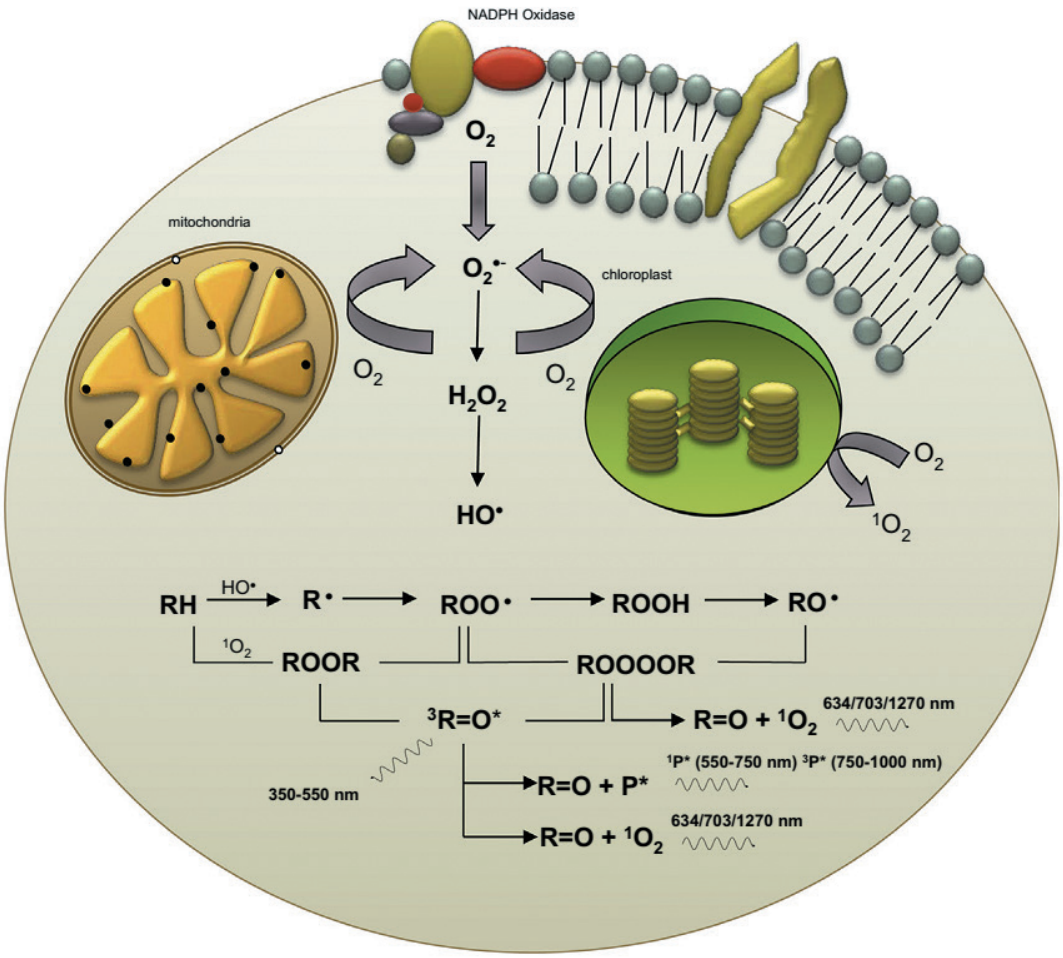


Рис. 239. Схема залежної від активних форм кисню продукції фотонів у живій клітині. P. Pospíšil та співавтори *(2014)*. R — найімовірніше, загальновживане умовне позначення алкілів, тобто алкільних радикалів, алкільних груп; NADPH — відновлена форма NADP *(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)*; nm — нанометри

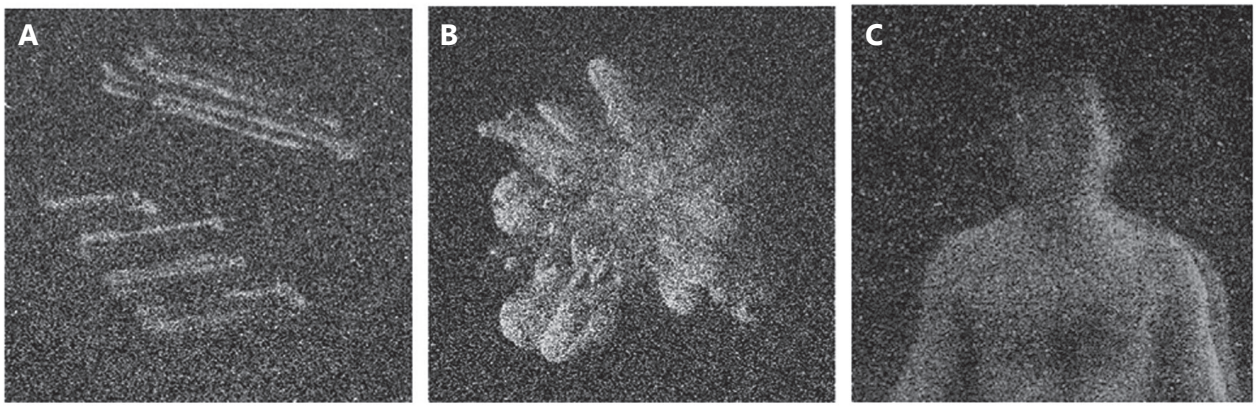


Рис. 240. Двовимірні зображення спонтанної надслабкої емісії фотонів різними організмами: **A** — дріжджами *(Saccharomyces)*, **B** — рослиною *(Arabidopsis)* і **C** — людиною. P. Pospíšil та співавтори *(2014)*, з посиланням на першоджерела

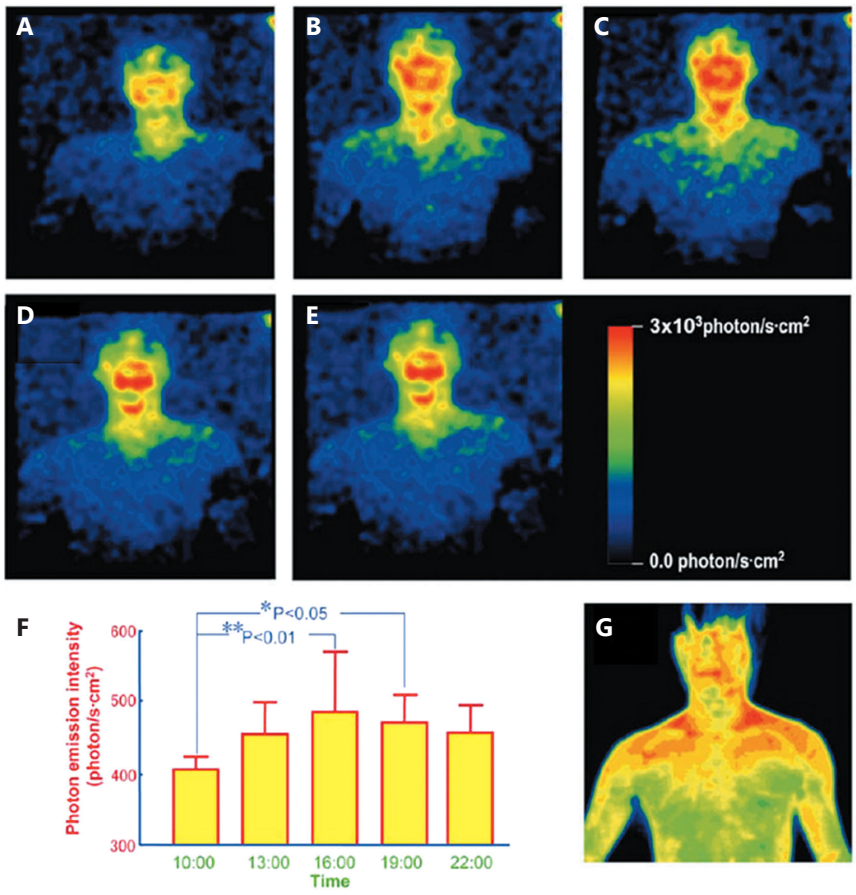


Рис. 241. Картина реєстрованої спеціальною високочутливою камерою спонтанної надслабкої емісії фотонів. Реєстрацію здійснювали у одного з волонтерів об 10:10, 13:10, 16:10, 19:10 і 22:10 протягом однієї доби (**A–E**). Цифрова інтерпретація візуальних даних, отриманих за аналогічних умов у 5-ти волонтерів — **F**. Для порівняння автори наводять термографічне зображення одного з учасників експерименту (**G**). M. Calcerrada і C. Garcia-Ruiz *(2019)*, з посиланням на працю M. Kobayashi та співавторів *(2009)*

світу" свідомості *(I. Bókkon та співавт., 2013*[1]*)*, причому як прямого похідного біофізичних аспектів функції нейронної ДНК у сенсі формування когерентного поля біофотонів мозку *(L. A. Cacha, R. R. Poznanski, 2014)*. Цікавими є дані щодо кореляції ваги червоної частини спектра залежного від глутаматної стимуляції біофотонного випромінювання мозку і складності улаштування мозку у міжвидовій перспективі *(Z. Wang та співавт., 2016*[2]*)*. Зрозуміло, що емісія біофотонів, якщо вона питомо залежить від активності перекисного окислення й продукції радикальних сполук, може бути одним із біомаркерів патології *(A. Shanei та співавт., 2017)*, і не лише патології, а й особливостей фізіології суб'єкта *(M. Calcerrada, C. Garcia-Ruiz, 2019)*.

Мабуть, найімовірнішим механізмом реалізації більшої частини перелічених ефектів є впливи біофотонів на функцію нейронів через оксидазу цитохрому С й опсин 3. Якщо згадати убіквітарність експресії оксидази цитохрому С і доволі значну широту експресії енцефалопсину, стає зрозумілим, що ми маємо справу із

[1] Думаємо, саме так можна інтерпретувати наступні уявлення авторів: "*Specifically, photons reflected from objects are absorbed by photoreceptors and converted into retinal electrical signals. Next, retinotopic electrical signals are conveyed to the V1, where spike-related electrical visual signals are induced along classical axonal-dendritic pathways. These spike-related electrical visual signals travel along classical axonal-dendritic pathways and concurrently produce spike-related (neural activity-dependent) biophotons within the same population of retinotopic V1neuronsthrough mitochondrial redox processes.* ***These synchronized and activity-dependent biophotons can spatially and temporally create intrinsic pictures in the early visual area****. Thus, retinal visual information can be re-represented through regulated biophotons in retinotopically organized, mitochondrial cytochrome oxidase-rich visual areas during visual imagery, visual perception as well as during REMS associated dreams or visual hallucination." (виділено нами — В. М.)*.

[2] Важливі зауваження і застереження до цієї праці — V. Salari та співавт., 2016.

ще одним, майже нерозкритим виміром фізіології мозку — фотонейробіології. Наскільки цей вимір комплексний, яка його інформаційна спроможність і вплив на відомі нейромережеві процеси — невідомо. Деякі припущення, ґрунтовані на концепті емісії біофотонів, узагалі близькі до визнання тотожності *"внутрішнього світу"*, тобто світу свідомості суб'єкта, і фотобіологічного виміру буття мозку *(I. Bókkon та співавт., 2013*[1]*)*.

Ще однією темою, котра, впевнені, матиме значне продовження, є вірогідна убіквітарна магніточутливість нейронів і магнітне поле мозку як додатковий засіб оркестрування активності нейронних мереж та формування свідомості *(S. Tarlaci, M. Pregnolato, 2016; E. Hosseini, 2021),* не кажучи уже про альтернативні шляхи "*міжмозкової*" міжособистісної комунікації, тобто про телепатію *(E. Hosseini, 2021)*.

На цьому й завершимо подорож сучасною нейрофізикою. Сподіваємось, нам вдалося викликати у читача когерентні вібрації нутра, відомі як трепет. У даному випадку — перед таємничістю і недовідомістю функції мозку, байдуже, що найдосліджуванішого органа людського тіла.

* * *

Як і стосовно механобіологічних властивостей мозку, можемо констатувати, що просторовий температурний рельєф мозкової речовини на макро- й мікрорівні — з очевидних причин залежний від гемоперфузії і відіграє істотну роль у функції мозку.

Можемо ще й подивуватися черговому геніальному інженерному рішенню — кров виконує щонайменше три сутнісно відмінні функції: забезпечує прогрівання мозку до рівня ядра тіла задля уможливлення метаболічної активності; постачає у мозок речовини, метаболізування котрих супроводжується нагріванням мозку; є основним холодагентом і рушієм іншого відбирача тепла — ~LCS~. Отже, збільшення активності певної ділянки мозку міцно спряжене з її охолодженням: обидва залежать від пульсового кровоплину. Це робить машинерію мозку з її серпанковим і вразливим вмістом безпечнішою за будь-який ядерний реактор: тільки подумайте, пальне у ньому подається в одному з охолоджувачів, плин котрого обумовлює ще й залучення іншого холодагента — збільшення продукції енергії у мозку можливе лише і виключно завдяки збільшенню притоку охолоджувачів...

А ще ж є фотони і магнітні поля...

За такого рівня інженерної думки академік Алєксандров з його реактором РБМК-1000, "*безпечним, як самовар*", що вилилося у найбільшу техногенну катастрофу усіх часів, — перебуває у далекому палеоліті.

Але це лише так, трішечки привідкрита реальність енергетики і фізики мозку. А що буде з нашим вразливим нутром, якщо посеред мозкового інтерстицію виявлять термодинамічні фазові переходи речовини — наприклад, інтерстиційної рідини — котрі сприяють кращій теплоутилізації чи тепловідведенню? Адже не даремно усі ми з власного досвіду знаємо, що мізки можуть і *"закипіти"*?

Жарти жартами, але, при баченні всього, що відбувається в сучасній нейрофізіології, фраза *"нема нічого неможливого"* втрачає шлейф демагогічності.

У загальному охопленні, спекулятивні питання *"буремного розуму"* стосовно описаної вище історії про єднання нейронної активності і локальної гемоперфузії наступні.

[1] Ще раз цитуємо відповідне місце зазначеної праці: "*Specifically, photons reflected from objects are absorbed by photoreceptors and converted into retinal electrical signals. Next, retinotopic electrical signals are conveyed to the V1, where spike-related electrical visual signals are induced along classical axonal-dendritic pathways. These spike-related electrical visual signals travel along classical axonal-dendritic pathways and concurrently produce spike-related (neural activity-dependent) biophotons within the same population of retinotopic V1 neurons through mitochondrial redox processes.* ***These synchronized and activity-dependent biophotons can spatially and temporally create intrinsic pictures in the early visual area.*** *Thus, retinal visual information can be re-represented through regulated biophotons in retinotopically organized, mitochondrial cytochrome oxidase-rich visual areas during visual imagery, visual perception as well as during REMS associated dreams or visual hallucination." (виділено нами — В. М.)*.

Якщо для адекватної функції нейронної мережі, строкатої у просторі, необхідний відповідний, не менш строкатий гемоперфузійний супровід — виконавча система мозку, котра відповідає за окреслення завдання і контроль його здійснення, повинна враховувати і коригувати функцію судинної мережі мозку. Це означає, що на рівні вищих відділів системного судинного регулятора — кіркової ланки вегетативної системи — має бути досить точна *"мапа"* судинної мережі мозку, завдяки якій такі регуляторні впливи уможливлюються. Отже: де і яким чином фіксовано інформацію про локальні особливості улаштування й функції судинної мережі мозку, котра, як виявилося, істотно впливає на активність мережі нейронної? Наскільки система регуляції гемоперфузії мозку автономна й просторово точна? Чи часта ситуація некомплементарності функції обох мереж мозку — нейронної і судинної? І чи не є певна індивідуальна некомплементарність функції обох мереж співумовою неалгоритмічності поведінки мозку, психіки, джерелом особистісної таємничості чи, приміром, творчої новизни? Нарешті, який патофізіологічний вимір некомплементарності функції обох мереж?

Хай там що, але навіть просте лиш споглядання судинної мережі мозку у різних масштабах не може не викликати захоплення: функціонально, помірковано і зі смаком, з астрономічним розмахом і математичною вишуканістю. Просто фантастично. Особливо, усвідомлюючи мізерність наших уявлень про принципи і смисл просторового упорядкування цієї вміщеної у лушпину черепа губки Менгера[1] — парадоксального тривимірного об'єкта, котрий у граничному висліді набуває нульовий об'єм і безмежну площу внутрішніх граней...

[1] *https://ru.wikipedia.org/wiki/Губка_Менгера#Свойства (28.07.2020 р.).*

Науково-популярне видання

Цимбалюк Віталій Іванович
Медведєв Володимир Вікторович

Людина і її мозок

Том 2

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