

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Е.И. Краснощекова

Модульная организация нервных центров

ИЗДАТЕЛЬСТВО С-ПЕТЕРБУРГСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

ВВЕДЕНИЕ

Проблема модульной организации ЦНС интенсивно изучалась на протяжении долгих лет (Сентаготаи, Арбиб, 1976; Адрианов, 1976, 1995; Батуев, 1981; Маунткасл, Эдельман, 1981; Бабминдра, Брагина, 1982) и в настоящее время интересует исследователей (Vuxhoeveden, Casanova, 2002 а,б; Thomson, Bannister, 2003; Rakic, 2006). В рамках разработки этой проблемы в научной литературе развернута дискуссия о соотношении жестко структурированных и высоко пластичных компонентов нейронных объединений. Если более ранние представления о пространственно упорядоченных и функционально однородных клеточных объединениях складывались под впечатлением специфичности нейронов и, как следствие этого, подразумевалась их стабильность (Сентаготаи, Арбиб, 1976; Антонова, 1983; Маунткасл, Эдельман, 1981), то исследования последнего десятилетия, свидетельствующие о гетерогенности нейрохимизма, позволяют его пересмотреть (DeFelipe 1998, 2002; DeFelipe, Jones, 1992; Del Rio, DeFelipe, 1997; Jones, 2001). В свете этих утверждений видимо нужно говорить о способности нейрона попеременно включаться в состав разных объединений, которые следует оценивать как динамичные, причем это справедливо для всех уровней и типов нервной системы (Сахаров, 1990; Ноздрачев, 1992; Отеллин, Саульская, 2000; Толкунов, 2003). Те или иные формы объединений нейронов обнаружены в нервной системе позвоночных и беспозвоночных животных. Организация ганглиев насекомых соответствует ряду признаков модульной организации (Лапицкий, 1990). В таламических и стволовых структурах мозга у грызунов, связанных с обработкой информации от вибрисс на морде животного, выделены клеточные агрегаты (баррелоиды) (Van der Loos, 1978; Henderson et al., 1992). Группировки нейронов убедительно продемонстрированы в ядрах таламуса и стриатуме (Леонтович, 1978). Описание фило- и онтогенез нервной системы в целом и отдельных ее уровней базируются на представлении о первоначальном становлении элементарных структурно стабильных объединений, включаемых по мере созревания в более обширные, сложные и функционально пластичные модули (Коган, 1979; Обухов, 2000; Rakic, 1972, 1974, 1995 a, b; Glezer et al., 1988).

Наиболее детально проблема структурно-функциональных, иерархически соподчиненных объединений нейронов исследована для коры конечного мозга млекопитающих (Батуев, 1978, 1984; Бабминдра, Брагина, 1982; Батуев и др., 1988; Бабминдра и др., 1988; Mountcastle, 1997). Методами ходологии убедительно продемонстрировано функциональное значение объединения нейронов, организующих кортикоспинальные, кортикобульбарные, каллозальные и внутрислоушарные корково-корковые связи (Бабминдра, Брагина, 1982; Макаров, 2000).

С внедрением в практику исследований компьютерной морфометрии получены количественные данные, из которых следует, что показатель пространственной упорядоченности нейронных объединений может быть соотнесен с участием структуры в реализации разных по характеру и сложности функций, особенно отчетливо это проявилось при сравнении организации полей левого и правого полушарий мозга человека (Боголепова, 1981, 2005; Боголепова и др., 1983, 1999).

Несмотря на долгую историю исследования нейронных объединений до сих пор не проводили систематических исследований обеспечения структурной стабильности нейронных объединений, с одной стороны и их функциональной пластичности – с другой. Поэтому необходимо теоретическое и экспериментальное обоснование закономерностей формирования модулей из элементарных нейронных объединений на разных уровнях головного мозга и у животных разных систематических групп.

Параграф 2.3 написан в соавторстве с П.А.Зыкиным.

Параграф 3.3 написана в соавторстве с Л.А. Ткаченко.

Глава 1.

Общие сведения о нейронных модулях в центральной нервной системе.

При изучении морфо-функциональной организации центральной нервной системы на различных уровнях более или менее закономерно обнаруживается упорядоченность межнейронных отношений, что зачастую служит ключевым звеном в объяснении функциональных свойств нервных центров особенностями их строения. При этом нередко упрощается и схематизируется организация структуры, тому есть немало примеров. Жесткость большинства предлагаемых морфологических моделей может рассматриваться как основной их недостаток при попытках функциональной интерпретации (Сентаготаи, Арбиб, 1976; Батуев, 1981; Антонова, 1983; Бабминдра и др., 1988; Адрианов, 1995; Jones, 2000). В настоящее время очевидно, что пластичность – одно из важнейших свойств не только отдельного нейрона, но и клеточных объединений в пределах нервных центров. Суть идеи о модульной организации ЦНС заключается в следующем: крупные образования нервной системы, к примеру, пластины серого вещества спинного мозга, ядра стволовых образований, таламуса, базальных узлов, корковые образования и т. д. состоят из локальных цепей нейронов. Эти цепи образуют структурно-функциональные объединения, которые варьируют по особенностям морфологической организации и способу обработки информации, в зависимости от того, какому центру они принадлежат, но при этом имеют определенное структурное сходство (Бабминдра, Брагина, 1982; Mountcastle, 1997; Vuxhoeveden, Casanova, 2002). Для обозначения таких нейронных объединений используют следующие синонимы: модули, колонки, ансамбли, цилиндры, конstellляции, пулы и т.д., в тех случаях, когда описывается иерархия объединений употребляют такие термины, как микроколонки, макроколонки, гиперколонки. В настоящей работе используются термины «миниколонка», «миниобъединение» – для обозначения структурно стабильных, поддающихся морфологической идентификации, нейронных объединений, и «модуль» для обозначения функционально пластичных нейронных объединений на базе структурно стабильных комплексов, которые под влиянием вне- или внутрискелетальных факторов в случайном порядке включаются в состав модуля. Группировка модулей в структурные подразделения следующего порядка и, в результате, в анатомические образования может происходить на основе преобладающей внешней связи, необходимости тиражирования функции или на основе некоторых внутрискелетальных взаимодействий. Впервые идею о том, что работу нервного центра нельзя представлять как

сумму функций отдельных нейронов высказал А.А.Ухтомский (Ухтомский, 1950). Д. Хэббу принадлежит понятие нейронного ансамбля (Hebb, 1949). Позже В. Маунткасл выдвинул идею о том, что тесно связанные группы модулей нескольких анатомических образований разных уровней ЦНС обслуживают отдельную функцию и составляют распределенные системы (Маунткасл, Эдельман, 1981). Однако объединения нейронов в силу пластичности, сложности и вариабельности строения достаточно трудно поддаются идентификации и все еще являются малоизученными. Очевидно, что особенности церебральных функций обеспечиваются взаимоотношением стабильных и вероятностных форм архитектуры мозга. Таким образом, изучение модульной организации нервных центров разного уровня может способствовать пониманию взаимосвязи функции и структуры.

1.1. Нейронные модули неокортекса.

В результате исследования цитоархитектоники были получены сведения о послойной организации корковых формаций, впоследствии обогащенные изучением их нейронной организации, ламинарного распределения афферентов коры и источников происхождения кортикофугальных систем. Каждый из слоев, имея дифференцированные афферентные и эфферентные связи, вносит специфический вклад в обработку информации, что в совокупности с биохимическими и структурными характеристиками составляющих их нейронов определяет функциональную специализацию слоев. Несмотря на различия в строении коры у животных разных систематических групп, а также региональную дифференцировку, обусловленную функциональной специализацией определенных областей, неокортекс отличают общие специфические черты строения (Поляков, 1956; Блинков, Глезер, 1964; Бабминдра, Брагина, 1982; Бабминдра и др. 1988; Jones, Powell, 1970; Fairen et al., 1984; Morrison, Hof, 1992; Gupta, Wang, 2000; Preuss, 2000; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a,б). Рассмотрим основные положения, полученные на основании этих исследований.

В настоящее время укрепилось деление всех нейронов коры на пирамидные и непиримидные, их соотношение в целом по коре у разных млекопитающих колеблется в небольших пределах: 60 - 90% пирамидных и 10 - 40% непиримидных.

С особенностями нейронного строения слоев коры связана специфика синаптической организации корковых связей. Слой I представляет собой переплетение аксонных терминалей и ветвлений дендритов нижележащих слоев, что создает благоприятные условия для формирования синаптических контактов, плотность которых на единицу объема нейропилия в этом слое выше, чем в нижележащих слоях. В слое II и прилегающей к нему части слоя III большинство нейронов трудно отнести к категории пирамидных или

непирамидных. Между нейронами проходят апикальные дендриты нижерасположенных пирамидных клеток, дендриты нейронов данных слоев и приходящие сюда афферентные волокна. В глубокой части слоя III содержатся средние и крупные пирамидные клетки. Почти все нейроны этого уровня внутрикорковые, их аксоны либо заканчиваются в непосредственной близости от тела клетки, либо уходят за пределы поля и заканчиваются на нейронах коры своего или противоположного полушария, организуя ассоциативные и каллозальные связи неокортекса. Дендриты, пронизывающие этот уровень коры принадлежат главным образом нижерасположенным пирамидным клеткам, непрерывны также радиальные тяжи клеток, проходящие через поперечник слоев II и III, все это делает довольно условным их разделение.

Слой IV характеризуется большим разнообразием форм непирамидных нейронов, организующих основную систему интракортикальных переключений. Проекционные и ассоциативные ядра таламуса – основной источник афферентов к нейронам слоев IV - VI. Слой V содержит классические большие, а также мелкие и средние пирамидные нейроны, которые являются инициальными для вертикальных пучков апикальных дендритов. На телах пирамид этого слоя локализуются тормозные корзинчатые сплетения, а на начальных сегментах их аксонов – аксо-аксонные. На базальных и апикальных дендритах пирамид слоя V кортико-петальные афференты образуют множество аксо-дендритных и аксо-шипиковых синапсов. Слой VI содержит разнообразные по форме нейроны. Клетки слоев V и VI образуют основную массу кортикофугальных трактов, хотя коллатерали их аксонов участвуют в формировании внутри и межполушарных корково-корковых связей. Таким образом, каждый слой коры, независимо от функциональной специфики отдельного коркового поля, в соответствии с положением составляющих его нейронов в цепях переключения информации, можно обозначить следующим образом: слои II и III – «ассоциативные», слой IV – «сенсорный», слои V и VI – «моторные».

Долгое время исследователи не обращали внимание на радиальную ориентацию нейронных объединений, хотя изучение онтогенеза коры мозга свидетельствует о том, что этот признак дифференцируется раньше, чем ламинарная организация. Онтогенез новой коры в аспекте формирования радиальных колонок наиболее детально прослежен в работах Ракич с применением радиоактивных меток для делящихся клеток (Rakic, 1972, 1974, 1977). Клеткам коры, возникающим в онтогенезе позднее нижерасположенных структур, приходится мигрировать из герминативной зоны на расстояния до 10 мм к своему окончательному местоположению вдоль поверхности радиально ориентированных глиальных клеток, которые тянутся через всю стенку нервной трубки. В результате клетки располагаются радиально ориентированными тяжами, или колонками, пересекающими поперечник коры, и,

по имеющимся данным, каждая такая структура происходит из одного или нескольких близко расположенных нейробластов (Rakic, 1995a). Присутствие радиальной глии служит показателем миграционных процессов в коре и косвенно указывает на определенный этап ее дифференцировки. Так, у эмбрионов обезьяны клетки радиальной глии можно идентифицировать на 70-й пренатальный день, число их начинает снижаться к 120-му дню, затем обнаруживаются только переходные формы, что указывает на завершение процессов миграции корковых нейронов (Rakic, 1972, 1974).

Цитоархитектонических различий полей, характерных для новой коры новорожденных и взрослых приматов, еще не отмечается к тому времени развития плода, когда все клетки коры достигают своего окончательного положения. Четкие цитоархитектонические черты, характерные для полей зрительной коры, можно обнаружить у обезьян через неделю после генерации последних клеток, к этому времени поле 17 становится почти таким же отчетливым и резко очерченным, как у взрослого, а его граница проходит вдоль края шпорной борозды. В других частях новой коры обезьяны на этой стадии наблюдается хотя и менее выраженная, но также существенная архитектурная дифференцировка. Примером могут служить появляющиеся различия в формировании слоев в полях 3 и 4, расположенных вдоль стенок центральной борозды (Rakic, 1977).

Таким образом, факты, приведенные выше указывают на то, что цитоархитектоническая дифференцировка новой коры, обусловленная формированием слоев, начинается после завершения миграции нейронов из герминативной зоны, к этому времени клетки уже расположены отчетливыми радиальными колонками. Нейроны, возникшие в локальной области герминативного эпителия и мигрировавшие по отросткам одной или близко расположенных глиальных клеток, формируют в толще корковой пластинки одну радиальную миниколонку – единицу организации развивающейся коры (Luskin et al., 1993; Rakic, 1995 a,b; Kornack, Rakic, 1995; Luskin, 1996). В настоящее время известно, что клетки-предшественники нейронов разных морфотипов различаются, и одна миниколонка зрелой коры формируется не более чем из 10 нейробластов (Parnavelas et al., 1991).

В последние годы внимание исследователей привлекли тангенциальные миграции нейробластов в коре на ранних этапах пренатального онтогенеза. С помощью меченых ретровирусов удалось показать, что не все клетки перемещаются из вентрикулярной зоны строго радиально, часть их мигрирует горизонтально вследствие асимметричных делений некоторых клеток-предшественников (Kornack, Rakic, 1995; Tamamaki et al., 1997). Известно, что послойная локализация клеток, а, следовательно, и их будущая функция зависят от длины клеточного цикла нейробластов, что регулируется экспрессией транскрипционных факторов (Nieto et al., 2001; Ohnuma et al., 2001). В частности, экспрессия специфических

маркеров предопределяет и тангенциальные миграции, которые происходят в эмбриогенезе на стадии препластинки, то есть до завершения миграционных процессов, и градуально в закладках разных областей коры (Bellion et al., 2003). На переживающих срезах методами иммуногистохимии прослежена последующая дифференцировка таких нейронов, в результате показано, что от 35 до 50% тангенциально мигрирующих нейробластов превращается в тормозные ГАМК-эргичные интернейроны (Letinic et al., 2002; Polleux et al., 2002). По интенсивности таких миграций развивающаяся кора подразделяется на области гораздо раньше, чем появляется возможность дифференцировать citoархитектонические слои (Bellion et al., 2003). Учитывая, что ГАМК-эргичные нейроны относятся к определенным клеточным морфотипам, которые локализованы преимущественно в гранулярных слоях коры, можно предположить, что ламинарная организация коры и связанная с ней региональная специализация отдельных корковых территорий происходит на гораздо более ранних пренатальных сроках, чем это предполагалось ранее на основании выявления citoархитектонических различий.

ГАМК-эргичные непиримидные нейроны коры играют ключевую роль при объединении нейронов в радиальные структуры и дальнейшем построении на их основе функционально пластичных модулей. Аксоны этих клеток ветвятся по разному, выявлены нейроны с локальным, гнездным, горизонтальным и вертикальным распределением коллатералей (Поляков, 1965). По приуроченности аксонных терминалей к определенной части постсинаптического нейрона принято выделять несколько разновидностей тормозных интернейронов (Бабминдра и др. 1988; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a,б). Корзинчатые клетки образуют плотные сплетения вокруг тел пирамидных нейронов. Аксо-аксонные клетки или клетки-канделябры характеризуются тем, что аксон каждой из них образует систему коллатералей с множеством пресинаптических бутонов на инициальных сегментах аксонов большого количества пирамид. Радиально ориентированные веретеновидные клетки с двойным букетом дендритов и мощным ветвлением аксона устанавливают контакты с дистальными ветвлениями апикальных дендритов пирамид всех слоев. Среди нейронов слоя VI отмечен особый тип клеток Мартиноцци, характерный только для этого уровня коры, с восходящим аксоном, коллатерали которого образуют синаптические контакты на дендритах пирамид вплоть до слоя I. Регулярно расположенные и пронизывающие все клеточные слои радиальные аксонные системы нейронов двух последних типов являются определяющими в колончатой структуре коры (Бабминдра, Брагина, 1982 ; Бабминдра и др. 1988; Jones, 1984; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a).

Методы нейроиммуногистохимии позволили ввести новые параметры классификации ГАМК-эргичных нейронов. Большинство из них избирательно метятся антителами к

кальций-связывающим белкам: аксо-аксонные (клетки-канделябры) – к калбиндину и калретинину, веретеновидные с двойным букетом дендритов – к калретинину, корзинчатые – к парвальбумину, клетки Мартинолли – к парвальбумину и калбиндину (De Felipe et al., 1990; De Felipe, 1998; Markram et al., 2004). Кальцийсвязывающие белки поддерживают определенный баланс ионов кальция в нервных клетках, используя для этого разные механизмы и, в результате, регулируют эффективность синаптической передачи (Кудряшова, 2002; Белехова и др., 2004). На основании приведенных данных можно заключить, что процессы внутрикоркового торможения в неокортексе реализуются либо нейрхимически гетерогенными нейронами одного морфотипа, либо нервными клетками сходными нейрхимически, но разных морфологических типов.

Таким образом, представления об уникальности нейрона и постоянстве его функций в нервных сетях, именно в силу этой уникальности, в результате появления данных о разных химических особенностях нейронов пересматриваются. Вероятно, нейрхимически гетерогенные тормозные нейроны способны включаться в разные сети, а формируемые в зоне их влияния модули представляют собой более динамичные и пластичные образования, чем это представлялось ранее. Многочисленные экспериментальные данные указывают на то, что именно разная химическая природа вносит упорядоченность в активность нейронных сетей, обеспечивая все разнообразие состояний как собственными, вставочными элементами, так и афферентами (Отеллин, 1987; Сахаров, 1990; Отеллин, Саульская, 2000; Чистопольский, Сахаров, 2001).

Большинство исследователей считают, что радиальные онтогенетические миниколонки зрелой коры связаны общностью происхождения, однако эмбриональный процесс созревания модулей исследован слабо. Существуют единичные факты, подтверждающие генетическое единство достаточно большой группы клеток, ориентированных радиально (возможно функционального модуля), полученные на трансгенных животных (Soriano et al., 1995; Rakic, 1995b). В ходе онтогенеза в коре трансгенных мышей распределение нейронов с экспрессией бета-галактозидазы и без таковой носит отчетливый радиальный характер. Маркировка ретровирусами в комбинации с мечеными аминокислотами, которые использовались в качестве трейсеров, позволила продемонстрировать развитие модулей в коре этих животных. При этом установлено, что клональное происхождение клеток модуля само по себе не может обеспечить нормального функционирования коры, необходимым условием дифференцировки является сохраненный афферентный приток. В период эмбрионального развития формирование таламо-кортикальных отношений сопровождается градуированной по областям коры генной экспрессией определенных белков, приуроченной к нейронам инфрагранулярных слоев (Mann et al., 1998). В условиях пренатальной или

ранней постнатальной сенсорной депривации колонки глазодоминантности в зрительной коре у хищных и приматов, а также баррелы в соматосенсорной коре у грызунов не развиваются (Хьюбел, 1990; Dietrich et al., 1985; Katz, Shatz, 1996; Crowley, Katz, 1999; Gao et al., 2001, 2003; Bureau et al., 2004). В то же время восстановление специфической функции возможно при трансплантации эмбрионального материала только из гомологичных участков коры. Такие области удается идентифицировать по экспрессии регионально специфичных маркеров на ранних сроках пренатального развития, еще до завершения процессов миграции и цитоархитектонической дифференцировки (Takiguchi-Hayashi, 1992).

Таким образом, очевидно, что формирование корковых модулей определяется совокупным развитием как внешних, так и внутрикорковых связей, их разной химической природой и гетерогенным метаболизмом.

Колонки рассматриваются как единица эволюции неокортекса и по поводу их структурно-функциональных преобразований существуют разные мнения. Согласно одному из них расширение площади неокортекса в эволюции млекопитающих происходило путем увеличения числа колонок без принципиальных преобразований самой структуры (Vuxhoeveden, Casanova, 2002б; Mountcastle, 1997). В пользу этого свидетельствует тот факт, что число нейронов в вертикальном цилиндре диаметром 30 мкм, идущем через весь поперечник коры, постоянно и составляет около 110 клеток (Rockel et al., 1980). Эти цифры получены при исследовании пяти областей коры (моторной, соматосенсорной, лобной, теменной и височной) у четырех видов животных (мыши, кошки, крысы, макаки) и у человека. При этом площадь неокортекса в сравнительно-анатомическом ряду от мыши до приматов возрастает на три порядка.

Согласно другой гипотезе основные эволюционные преобразования коры сопряжены с реорганизацией межклеточных отношений внутри модуля. (Glezer et al., 1988, 1998). Модули (колонки по терминологии авторов) коры мозга древнего гипотетического млекопитающего состояли из слабо дифференцированных нейронов, объединенных апикальными дендритами в достаточно крупные структуры. Все таламо-кортикальные афференты в такой коре оканчивались в слое I, где их терминальные ветви контактировали с апикальными дендритами нейронов нижележащих слоев. В процессе эволюции в коре постепенно происходило разделение основных зон окончаний афферентов и именно это обусловило её ламинарную дифференцировку. Специфические таламические афференты стали заканчиваться преимущественно в эволюционно новом, интенсивно развивающемся слое IV, где появились высокоспециализированные короткоаксонные интернейроны. Корково-корковые афференты направлялись в вышележащие слои, отдавая по ходу многочисленные коллатерали. В разных группах млекопитающих процесс модификации модулей, по мнению

авторов, проходил независимо, в итоге сформировались четыре типа неокортекса: консервативный, характерный для мозга насекомых, рукокрылых, грызунов, зайцеобразных; прогрессивно-консервативный – у хищных, ластоногих, парно- и непарнокопытных; прогрессивный - у приматов; консервативно-прогрессивный – у китообразных. Усложнение и дифференцировка модулей шли параллельно с увеличением их числа на единицу площади коры.

Очевидно, что немногочисленные работы по становлению модульной упорядоченности коры в филогенезе нуждаются в проверке экспериментами на основании наблюдений по организации модулей в сравнительно-анатомическом ряду млекопитающих.

В результате неослабевающего интереса к изучению модульной упорядоченности коры достаточно тщательно исследованы афферентные, эфферентные и внутренние межнейронные связи миниколонок (Батуев, Бабминдра, 1977; Батуев, 1981; Бабминдра, Брагина 1982; Батуев и др., 1991; Mountcastle, 1997; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a; Thompson, Bannister, 2003). Анализируя эти данные, целесообразно рассмотреть те из них, которые важны для формирования представления об образовании соподчиненных объединений нейронов от миниколонок до модулей. Прежде всего это межнейронные взаимоотношения, которые устанавливаются по вертикали и горизонтали. Вертикальная система связей прежде всего формируется при участии пучков апикальных дендритов пирамид. Объединения дендритов в пучки были найдены во всех отделах коры конечного мозга у различных млекопитающих, они описаны в целом ряде работ, выполненных с использованием как световой, так и электронной микроскопии, классическими нейрогистологическими методами, а также трейсерными и методами иммуногистохимии (Бабминдра, Агаджанова, 1973; Бабминдра, Брагина, 1982; Бабминдра, 1983; Батуев и др., 1991; Peters, Kara, 1987; Lubke et al., 2000, 2003; Zhu, Zhu, 2004). Подобная форма объединения нейронов может считаться типичной для коры головного мозга всех млекопитающих. Формирование вертикальных пучков начинается на уровне слоя V, апикальными дендритами пирамид этого слоя, при этом тела нейронов, располагаясь иногда на расстоянии 5-10 мкм друг от друга, образуют небольшие (из 3-6 клеток) группы. Полностью сформированными пучки становятся в слое III, где их объем значительно увеличивается, за счет присоединившихся к ним апикальных дендритов пирамид слоя III. В слое II дискретность пучков нарушается, дендриты истончаются и отклоняются от вертикального направления, образуя веерообразные разветвления. Аксоны формируют на дендритах пучка синаптические контакты, плотность которых возрастает по мере удаления дендрита от тела клетки (Бабминдра и др., 1988; Valverde, 1983). Кроме этого в пучках создаются благоприятные условия для образования так называемых дендро-дендритических

контактов десмосомного типа. При этом к каждому из дендритов, участвующих в образовании такого контакта, могут подходить один или несколько аксонов, которые формируют аксо-дендритические синапсы. В результате образуются синаптические комплексы конвергентного и дивергентного типов (Бабминдра, 1983).

Таким образом, пучки апикальных дендритов пирамид являются наиболее стабильными компонентами объединения нейронов в единую морфофункциональную миниколонку, в которой создаются благоприятные условия для дивергенции и конвергенции импульсов.

Формирование колонок и модулей связывают с установлением определенного соотношения процессов внутрикоркового возбуждения и торможения. Внутренние связи коры – это довольно сложные цепи с участием возбуждающих синапсов, образованных коллатеральными аксонами пирамид, и тормозных, образованных аксонами вставочных нейронов. В цепях отмечается определенная направленность переключения сигнала, при этом большое значение имеет локализация терминалей, поскольку функциональная эффективность синапса во многом зависит от его приуроченности к определенному фрагменту постсинаптического нейрона (Бабминдра и др., 1988; Thomson, Bannister, 2003). В свете этого тормозные интернейроны возможно делить на те, которые иннервируют проксимальные образования пирамидных нейронов – сому, инициальный сегмент аксона и основание дендритов и дистальные структуры пирамид – концевые ветвления дендритов и шипики на них.

К вставочным нейронам, которые иннервируют проксимальные отделы пирамид прежде всего следует отнести аксо-аксонные или клетки-канделябры (Somogi, 1977). Структурная особенность этих нейронов - специфичные вертикальные концевые арборизации, состоящие из множества очень коротеньких веточек, которые образуются на горизонтальных или косо идущих коллатеральных и контактируют с инициальными сегментами аксонов пирамид. Такие клетки встречаются в слоях со второго по шестой, но их количество закономерно убывает на более поверхностных уровнях коры, по сравнению с глубокими (Valverde, 1983). Данные клетки обычно парвалбумин-позитивные (Lewis, Lund, 1990; De Felipe, Faricas, 1992). Их аксонные арборизации достаточно локальные, но могут заканчиваться и за пределами слоя, в котором располагается тело нейрона. Суммарное количество пирамид, которые могут быть постсинаптическими по отношению к одной клетке-канделябре исчисляется сотнями (Бабминдра и др., 1988; Lund, 1987).

Корзинчатые клетки – самый распространенный тип тормозных интернейронов. Наиболее разнообразны аксонные системы этих нейронов: выделяют сферические аксонные арборизации, которые размещаются в пределах инициального или прилежащих к нему слоев; а также более вытянутые по вертикали, захватывающие несколько слоев. Диаметр

этих ветвлений достигает 800 мкм у больших корзинчатых нейронов и 300 мкм у малых корзинчатых. Различается и степень миелинизации аксонов этих клеток: очень крупные корзинчатые клетки имеют длинный горизонтальный, реже вертикальный, сильно миелинизированный аксон; у мелких корзинчатых клеток аксон миелинизирован слабо или частично. Эти клетки по характеру дендритных ветвлений, форме сомы и локализации трудно отличить от интернейронов других классов, если не удастся идентифицировать характерные, приуроченные к соме, корзинчатые терминали (Wang et al., 2002). По нейрохимическим характеристикам корзинчатые клетки распадаются на две большие группы: парвалбумин-позитивные, преимущественно коротколатентные нейроны и длиннолатентные клетки, которые содержат холицистокинин и иногда VIP (Kawaguchi, Kubota, 1997; Kubota, Kawaguchi, 1997). Любые корзинчатые клетки могут вступать в контакт с несколькими десятками пирамид, образуя перисоматическое сплетение с типичными симметричными (тормозными) синапсами (Бабминдра и др., 1988).

К интернейронам, которые иннервируют дистальные отделы дендритов пирамид, прежде всего относятся веретеновидные клетки с двойным букетом дендритов. Немиелинизированный аксон такой клетки образует узкий нисходящий, реже восходящий пучок вертикальных арборизаций. Как правило, они заканчиваются на шипиках тонких концевых дендритов, а у безшипиковых клеток – на дендритах, реже на соме. Такие ГАМК-позитивные интернейроны обнаружены в слоях II - IV коры мозга кошки, грызунов, приматов (Бабминдра и др., 1988; Somogyi, Cowey, 1984; Kawaguchi, Kubota, 1997, 1998; Tamas et al., 1998; Gupta, Wang, 2000). Эти клетки иммунореактивны к калбиндину, калретинину, тахикинину и/или VIP (DeFelipe, Jones, 1992; Conde et al., 1998; Del Rio and De Felipe, 1997; Kawaguchi, Kubota, 1997; Peters, Sethares, 1997).

Клетки Мартиногги, чаще расположенные в нижних, V - VI слоях, а реже в слое III также формируют основную массу синаптических контактов с дистальными участками апикальных дендритов пирамидных нейронов (Gupta, Wang, 2000). Множество тонких немиелинизированных терминалей их восходящих аксонов образуют контакты с дендритами по типу *en passant*, а их отличительная особенность – аксонные арборизации в слое I, где они образуют симметричные синапсы с кронами апикальных дендритов пирамид, распространяя на них свои тормозные влияния (Бабминдра и др., 1988; Thomson, Bannister, 2003). Этот морфологически однородный тип нейронов распадается на калбиндин- и соматостатин-реактивные клетки (Conde et al., 1998; Kawaguchi, Kubota, 1993).

Третий, хорошо идентифицируемый тип интернейронов, контактирующих с дистальными дендритами пирамид, – нейроглиоформные, или паукообразные клетки (Kisvarday et al., 1986, 1990). У этих нейронов очень короткие, но чрезвычайно густые дендриты и локальные

аксонные арборизации, сконцентрированные в пределах собственного дендритного дерева. Нейроглиоморфные клетки относят к длиннолатентным, а по нейрохимической специализации они являются калбиндин-позитивными (Kawaguchi, Kubota, 1997; DeFelipe, 1998).

Таким образом, морфологически однородные морфотипы интернейронов распадаются на подтипы, различающиеся по экспрессии кальций-связывающих белков. Все типы тормозных интернейронов встречается в коре мозга повсеместно, в то время как по признаку их нейрохимической специализации возможно выделить области, в которых преобладают определенные подтипы. Так калбиндин-позитивные клетки выявлены повсеместно, а тахикинин-позитивные только в сенсорных (зрительной, слуховой, сомато-сенсорной), но не в моторной коре (DeFelipe et al., 1990).

Я.Сентаготаи (Сентаготаи, Арбиб, 1976) первым предположил, что тормозные интернейроны в соответствии с особенностями и направлением распространения аксона могут выделять в зоне постсинаптических влияний пространственно-временные модули коры. Приведенные выше литературные сведения о нейрохимическом разнообразии тормозных интернейронов с единым медиатором ГАМК указывают на то, что выделение таких модулей обеспечивается и нейрохимическими механизмами. Следствием нейрохимической гетерогенности популяции ГАМК-эргичных интернейронов может быть модификация постсинаптической эффективности ГАМК (Кудряшова, 2002; Morrison, Hof, 1992). Косвенно это подтверждается сравнительными данными о разной кальциевой проницаемости каналов AMPA-рецепторов у парвалбумин- и калбиндин-позитивных нейронов в коре мозга крыс (Kondo et al., 2000).

Другая система ветвлений, обеспечивающая функциональное объединение нейронов, – это коллатерали аксонов пирамид и концевые ветвления кортикопетальных афферентов. По мнению ряда авторов, именно они играют ключевую при согласовании работы миниколонок в модулях (Батуев и др., 1991; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a; Thomson, Bannister, 2003). Формирование колонок и модулей в онтогенезе также связывают с установлением определенного соотношения процессов возбуждения и торможения (Favorov, Kelly, 1994). Возбуждающие цепи внутрикорковых связей формируются коллатеральными афферентных пирамидных нейронов – ассоциативных, каллозальных и кортикофугальных. Эти коллатерали отходят от ствола аксона и формируют терминальные ветвления на расстоянии 200–300 мкм от тела инициальной клетки. Их синапсы, медиаторами в которых являются чаще всего аспартат и глутатамат, находятся на стволах и шипиках апикальных дендритов пирамид, но никогда не встречаются на телах клеток (Батуев и др., 1991). При этом существует определенная направленность возбуждающих и тормозных внутрикорковых

переключений. Первые, организованные по преимуществу коллатеральными аксонами пирамид, распространяются от слоя IV к слою III и от слоя III к слою V. Вторые, сформированные почти исключительно аксонами интернейронов, – от слоя III к слою IV и от слоя V к слою III (Thomson, Bannister, 2003).

Таким образом, внутрикорковые связи, образованные как тормозными, так и возбуждающими синапсами, формируют тонкую пространственно упорядоченную систему. По возвратным коллатеральным аксонам пирамид в радиусе их влияния возможна дивергентная иннервация нейронов, расположенных по периметру миниколонки (Батуев и др., 1991). Горизонтально и вертикально распространяющиеся аксоны тормозных интернейронов также вычленяют определенные группы клеток. Одна из возможных функций такого влияния – латеральное торможение (Vuxhoeveden, Casanova, 2002a). Роль латерального торможения в нервной системе трудно переоценить. В отношении колонок описывают особое периколончатое торможение, позволяющее выделить активную колонку среди соседних, занятых обработкой сходной информации (Батуев, 1981; Александров, 1999).

С учетом представлений о двойственной природе коры, состоящей из горизонтальных слоев и вертикальных миниколонок, очевидно, что отдельные элементы горизонтальной организации могут быть использованы при организации разных модульных объединений (Батуев и др., 1991). Конструирование новых модульных структур на основе горизонтальных элементов повышает пластичность системы, позволяя в разные моменты времени выделить в составе динамического модульного образования разное количество миниколонок. Таким образом, для решения текущих задач под воздействием поступающей информации возможно формирование динамических (временных) модулей. При чем такие временные объединения могут обладать широким спектром свойств, в соответствии с меняющимися потребностями.

Помимо внутрикорковых связей, которые являются интракортикальным модулеобразующим фактором объединения нейронов, в формировании корковых модулей важны экстракортикальные факторы в виде ассоциативных и каллозальных аксонов, приходящих в кору от нейронов территориально удаленных областей. Эти аксоны поднимаются в кору в составе пучков диаметром 150-200 мкм адресуются нейронам верхнего этажа коры и образуют возбуждающие синаптические контакты главным образом с шипиками апикальных дендритов пирамид. Голдмен и Наута (Goldman, Nauta, 1977) установили, что и комиссуральные, и ипсилатеральные ассоциативные волокна, берущие начало в лобной гранулярной коре, оканчиваются в коре в разных пунктах назначения в вертикально ориентированных колонках шириной 200 - 500 мкм, которые чередуются в правильной последовательности с зонами такой

же ширины, свободными от таких окончаний. В своего рода встречном опыте Джекобсон и Трояновский (Jacobson, Trojanowski, 1965) показали, что клетки в лобной гранулярной коре обезьяны, дающие начало комиссуральным волокнам, образуют скопления, которые чередуются с зонами, лишенными таких клеток. Как и в случае с внутрикорковыми (тормозными и возбуждающими) связями, в ограниченном объеме коры достигается значительная концентрация гомогенных функционально и/или по содержанию медиатора аксонных терминалей афферентов, благодаря чему создаются условия для вычленения группировок функционально сходных нейронов (Swindale, 1990; Schreiner, 1995; Sharma et al., 2000; Tsunoda et al., 2001). Выявленные в разных областях коры у разных млекопитающих они имеют сходные размеры и характеризуются мозаичным распределением (Tommerdahl et al., 1993; Lubke et al., 2000). В работе А.С. Батуева с соавторами (Батуев и др., 1991) теоретически рассмотрен механизм «самосборки» модулей корковых нейронов. Единая морфофункциональная система может быть образована в зоне локального ветвления каллозальных, асоциативных, проекционных таламокортикальных афферентов, а также определенным образом ориентированной аксонной системы интернейронов. Активное вычленение модуля нервных клеток возможно в фокусе максимального скопления пересекающихся терминальных ветвлений коллатералей аксонов, идущих от структурно и функционально различающихся клеток.

Основоположники учения о модульной организации нервной системы придавали первостепенное значение в формировании структурно и функционально обособленных корковых ансамблей нейронов таламо-кортикальным афферентам (Сентаготаи, Арбиб, 1976; Маунткэсл, Эдельман, 1981; Бабминдра, Брагина, 1982). Именно зона ветвления афферентов проекционных ядер таламуса позволяет вычленять из всей массы корковых нейронов группировки функционально сходных клеток, на пример колонки глазодоминантности в зрительной коре хищных и приматов (Хьюбел, 1990). Однако структурное вычленение определенного коркового объема в зоне терминалей афферентного волокна встречается достаточно редко, по большей части таламо-кортикальные аксоны имеют широкое веерообразное разветвление со значительным перекрытием, вследствие чего к одной группе нейронов поступают сигналы от разных афферентов (Бабминдра и др., 1988). Уточнения в организацию таламо-кортикальных взаимоотношений внесли результаты исследований нейрхимических характеристик нейронов таламуса и коры. Так, установлено, что парвалбумин- и VIP-позитивные нейроны коры – основные реципиенты восходящих таламических афферентов от специфических структур таламуса, а также областей «core» (ядерных) в границах определенного ядра, которые также являются по преимуществу парвалбумин-позитивными (Jones, 1998, 2001). Организуемые ими таламо-кортикальные

проекции, характеризующиеся экспрессией парвалбумина, определяют топическую упорядоченность проекционных и ассоциативных таламо-кортикальных систем, то есть реализуют функциональное выделение нейронных популяций, получающих информацию определенной субмодальности. В отличие от этого восходящие проекции калбиндин-позитивных нейронов, широко представленных в неспецифических ядрах и «матрикс» специфических ядер таламуса, имеют принципиально иное распределение окончаний в коре – диффузное. Окончания этих двух систем характеризуются приуроченностью к разным слоям коры: аксоны парвалбумин-позитивных нейронов терминируют в слоях III - IV и VI, калбиндиновых – в слое I. При этом, если первые заканчиваются на парвалбумин- и/или VIP-позитивных нейронах, то вторые на нейронах иной гистохимической специализации, например калбиндин- и калретинин-позитивных (Jones, 2001). Локальные области коры, получающие проекции от гистохимически гетерогенных нейронов таламуса, в некоторых случаях характеризуются функциональной специфичностью и высокой метаболической активностью. Так, в зрительной системе приматов межслойные калбиндиновые нейроны латерального колленчатого тела имеют упорядоченные проекции в слой III поля 17, которые характеризуются высокой цитохромоксидазной реактивностью – это так называемые области «блэбз» (Ding, Casagrande, 1997).

В результате многолетних исследований института Мозга АМН СССР (Адрианов, 1976, 1995; Кесарев, Соколовская, 1976; Боголепова, 1981; Боголепова и др., 1983; Кесарев и др., 1977) показано, что как в филогенезе, так и в онтогенезе млекопитающих существенная роль в совершенствовании и функциональной специализации коры принадлежит миниколонкам нейронов. Особое внимание в вышеприведенных исследованиях было уделено объективному показателю пространственной упорядоченности коры – коэффициенту вертикальной исчерченности Org (Кесарев, Соколовская, 1976; Адрианова, 1995). Оказалось, что степень вертикальной упорядоченности коры и, прежде всего слоя III, у человека достоверно выше, чем у обезьян, а в ассоциативных полях мозга человека значения этого показателя выше, чем в проекционных. Полученные данные дают основание утверждать, что степень вертикальной упорядоченности коры может быть соотнесена с реализацией разных по характеру и сложности функций, и это особенно отчетливо проявилось при сравнении полей левого и правого полушарий мозга человека, для которых коэффициент Org различается (Боголепова, 1981; Боголепова и др., 1983, 1999). Поскольку вертикальная упорядоченность оценивается для узких клеточных цепочек, с полным основанием можно утверждать, что здесь имеет место citoархитектоническое проявление свойства коры – организации ее нейронов в миниколонки (Адрианов, 1995).

Подводя итог анализу вышеприведенных литературных данных, можно заключить, что,

несмотря на достаточно убедительные доказательства модульной организации коры, а также соподчиненность и иерархию нейронных объединений, структурно идентифицированные нейронные модули остаются единичными находками.

В. Маунткасл (Маунткасл, Эдельман, 1981), анализируя структурно-функциональные особенности соматосенсорной, зрительной и слуховой областей коры, первым сформулировал гипотезу колонковой организации и общий принцип функционирования колонок, который позже уточнил и дополнил (Mountcastle, 1997). Суть принципа заключается в том, что дискретные вертикально ориентированные колонки нейронов являются субстратом обработки отдельных параметров внешнего стимула, совокупность же колонок, селективно настроенных на определенный параметр сигнала, образует элементарный модуль обработки информации. Разнообразные свойства внешней среды получают отражение в коре больших полушарий, и в результате её колонково-модульной организации осуществляется параллельный анализ всех представленных в окружающей среде сигналов. Колонки обособлены друг от друга функционально, при помощи латерального торможения, благодаря которому возможно выделение активированной колонки нейронов из числа соседних, занятых обработкой сходной информации. Миниколонка, являясь суперпозицией горизонтального и вертикального планов архитектоники, содержит элементы, определяющие ламинарную структуру коры, именно они реализуют латеральное торможение по ее периферии и тем самым определяют пластичность вертикальных функциональных модулей временным включением в его состав переменного числа миниколонок (Батуев и др., 1991; Jones, 2000; Vuhhoeveden, Casanova, 2002a).

Принцип модульной организации лежит в основе функционирования моторной коры, где нейронные объединения генерируют программы управления отдельными мышцами (Батуев, Таиров, 1978; Mountcastle, 1997; Зыкин, 2007). Свидетельства в пользу колончатой организации моторной коры получены при внутрикорковой микроstimуляции и регистрации двигательных ответов в дистальных суставах, а также при отведении коротколатентных ответов нейронов колонки на стимуляцию рецепторов разной модальности (Батуев, 1984; Чиженкова, 1986; Asanuma, 1981). Таким образом, удалось продемонстрировать объединения нейронов, организующих кортикоспинальные, кортикобульбарные, каллозальные и внутрислоушарные корково-корковые связи.

В результате, опираясь на данные исследований функционально различных областей коры у разных животных были выдвинуты следующие основные принципы организации колонок (Батуев, 1981; Mountcastle, 1997):

- 1) нейроны колонки отвечают на стимулы одной и той же модальности;

- 2) все нейроны колонки имеют сходные периферические рецептивные поля;
- 3) на периферическую стимуляцию нейроны колонки отвечают с одинаковым латентным периодом;
- 4) колонки нейронов, отвечающие на стимулы различной модальности, пространственно разнесены;
- 5) активация одной колонки может быть сопряжена с торможением соседних колонок;
- 6) колончатая организация совместима с частичным перекрытием рецепторного представительства в коре.

Практически во всех исследованиях феноменологии радиальных нейронных объединений коры признается их иерархическая структура и существование наряду с миниколонками более крупных подразделений, имеющих свои структурно-функциональные корреляты. Зрительная кора являет собой пример наиболее убедительных доказательств объединения нейронов в структурно идентифицируемые миниколонки и функциональные модули. Сочетая анатомический подход с электрофизиологическими исследованиями Д. Хьюбел и Т. Визел показали, что вертикальные скопления нейронов поля 17 образуют чередующиеся колонки доминирования левого или правого глаза (Hubel, Wiesel, 1977; Хьюбел, 1990). Колонки глазодоминантности, картированные С-2-дезоксиглюкозой при односторонней стимуляции глаза, на горизонтальных срезах имеют вид чередующихся полосок диаметром приблизительно 400 мкм. Доминирование правого или левого глаза определяется входом от соответствующего слоя латерального колленчатого тела (Хьюбел, 1990). Комбинация бинокулярных колонок занимает площадь 800x800 мкм, именно ее В. Маунткасл предложил называть макроколодкой (Mountcastle, 1997).

Упорядоченную нейронную организацию и связанную с этим функциональную специфику подтверждают примеры сенсомоторной и соматосенсорной коры млекопитающих разных систематических групп. Последовательные структурные и морфологические исследования участия этих областей коры у млекопитающих разных видов в организации произвольных движений привели к выявлению ряда закономерностей в их нейронной конструкции (Сторожук, 1974; Батуев, 1981, 1988; Чиженкова, 1986; Бабминдра и др., 1988; Woolsey Loos., 1970; Linden, Schreiner, 2003). У большинства изученных животных в этих областях коры описываются группировки пирамидных нейронов, наблюдаемые при использовании как методов серебрения, так и трейсерных. При этом повторяемость таких групп создает впечатление, что это фрагменты более сложных объединений. Подтверждением служит особая форма клеточных ансамблей, выявленных в коре мозга некоторых грызунов, в области проекции вибрисс (Woolsey, Loos, 1970; Gao et al., 2001; Ahissar, Kleinfeld, 2003). Такие объединения, названные бочонками или баррелами, выявляются в слое IV и на

цитоархитектонических изображениях имеют вид плотно упакованных нейронов, окружающих свободную от клеток область диаметром 150 - 400 мкм. При импрегнации нейронов серебром показано, что входящие в кору аксоны и дендриты собственных клеток ветвятся в пределах бочонка, заполняя его полый центр. Геометрия вибрисс на морде животного точно соответствует распределению баррелов.

Эти находки были дополнены и уточнены в исследованиях, выполненных методами картирования активных участков мозга при стимуляции рецепторов или после их разрушения, а именно гистохимическими методами выявления цитохромоксидазы и С-2-дезоксиглюкозы, с параллельной регистрацией нейронной активности (Wong-Riley, Welt, 1980; Delacour et al., 1987; Benuskova et al., 1999; Zhang, Alloway, 2004; Carl et al., 2004).

В соматосенсорной коре приматов и хищных электрофизиологически и с помощью маркера С-2-дезоксиглюкозы выявлены модули (гиперколонки), нейронов, получающих проекции от определенных участков кожи. Отдельный фрагмент кожи проецируется на поверхность первичной соматосенсорной коры в виде длинной узкой чаще извилистой полоски. Длина таких модулей составляет 1- 4 мм, ширина 500 - 1000 мкм, и они воспроизводят положение дерматома на поверхности тела, что доказано последовательным раздражением участков кожи. При более детальном исследовании коркового модуля с использованием С-2-дезоксиглюкозы показано, что он состоит из мозаики чередующихся активированных и неактивированных колонок диаметром до 150 мкм, которые, в свою очередь, составлены из еще более мелких радиальных клеточных объединений (Tommerdahl et al., 1993).

Модульная организация моторной и сенсомоторной коры прежде всего ассоциируется с группами пирамид Беца, которые, как это было показано трейсерными методами, являются инициальными нейронами пирамидного тракта (см. обзор Nepp-Reymond, 1988). Используя метод С-2-дезоксиглюкозы, картирующей активированные группы клеток при выполнении простых двигательных задач, исследователи получили мозаику чередующихся метаболически гетерогенных паттернов, напоминающих колонки глазодоминантности, шириной 500 - 1000 мкм (Matsunami et al., 1981). Внутри такой структуры дифференцируются миниколонки нейронов, связанные с разными аспектами движения (см. обзор Keller, 1993). В сенсомоторной коре мозга кошки также обнаружены иерархически соподчиненные вертикальные нейронные объединения. Морфофизиологический анализ, проведенный средствами световой, электронной микроскопии и регистрации постсинаптических потенциалов, позволил выявить определенные закономерности организации этой области мозга кошки. Показаны закономерно повторяющиеся цилиндрические миниколонки диаметром около 100 мкм, основу которых формируют пучки апикальных дендритов пирамид Беца (Бабминдра, Брагина, 1982; Батуев, 1984; Бабминдра и

др., 1988). Регистрация постсинаптической активности с идентификацией исследуемых нейронов при помощи инъекций красителя позволила продемонстрировать эффекты конвергенции сигналов к такой структуре (Батуев, Бабминдра, 1977). Функциональные объединения второго порядка, включающие в свой состав 4 - 6 миниколонок, образуются в зоне ветвления аксонов тормозных интернейронов и/или коллатералей пирамидных клеток. В ходе дальнейшего анализа были выявлены предпосылки для формирования еще более обширных объединений диаметром до 1000 мкм в зоне разветвления таламо-кортикального волокна. Происходит это вследствие концентрации функционально однородных окончаний аксонов в ограниченном объеме коры, благодаря чему создаются условия для выделения группы нервных клеток из общей массы нейронов. При этом может отмечаться облегчающий эффект деполяризующего воздействия при проведении повторных афферентных сигналов. Иными словами, функционально сходные модули нейронов коры могут формироваться и дифференцироваться «в процессе жизнедеятельности после повторяющихся стимуляций» (Батуев и др., 1991. С. 227).

Очевидно, что такая «самоорганизующаяся», динамичная функциональная система нервных клеток будет выделяться из всей массы нейронов и по уровню метаболизма. В связи с этим весьма результативными оказались исследования метаболических особенностей функционирующих структур. К методам, при помощи которых можно выявить взаимосвязь функции, метаболизма и упорядоченной организации нервных центров, относится метод гистохимического выявления митохондриального фермента цитохромоксидазы (ЦО) (Wong-Riley, 1989). При использовании ЦО-метода обнаружено пространственно упорядоченное представительство рецепторных органов в сенсорноспецифичных структурах мозга не только после одностороннего разрушения или стимуляции (колонки и слои глазодоминантности в зрительной системе приматов и хищных), но и у интактных животных некоторых видов (баррелы, баррелоиды в соматосенсорной системе грызунов), независимо от числа синаптических переключений между сенсорным рецептором и нервным центром (Wong-Riley, 1979, 1989; Wong-Riley, Welt, 1980). Было высказано предположение о том, что гетерогенность ЦО в пределах нервного центра объясняется пространственно упорядоченным распределением окончаний соответствующих афферентов и их функциональным состоянием. После монокулярной депривации в слое IV стриарной коры обезьяны и кошки выявляются светло- и темноокрашенные ЦО-реактивные колонки, а в латеральном колленчатом теле (ЛКТ) такое же чередование слоев (Wong-Riley, 1979; Хьюбел, 1990; Cai et al., 1997; Hirsch, 2003). Такая реакция коры и ЛКТ свидетельствует о том, что с помощью гистохимического выявления ЦО можно наблюдать изменения не только на

уровне первого синаптического переключения в соответствующей сенсорной системе, но и на уровне всех последующих синапсов (см. обзор: Топорова, 1996).

При экспериментальной активации Y-системы котят, которая получает афференты от рецепторов, чувствительных к мелькающему свету, в слое IV стриарной коры выявлено периодическое чередование зон высокой и низкой ЦО-реактивности (Меркульева и др., 2003). Данный морфологический феномен не связан с формированием колонок глазодоминантности, а является, вероятно, следствием неравномерного распределения рецепторов серотонина в коре во время критических периодов развития X- и Y- зрительной системы котят (Kojik et al., 2000, 2001).

ЦО-методом выявлены чередующиеся области гетерогенного распределения фермента в сенсомоторном поле 4 у кошек после односторонней энуклеации глаза. Диаметр одного ЦО-гетерогенного «пятна», составил 800 - 1200 мкм, что близко к размеру ветвления одиночного таламо-кортикального волокна (Зыкин, 2003). На этом основании автор делает вывод, что изменение метаболической активности определенных нейронных пулов поля 4 кошки после односторонней энуклеации происходит вследствие нарушения сенсорного афферентного притока, а это служит структурным доказательством поступления зрительной информации в сенсомоторную кору и объясняет возможность реализации программ зрительно контролируемых движений нейронами этой области.

Изложенные факты свидетельствуют о том, что структурный анализ иерархических отношений между микро- и макросистемами коры мозга сложен и не поддается четкому морфологическому анализу в силу высокой динамичности отношений. В связи этим сохраняет свою актуальность теоретическое предположение Дж. Экклса о возможных механизмах межмодульной интеграции, согласно которому каждый корковый модуль может участвовать в неограниченном числе сложных систем, так называемых пространственно-временных паттернов (Eccles, 1981).

Идея о вероятностном принципе организации нейронов и нейронных ансамблей нашла отражение в работах Ростовского НИИ нейрокибернетики (Коган, 1979; Коган, Чораян, 1980). Согласно выдвинутой концепции степень участия каждого нейрона в ансамбле носит вероятностный характер, но стабильный конечный результат может достигаться разными путями. Такой принцип мобилизации отдельных нервных клеток объясняет высокую надежность и пластичность их объединений. При этом степень пластичности функциональных конструкций мозга зависит от количества более мелких структурных объединений в его составе (Чораян, 1990).

Суммируя приведенные данные, можно заключить, что кора в ходе онто- и филогенеза формируется как трехмерная структура, при этом модуль является суперпозицией ее

горизонтального и вертикального планов. Миниколонки – генетически детерминированные, структурно стабильные радиальные объединения нейронов, характеризующиеся универсальностью организации у разных животных и в различных областях коры, возникают в эволюции раньше, чем слои и разделение зон окончания кортикопетальных афферентов. Слои формируются при участии кортикопетальных афферентов и состоят из структурно и функционально специализированных нейронов. Относительно эволюции колонок коры существуют две точки зрения. Согласно одной единицей отбора стала онтогенетическая радиальная единица (миниколонка), а корковая экспансия у млекопитающих связана с более длительной фазой пролиферации и соответственно с увеличением количества симметричных делений клеток-прародителей в герминтативном эпителии во время закладки формаций новой коры (Rakic, 1995b; Preuss, 2000).

Согласно другой точке зрения единицами эволюционного отбора стали не миниколонки, а функциональные модули, состоящие из миниколонок (Glezer et al., 1988, 1998; Aboitiz et al., 2003; Montagnini, Treves, 2003). В результате возникают специфичные для данного вида животного и конкретной области варианты неокортекса. Очевидно, что усложнение модулей происходит с возрастанием разнообразия предпосылок к горизонтальному объединению нейронов, в качестве которых выступают концевые ветвления афферентов, как кортико-кортикальных, так и таламо-кортикальных, нейрохимическое разнообразие форм интернейронов с локальной и протяженной системой дендритных ветвлений.

Из результатов многочисленных следует, что иерархия между радиальными микро- и макросистемами коры мозга сложна. Вероятнее всего существует ряд промежуточных систем, структура которых не поддается четкому морфологическому анализу в силу динамичности функциональных отношений. С позиций структурной организации цитоархитектонической и нейронной идентификации поддается только миниколонка. Однако такие находки упорядоченного распределения нейронов в слое IV, как барреллы, или колонки глазодоминантности указывают на варианты структурно-функциональных модулей коры, которые по своим морфометрическим показателям значительно превосходят миниколонки. Большинство исследователей сходятся на том, что миниколонки – это структурно стабильные и универсальные блоки, которые участвуют в построении разных по архитектонике нейронных модулей коры под влиянием экстра- и интеркортикальных модулеобразующих факторов. Очевидно также, что ни один из факторов - структурный, функциональный, нейрохимический, не имеет детерминирующего значения, но приобретает его в сочетании с другими факторами.

1.2. Нейронные модули подкорковых центров мозга.

В соответствии с идеями эволюции мозга, выдвинутыми в трудах Ч. Шеррингтона (1968), А.И. Карамяна (1976), Эббессона (Ebbesson, 1980), становление ЦНС в филогенезе шло путем последовательного добавления структур в вышерасположенных отделах, по сравнению с нижерасположенными. Каждое новое добавление сопровождалось выработкой все более сложного поведения и одновременно создавалась необходимость в регуляции деятельности ниже расположенных отделов ЦНС. Отсюда возникло представление об иерархическом принципе организации мозга, при котором происходит структурно-функциональное соподчинение разных его уровней, с образованием комплекса широко взаимосвязанных систем (Карамян, 1976; Белехова, Веселкин, 1985; Белехова, 1987; Ebbesson, 1980; Mountcastle, 1997;). Постепенное многоуровневое усложнение структур мозга невозможно без исходных единиц такого преобразования. Представление о пространственно упорядоченной трехмерной организации коры, которая демонстрирует как межвидовое, так и региональное разнообразие структуры, при универсальности исходной единицы – миниколонки, подтолкнуло некоторых исследователей к поиску аналогов модульной организации в других отделах ЦНС.

Поиски сходства нейронных объединений с миниколонками коры вполне объяснимы, очевидно, что возникшие однажды в филогенезе удачные формы организации имеют больше шансов быть использованными в дальнейшем при морфофункциональном усовершенствовании нервной системы. Я. Сентаготаи и М. Арбиб (1976) предложили модель модульной организации спинного мозга, согласно которой продольные колонны клеток соединяются с помощью поперечных комиссур (Сентаготаи, Арбиб, 1976). Столбы ядер в сером веществе спинного мозга обоснованно сравнивали с модулями коры (Бабминдра, Брагина, 1982; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a). При этом исследователи обращали внимание на то, что в спинном мозге, как и в коре, их основу составляют пучки дендритов нервных клеток, обнаружены они у кролика, кошки, обезьяны. У этих животных в передних рогах спинного мозга на уровне поясничных сегментов в пучки объединяются до 80% дендритов (Sheibel, Sheibel, 1973; Roney et al., 1979).

Отмечается их постепенное появление и развитие в онтогенезе. У новорожденных котят пучков дендритов нет, они появляются только на второй неделе после рождения, что совпадает с началом активных движений животного. Каждый пучок состоит чаще всего из трех - четырех дендритов, хотя встречаются и более крупные пучки, включающие в свой состав 15-25 дендритов. Диаметр отдельного пучка варьирует от 10 до 75 мкм. В состав пучков могут входить дендриты мотонейронов и вставочных клеток своей и противоположной стороны (Бабминдра, Брагина, 1982; Гладкович, 1985; Sheibel, Sheibel,

1973). Кроме того, что клетки объединены пучками дендритов, их отдельные близкорасположенные популяции сходны нейрохимически, по экспрессии отдельных рецепторов (например, к нейрокинину-1 и субстанции P), ГАМК и других нейротрансмиттеров (Abbadie et al., 1999).

Распространенной формой объединения нейронов с помощью дендритов являются гломерулы и кластеры, характерные для ганглиев периферической нервной системы, медиального коленчатого тела и обонятельных луковиц (Сентаготаи, Арбиб, 1976, Серков, 1977; Бабминдра, Брагина, 1982; Ноздрачев, Буколова, 1993; Ноздрачев, Фатеев, 2002).

В таламических и стволовых структурах мозга грызунов, связанных с обработкой информации от вибрисс на морде животного, выделены клеточные агрегаты (баррелоиды) (Van der Loos, 1978; Haidarliu, Ahissar, 1997; Henderson et al., 1992). Убедительно продемонстрированы группировки нейронов в стриатуме, входящие в состав стриосом, которые по нейронному составу и пространственной ориентации дендритов отличны от клеток матрикса (Леонтович, 1978). В.П.Бабминдра и Т.А.Брагина, обобщив результаты исследований межнейронных отношений на разных уровнях нервной системы млекопитающих от вегетативного ганглия до коры конечного мозга пришли к выводу, что структурно-функциональные ансамбли нейронов характерны для всех рассмотренных образований, что «позволяет быстро и с высокой степенью надежности осуществлять интегративную функцию» (Бабминдра, Брагина, 1982).

Несмотря на разнообразие нейронных объединений в сером веществе центральной нервной системы, чаще всего используется описание клеточных скоплений в виде ядер. Примером этого может служить классификация функционально и структурно различающихся ядер таламуса. Не останавливаясь на их широко известной функциональной специализации, отметим некоторые общие черты структурной организации релейных и ассоциативных таламических ядер, при классификации которых упор чаще всего делается на характеристике таламо-кортикальных отношений. В свое время Розе и Вулси первыми подразделили корковые проекции релейных таламических ядер на «существенные» и «поддерживающие» (Rose, Woolsey, 1949). Позже, два типа таламокортикальных связей описанные как «ядерный» и «рассеянный», отмечены для проекционных и ассоциативных ядер таламуса. Поначалу при описании такой организации таламокортикальных афферентов учитывалась только приуроченность их окончаний к определенному слою коры: для ядерного к слою IV и нижней части слоя III, для рассеянного ко всем слоям поперечника коры (Адрианов, 1999). При внедрении в практику нейроморфологических исследований трейсерных методов было показано, что первый тип проекций образован локально расположенными, плотно упакованными нейронами проекционных и ассоциативных ядер

таламуса. Вместе с тем из этих же ядер возможны проекции рассеянного типа, которые иницируются диффузно расположенными клетками (Macchi, Jones, 1997; Jones, 1998, 2001). Примерами могут служить особенности организации сенсорных таламокортикальных систем. Так, в слуховой системе инициальные нейроны медиального коленчатого тела (МКТ), посылающие проекции к полям AI, AII, AAF, лежат в одних и тех же локусах вентрального отдела МКТ. Но одни образуют плотную группу, обеспечивая кохлеотопическую организацию поля AI, а другие, проецирующиеся на поля AII и AAF, лежат диффузно (Andersen et al., 1980; Willard et al., 1983; Brugge, Reale, 1985; Winer et al., 1999). Этот же принцип характеризует и соматосенсорную таламокортикальную систему, обеспечивая, с одной стороны, соматотопическую организацию проекционных зон коры, с другой – возможность мультисенсорной конвергенции в полях вторичных и третичных (Rausell, Jones, 1991; Jones et al., 1997; Rausell et al., 1998). При этом обращают внимание на то, что ядерный или существенный тип таламокортикальных проекций, являющийся структурной основой топической упорядоченности сенсорных систем, представлен в мозге высших млекопитающих, и не обнаружен у низших (Батуев, 1973, 1981). При ядерном типе проекций инициальные таламокортикальные нейроны формируют четко ограниченные группы, положение которых изменяется в зависимости от места введения ретроградного трейсера в коре. При рассеянном типе проекций инициальные нейроны диффузно распределены в пределах того же ядра, независимо от того куда вводится маркер (Адрианов, 1999; Jones, 1998).

Представление о таламо-кортико-таламических системах подразумевает двусторонние связи между ядрами таламуса и полями коры (Батуев, 1978, 1981; Адрианов, 1976, 1995; Jones, 2001). По мнению О. С. Адрианова, «...возможно выделение сложных комплексов таламо-кортико-таламического взаимодействия, играющего важнейшую роль в восприятии и обработке афферентных возбуждений и их дальнейшей межцентральной интеграции» (Адрианов, 1999. Стр. 188). Методами иммуногистохимии в последние годы получены данные, подтверждающие и уточняющие приведенные положения. Гетерогенное распределение клеток, экспрессирующих разные кальций-связывающие белки обнаружено у грызунов и приматов в МКТ, ЛКТ, ядре МД, интраламинарных и моторных ядрах таламуса (Schwaller et al., 2002; Fortin et al., 1998). По преобладанию нейронов иммунопозитивных к парвалбумину, калретинину или калбиндину в таламусе можно выделить области, иницирующие ядерные или рассеянные таламо-кортикальные проекции (Jones, 1998, 2001; Thomson, Vannister, 2003). Клетки проекционных ядер, которые организуют топически упорядоченные проекции в первичные сенсорные и моторные поля коры, содержат парвалбумин. Рассеянные таламо-кортикальные проекции формируют

калбиндин- и калретинин-позитивные нейроны тех же ядер. Наиболее детально распределение нейронов, содержащих эти белки исследовано в ЛКТ (Rodman et al., 2001). Парвалбумин-позитивные клетки ЛКТ приматов составляют мелко- и крупноклеточные слои, калбиндин-позитивные нейроны формируют матрикс между слоями. Ретинотопические проекции ядерного типа в зону V1 образуют только парвалбуминовые нейроны, инициальными клетками неспецифических проекций в зоны V2 и V3 являются только калбиндиновые. Существует корреляция между областями высокой метаболической реактивности и наиболее плотными скоплениями парвалбуминовых нейронов в вентробазальном комплексе приматов: вентральные постеро-медиальное (ВПМ) и постеро-латеральное ядра (ВПЛ), организующие соматотопический вход в первичную соматосенсорную кору, содержат преимущественно парвалбумин-позитивные клетки и одновременно отмечается высокий уровень ЦО-реактивности (см. обзор: Топорова, 1996; Jones, 1998, 2001).

Таким образом, проекции таламуса на кору организуются либо пространственно упорядоченными нейронными объединениями (существенные, ядерные проекции), либо диффузно рассеянными клетками (поддерживающие, рассеянные проекции). Эти наблюдения подтверждены данными о разной химической природе нейронов в отношении кальцийсвязывающих белков, организующих два, в известной степени альтернативных, вида таламо-кортикальных проекций. При этом в филогенезе наблюдается постепенное замещение недифференцированных (рассеянных, калбиндиновых) проекций топически упорядоченными (ядерными, парвалбуминовыми) проекциями (Батуев, 1981; Белехова и др., 2003, 2004). Неясным остается вопрос о том, как соотносится положение клеток, образующих проекции к определенным локусам коры, с широко известными объединениями нейронов в цепочки или слои, которые характерны для большинства ядер таламуса (Бабминдра, Брагина, 1982; Бережная, 2003; Morest, 1965).

Для центрального ядра нижнего двухолмия (НД) – слухового центра среднего мозга, характерна псевдоламинарная организация, обусловленная чередованием клеточных слоев и параллельных им пучков миелинизированных волокон. Концентрические слои НД, которые образованы мелкими пучковидными нейронами, ориентированными в строго определенной плоскости, чередуются с входящими волокнами латеральной петли, что обуславливает тонотопическую организацию структуры (Вартанян, Шмигидина, 1990).

Электрофизиологически феномен тонотопической организация НД изучен достаточно детально, однако морфологические работы, демонстрирующие субстрат подобной организации, единичны. Такие данные были получены благодаря внедрению в практику морфологических исследований гистохимических и иммуногистохимических методов. На

примере подковоносых летучих мышей было показано, что после высокочастотной стимуляции, в центральном ядре НД появляются области высокой метаболической активности, выявленные по содержанию меченой С-2-дезоксиглюкозы, которые совпадают с изочастотными контурами (Melzer, 1985). Сходные данные получены на крысах, у которых в центральном ядре НД среднего мозга, в ответ на предъявление моночастотных стимулов, появляются области высокой иммуногистохимической активности, совпадающие с тонопическими контурами (Pierson, Snyder-Keller, 1994).

В заключении следует отметить, что для ряда структур ЦНС, организованных по ядерному принципу, показана структурная, возможно миниколончатая (спинной мозг) или ламинарная (ядра таламуса и нижнее двухолмие) упорядоченность нейронных объединений. Не исключено, что она может служить структурной основой функционально пластичных модулей. Такие модули подлежат морфологическому выделению, примерами этого могут быть изочастотные контуры НД, объединяющие нейроны со сходными характеристическими частотами, которые идентифицированы при предъявлении соответствующих сигналов с помощью функционально-метаболических маркеров.

Верхнее двухолмие (ВД) – часть среднего мозга, включенная в мультисенсорную интеграцию и сенсомоторный контроль поведения. При этом ВД организовано по экранному ламинарному типу, то есть сравнимо со структурами коры. В ВД выделяют семь клеточных слоев: зональный (I), расположенный субпиаально, поверхностный серый (II), оптический (III), средний серый (IV), средний белый (V), глубокий серый (VI) и глубокий белый (VII), граничащий с центральным серым веществом среднего мозга и комиссурой ВД (см. обзоры: Федорова, 1995; Huerta, Harting, 1984). Верхнее двухолмие млекопитающих является тем отделом среднего мозга, на уровне которого в результате интеграции зрительной, слуховой, вестибулярной и соматосенсорной информации, генерируются программы ориентировочных реакций (рефлекторный поворот головы, туловища, ушных раковин и глаз в направлении местонахождения сигнала), что является необходимым этапом локализации источника сигнала в пространстве (Масс, Супин, 1985; Альтман, 1990). По своим функциональным и морфологическим свойствам слои ВД объединяют в две зоны: поверхностную, в которую входят слои с I по III, принимающие информацию от сетчатки глаза и глубокую, интегративную, образованную слоями с IV по VII, которые получают полимодальную информацию. Образующие глубокую зону клетки дают начало нескольким нисходящим моторным трактам, входящим в состав медиального продольного пучка (см. обзор: Федорова, 1995). Нейроны этих двух зон различаются структурно, функционально, нейрохимически, и получают различную афферентацию (Schierwagen, Claus, 2001). С глубиной в слоях ВД уменьшается число нейронов, отвечающих на зрительные стимулы,

увеличивается размер их рецепторных полей, обнаруживаются клетки, одинаково хорошо реагирующие как на зрительные, так и на звуковые и соматические стимулы. Нейроны глубокой зоны отвечают чаще на одну из трех модальностей (слуховую, сомато-сенсорную, зрительную), реже отмечены ди- и тримодальные нейроны (Подвигин, 1992; Drager, Hubel, 1975a, б; Meredith, Stein, 1996).

В ВД разных млекопитающих обнаружены карты слухового, зрительного пространства и соматосенсорная карта тела. Такая функциональная организация ВД возможна при определенной структурной упорядоченности нейронных объединений, а также дискретности окончаний сенсорно- и химически-гетерогенных афферентов. Свидетельством этому служат многочисленные данные о дискретной, в виде колонок, организации окончаний афферентов от множества мозговых структур, проецирующихся в ВД (Edwards et al., 1979; Cadusseau, Roger, 1985; Meredith, Clemo, 1989; Harting et al., 1992; Harting, Lieshout, 2000; Meredith, Stein, 1996; King et al., 1998).

В результате электрофизиологических экспериментов с использованием ретроградного трейсера пероксидазы хрена (ПХ) выявлены группы эфферентных нейронов глубокой зоны ВД, которые образуют проекции к различным структурам ЦНС: спинному мозгу, ядрам ствола, таламуса и т.д. (Drager, Hubel, 1975a, б; King, Palmer, 1983; Meredith, Stein, 1996; Wallace et al., 1996). Эти сведения подтверждены данными электрофизиологических экспериментов, в которых обнаружены нейроны глубокой зоны ВД, избирательно реагирующие на слуховые и соматосенсорные стимулы и собранные в колонки (Drager, Hubel, 1975 a, б). Таким образом, совокупность морфологических и электрофизиологических данных свидетельствует о перекрытии сенсорного и моторного представительства на уровне глубокой зоны ВД.

Не исключено, что структурной основой такой организации является пространственно-упорядоченное расположение нейронных объединений, составляющих слои ВД. Об этом свидетельствуют данные Г. Шевалье и С. Мана, согласно которым клетки иммунопозитивные к ацетилхолинэстеразе (АХЭ) расположены с разной плотностью и окаймляют свободные от клеток центры (Chevalier, Mana, 2000). Такие клеточные образования ВД, напоминающие «баррелы» в соматосенсорной коре грызунов, названы авторами «соты». Центры сот заняты окончаниями АХЭ-позитивных афферентов (Mana, Chevalier, 2001).

На мембране нейронов ВД выявлены рецепторы к нейроактивным веществам (Stoof, Keabian, 1984; Dean et al., 1986). Их активация является важным звеном организации определенных форм двигательной активности, что продемонстрировано экспериментально, в частности, для каннабиноидных (CB1) и дофаминовых (D1, D2) рецепторов (Sanudo-Pena

et al., 2000). Удалось доказать, что одни и те же движения у животных в эксперименте возникают как при электрической стимуляции глубокой зоны ВД, так и после введения нейрхимически активных веществ. (Di Chiara et al.,1982; Dean et al.,1986; Sanudo-Pena et al, 2000).

Из приведенных данных следует, что для глубокой зоны ВД, при множественном полисенсорном представительстве, характерна нейрхимическая гетерогенность. При этом очевидно дискретное, мозаичное распределение как функционально и/или химически различающихся нейронов, так и окончаний афферентов от разных источников. Эти данные косвенно указывают на пространственно-упорядоченную, модульную организацию глубокой зоны ВД, которая, способствует селективному сенсорному доступу к эфферентным нейронам, обеспечивая выполнение ориентировочной реакции на стимулы разной модальности.

x x
 x

Подводя итог анализу литературы, можно заключить, что, проблема модульной организации нервных центров, на протяжении долгих лет подвергавшаяся интенсивному изучению, в настоящее время также находится в центре внимания многих исследователей. В результате упрочились представления об иерархии нейронных объединений, от структурно-стабильных, генетически детерминированных миниколонок, гломерул, констелляций, слоев и т.д. до пластичных, нейрхимически, метаболически и физиологически гетерогенных модулей. С помощью импрегнационных методов определен клеточный состав нейронных объединений, электронномикроскопически изучены внутренние связи в их пределах. Представление о функциональном значении модулей в организации межцентральной интеграции неоднократно подтверждено благодаря внедрению в практику исследований мощного арсенала холодогических методов – как антероградных, так и ретроградных. Иммуногистохимические методы позволили установить родство разных морфотипов нейронов в составе миниколонок и выявить их нейрхимическую специализацию. Однако все это касается главным образом жестко структурированных нейронных объединений, что не дает удовлетворительного объяснения лабильному функционированию нервной ткани. Задача структурного обоснования динамической пластичности нервных центров является более сложной и далекой от решения.

В настоящее время рассмотрение модульной организации нервных центров невозможно без учета множества химических передатчиков и гетерогенных метаболических потребностей нейронов. Функционально, метаболически, нейрхимически дифференцированные модули нервных клеток могут формироваться благодаря концентрации однородных физиологически и/или по природе медиатора терминалей в ограниченном объеме нервной ткани, что

достигается при участии как внутренних, так внешних связей структуры. Такое функциональное объединение нервных клеток тем больше выделяется из всей массы нейронов, чем больше подвергается активирующим воздействиям. В связи с этим перспективными оказываются методы, позволяющие обнаружить метаболические особенности функционирующих структур, к которым относится и метод гистохимического выявления цитохромоксидазы (ЦО-метод). Гетерогенность распределения ЦО в пределах нервного центра зависит от расположения окончаний соответствующих афферентов и их функционального состояния. Очевидно, что сенсорные входы характерны не только для релейных, но и для ассоциативных, интегративных структур ЦНС, где осуществляются сложные формы гетеросенсорного взаимодействия. Обнаружить сенсорные входы в такие центры мозга традиционными нейроморфологическими методами прослеживания связей чрезвычайно трудно, так как не всегда ясно, какие именно структуры их опосредуют, и, к тому же, одни и те же образования могут передавать информацию от нескольких сенсорных систем. Уровни ЦО-реактивности легко меняются после экспериментального воздействия, поддаются количественной оценке и не зависят от числа синаптических переключений между рецепторным органом и исследуемой структурой. Такие воздействия (деафферентация, стимуляция, депривация) изменяют сенсорный афферентный приток к исследуемым центрам, поэтому правомерно ожидать, что в результате возможно вычленение ЦО-гетерогенных модулей. В свою очередь их динамическая пластичность может определяться дискретным рецепторным представительством, организованным по принципу взаимодополнения (компартаментализации), в то время как стабильность – жесткой структурированностью элементарных клеточных объединений, например миниколонок коры.

Глава 2.

Модульная организации неокортекса млекопитающих разных систематических групп.

Для изучения закономерностей структурно-функциональной организации модулей в неокортексе млекопитающих разных систематических групп проводилось исследование теменной ассоциативной области. Выбор теменной коры для решения поставленных задач обусловлен тем, что в силу выраженной экологической адаптации некоторых из представителей изученного сравнительно-анатомического ряда животных (см. табл.) в одной из сенсорных областей возможно обнаружить специализированные признаки и, как следствие, канализацию морфогенеза в определенном (адаптивном) направлении. В теменной ассоциативной коре имеет место широкая конвергенция и интеграция афферентных потоков разной модальности. В то же время структурно-функциональная организация этой области сама по себе служит индикатором филогенетического статуса животного (Батуев, 1973, 1978, 1985; Полякова, 1977; Salinas, Abbot, 1996; Shafritz et al., 2000).

Для изучения модульной организации теменной ассоциативной коры использовали комплексный подход (табл.1). Цитоархитектоника и нейронный состав – традиционные направления исследования мозга. Широкое внедрение в практику нейрогистологических исследований методов компьютерной морфометрии убедительно продемонстрировало, что потенциальные возможности классических методов далеко не исчерпаны. Основное преимущество метода Ниссля, который используется при изучении цитоархитектоники – стопроцентное окрашивание тел нервных клеток, что позволяет изучать пространственную упорядоченность нейронных комплексов (Адрианов, 1995; Краснощекова, 2000; Amunts et al., 1997; Боголепова, 2005). Метод Гольджи, непревзойденный по своей возможности полностью окрашивать нейрон, дополненный морфометрическим анализом, позволяет получать новые сравнительные данные о структуре нервных клеток (Vuxhoeveden, Casanova, 2002a; Markram et al., 2004). Для изучения структурной организации миниколонок коры были использованы взаимодополняющие друг друга методы окрашивания нервной ткани: метод Ниссля и метод Гольджи в модификациях.

Структурно-функциональное выделение модулей в ассоциативной теменной коре проводили с помощью гистохимического метода выявления ЦО после экспериментального разрушения или денервации рецепторных органов.

Таблица 1. Количественный и видовой состав экспериментальных животных.

Животные Методы исследования и воздействия	Кутора	Летучая мышь	Домовая мышь	Крыса	Нутрия	Кошка	Собака	Тюлень	Дельфин	Обезьяна
	Методы исследования:									
Ниссля	4	4	4	4	4	2	2	4	4	2
Гольджи	4	4	4	4	4	2	-	4	4	2
Полутонкие срезы	-	4	-	4	-	2	-	-	-	-
Ретроградного транспорта ПХ	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Финка-Хаймера	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
ЦО-метод	-	4	-	16	-	5	-	-	-	-
Методы воздействия:										
Разрушение улитки	-	4	-	6	-	-	-	-	-	-
Энуклеация глаза	-	-	-	5	-	5	-	-	-	-
Перерезка ветви V нерва	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-
Разрушение клеток таламуса	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-

Ассоциативные области коры – эволюционно самые молодые системы мозга, их появление сопряжено с дифференцировкой соответствующих ядер таламуса. Таламо-париетальная ассоциативная система связана с представлением об афферентах восходящих в теменную кору из латеральных заднего (ЛП) и дорсального ядер (ЛД)

(Батуев, 1973; Батуев и др., 1988). При этом прогрессивное развитие коры в значительной степени обусловлено развитием таламических структур.

В частности, на примере мозга ежа показано, что у насекомоядных структуры латерального таламуса еще плохо разделены на вентральную, латеральную и заднюю группы ядер. Вследствие этого МКТ, задняя группа ядер (По), вентробазальный комплекс (ВБ), заднее латеральное ядро (ЛП) характеризуются небольшими структурными различиями (Erickson et al., 1967). Несколько более дифференцированную в анатомическом отношении структуру имеет зрительный таламус. В коре ежей на основании электрофизиологических исследований выделены первичное и вторичное зрительные поля с различной организацией таламокортикальных входов (Kaas et al., 1970). Именно такой тип организации в дальнейшем становится характерным для всех сенсорных систем. Такие структуры, как МКТ и ВБ, с достаточно широким перекрытием проецируются на височную, теменную и заднюю фронтальные области коры (Lende, Sadler, 1967), ЛП у ежа проецируется на небольшую область коры, расположенную между слуховыми и зрительными полями (Kaas et al., 1970).

Таким образом, у насекомоядных дорзо-латеральная поверхность коры полушарий мозга занята сенсомоторной, зрительной и слуховой областями со значительным их перекрытием, причем отмечается топографическое соответствие взаимного расположения этих областей в коре мозга высших и низших плацентарных животных. По-видимому, неправомерно говорить о дифференцировке у низших плацентарных самостоятельного теменного ассоциативного поля, отграниченного от слухового, сенсомоторного и зрительного. Согласно результатам физиологических исследований ассоциативная система насекомоядных обладает примитивными и несовершенными признаками (Пирогов, 1977). В поведенческих экспериментах у ежей невозможно выработать двигательного условного рефлекса на комплексный сигнал, хотя, согласно результатам электрофизиологических исследований, нейроны ассоциативной коры способны к сенсомоторной интеграции. Картирование коры полушарий конечного мозга ежа методом регистрации вызванных потенциалов на сенсорные стимулы подтвердили морфологические данные по организации таламокортикальных проекций. У насекомоядных корковые территории зрительного, слухового и соматического представительства пространственно разнесены, со значительным, но не полным их перекрытием, а «ассоциативное» поле занимает небольшую область между ними (Батуев, Карамян 1973; Демьяненко, 1977).

У рукокрылых наблюдается сходная с насекомоядными нечеткая дифференцировка ядерных образований латерального таламуса, в связи с чем, границы вентробазального

комплекса, ассоциативных и моторных ядер провести достаточно трудно (Vater et al., 1992; Vater, Braun, 1994). Организацию таламуса эхолоцирующих летучих мышей отличают хорошая структурная дифференцировка МКТ и его широкие таламокортикальные проекции, адресующиеся не только височной, но и теменной коре (Бурикова, 1971, 1980; Gao, Suga, 2000).

В общих чертах грызуны сохраняют план строения мозга, характерный для насекомоядных. Кора полушарий конечного мозга лишена борозд и извилин, но в ней отмечается лучшая клеточная дифференцировка слоев и полей. В теменной коре четко выражен гранулярный слой IV, что свойственно ассоциативным областям высших млекопитающих (Светухина, 1962). Согласно мнению А.И. Карамяна (1976) именно у грызунов впервые осуществляются те перестройки таламуса, которые сопровождают переход от ретино-тектальной организации зрительной системы к ретино-таламо-кортикальной. Этим обусловлены такие существенные изменения на уровне промежуточного мозга, как структурная дифференцировка ЛКТ и претектальной области (Полякова, 1977; Сологуб, Номоконова, 1985). Что касается других сенсорных таламических центров, то их также отличает лучшая структурированность: мелкоклеточная часть МКТ характеризуется выраженной тонотопической организацией, разделяется на вентральную, дорсальную части и супрагеникулятное ядро, в вентробазальном комплексе выделяют ядра с четкой соматотопией (Jones, 1991, 1998; Paxinas, Watson, 1982). В вентральном постеромедиальном ядре (ВПМ) обнаружена обширная область проекции вибрисс (Sikich et al, 1986; Simons, Land, 1994; Haidarliu, Ahissar, 1997). Основным источником проекций к теменной коре у крысы являются два ядра латеральной группы – ЛП и ЛД. Основной сенсорный вход в эти ядра образуют центры соматосенсорной системы (Сологуб, Номоконова, 1985; Krieg, 1946).

Несмотря на то что топографически, по организации таламо-кортикальных проекций, в коре грызунов могут быть выделены теменные поля, у этих животных не обнаружено способности к формированию сложных актов мультисенсорной интеграции, которые предшествуют запуску выходных корковых нейронов (Батуев, 1981; Карамян, 1976). Об этом свидетельствует трудность выработки двигательного условного рефлекса на одновременный зрительно-слуховой комплекс с параллельным угашением сигнальной роли компонентов (Васильева, Зотова, 1993).

Теменная ассоциативная кора мозга хищных занимает среднюю часть латеральной и супрасильвиевой извилин, между корковыми проекционными зонами зрительного, слухового и соматосенсорного анализаторов (Hassler, Muhs-Clement, 1964). Физиологические исследования этой области проведены в основном на кошке. Теменная

ассоциативная кора у кошки представляет собой полисенсорную зону, в которой регистрируются ассоциативные ответы (АО) на различные афферентные раздражители. Доминирующим в поле 7 теменной коры является зрительный вход, о чем свидетельствуют как нейронные, так и суммарные ответы. В передней части ассоциативной коры соматические и зрительные зоны перекрываются, что касается слуховых ответов, то для них плотность активных точек ниже (Батуев, 1973). В целом, при оценке активности моно- и полисенсорных нейронов отмечено, что в теменной ассоциативной коре хищных больше всего нейронов, отвечающих на световые сигналы (80% изученных нейронов), меньше на тактильные (44%), еще меньше на звуковые (25%) (Полякова, 1977; Salinas, Abbot, 1996).

Поскольку АО имеют небольшие латентные периоды, в литературе активно обсуждался вопрос о путях проведения полисенсорной информации в теменную ассоциативную кору. Согласно одной из точек зрения такими путями являются корково-корковые связи. В частности, показаны выраженные проекции к полю 7 из зрительных зон коры (Макаров, 2000; Symonds, Rosenquist, 1984; Yin, Greenwood, 1992). Второй путь поступления сенсорной информации к теменной ассоциативной коре – восходящие проекции из соответствующих проекционных таламических ядер (Avendano et al., 1985). Однако в соответствии с наиболее распространенной точкой зрения АО обязаны своим происхождением восходящим афферентам из ассоциативных ядер таламуса, у кошки это в первую очередь ядро ЛП и подушка (Шихгасанова, 1982; Васильева, Зотова, 1993; Avendano et al., 1985). Эти образования вместе с соответствующими корковыми полями образуют таламо-париетальную ассоциативную систему. При этом на уровне ядра ЛП происходит обработка полисенсорной информации, что необходимо для докорковой интеграции импульсов, направляющихся в теменную кору (Батуев, 1973; Berkley, 1980). Таким образом, у хищных теменные области коры играют важную роль в общей регуляции нервных процессов и организации интегративного взаимодействия сенсорных и двигательной систем.

У приматов теменная ассоциативная кора занимает обширную территорию, граничащую рострально с постцентральной извилиной, каудально – с верхней височной бороздой и представленную четырьмя цитоархитектоническими полями, из которых поле 7 наиболее развито. Морфологически поле 7 более тонко и сложно дифференцировано по сравнению с одноименным полем коры мозга хищных (Шевченко, 1971; Nyvarinen, 1982). Так же как и у хищных, у приматов теменная кора тесно связана со структурами зрительной системы (Батуев и др., 1988; Petrides, Iversen, 1979). Помимо этого в мозге обезьян существенно возрастает роль внутрикортикальных механизмов: лобная и

теменная кора связаны двусторонними прямыми проекциями, формирующими выраженный продольный пучок в белом веществе полушария (Pandya, Kuypers, 1969). Эти связи служат субстратом проведения взаимных влияний, причем теменная кора приматов, по мнению А.С. Батуева, выступает источником интегрированной информации для фронтальной коры (Батуев, 1981). Усложнение структуры теменной коры обезьян происходит за счет увеличения абсолютного числа нейронов, усложнения их рецепторной поверхности, увеличения дендритных ветвлений, количества аксонных коллатералей, в результате чего становится больше внутрикорковых синаптических контактов (Демьяненко, 1980; Батуев, 1981, 1988).

Резюмируя имеющиеся в литературе данные, можно заключить, что развитие таламо-париетальной ассоциативной системы в сравнительно-анатомическом ряду коррелирует с уровнем приспособительной активности животных, «...поэтому изучая в сравнительном аспекте мозг животных, мы имеем дело преимущественно с результатами адаптивной эволюции» (Батуев и др., 1973. Стр 189).

2. 1. Структурная организация миниколонок теменной коры.

Результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют, что в процессе фило- и онтогенеза млекопитающих существенная роль в усложнении и функциональной специализации коры принадлежит пространственно упорядоченным объединениям нейронов (Бабминдра, Брагина, 1982; Батуев, 1984; Mountcastle, 1997; Vuxhoeveden, Casanova, 2002а,б; Bureau et al., 2004). При этом особое внимание уделяется объективным критериям этого признака, с введением методов компьютерной морфометрии мозга удалось количественно оценить сравнительные значения показателя вертикальной упорядоченности нейронных объединений коры (Кесарев, Соколовская, 1976; Кесарев и др., 1976; Боголепова, 1981; Боголепова и др., 1983; Адрианов, 1995).

При исследовании структурных преобразований теменной области неокортекса, сопряженных с модификацией миниколонок, оценивалась степень вертикальной упорядоченности клеточных элементов слоя III. Материалом исследования служили фронтальные срезы коры конечного мозга животных разных систематических групп, окрашенные по Нислю (табл.1).

У куторы и мыши исследовалась теменная область коры в соответствии с цитоархитектоническими картами М.Ф.Никитенко (1969), у летучей мыши исследовалась аналогичная по топографии область, получающая, согласно нашим собственным данным (см.гл. 3) проекции ядра ЛП. У крысы топографические ориентиры теменной области коры устанавливались по атласу мозга (Paxinas, 1982). У нутрии исследовалась аналогичная область

коры в центральной части теменной области. У кошки, собаки, обезьяны изучалось поле 7 теменной области коры. Топографические ориентиры этого поля у кошки устанавливались по данным Hassler, Muhs-Clement (1964); у собаки – по данным О.С. Адрианова, Т.А.Меринг (1959); обезьяны – Ю.Г. Шевченко, 1971. Аналогичная по топографии область, занимающая центральную часть латеральной извилины, исследовалась у тюленя и дельфина.

Перед тем как количественно оценить вертикальную упорядоченность коры, у каждого животного определяли средний диаметр основания 150 произвольно выбранных пирамидных нейронов слоя III. У разных животных эта величина составляла от 5 до 15 мкм. В соответствии с этой величиной устанавливали расстояние между линиями счета, нанесенными на изображения произвольно выбранных участков слоя (рис. 1).

Для математической оценки степени вертикальной упорядоченности коры применялась методика института Мозга РАМН (Кесарев, Соколовская, 1976). Показатель выраженности такой упорядоченности (Org) получается в результате оценки энтропии системы и его величина равняется разности энтропий полностью неорганизованной (H_{max}) и исследуемой системы (H):

$$Org = H_{max} - H \quad (1).$$

Система считается максимально неорганизованной, если для нее равновероятны все состояния, ее энтропия определяется по формуле:

$$H_{max} = \log_2 N \quad (2)$$

Где N – общее число линий счета от 1 до N .

Исследуемая система может находиться только в определенном состоянии, а не во всех существующих, ее энтропия определяется по формуле:

$$H = - \sum_{i=1}^N P_i \cdot \log_2 P_i \quad (3)$$

В которой вероятность пересечения нейрона линией счета равна:

$$P_i = \frac{a_i}{A} \quad (4).$$

Где a_i – число нейронов, пересечённых каждой счётной линией (i -номер линии от 1 до N), A – общее число нейронов, пересечённое всеми N линиями.

Полученные значения коэффициента вертикальной упорядоченности Org составили: для теменной коры мозга куторы 0,6; летучей мыши – 0,47; мыши – 0,94; крысы – 1,0; нутрии – 1,02; кошки – 1,2; собаки – 1,35; тюленя – 1,08; дельфина – 0,24; обезьяны – 1,81.

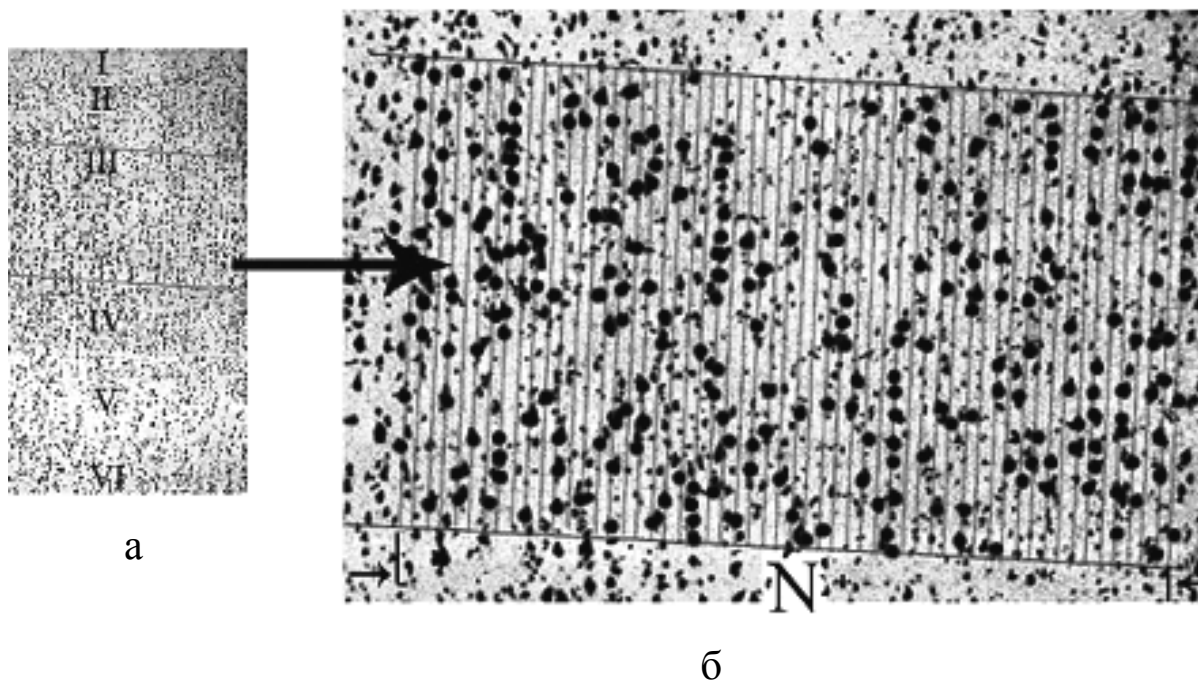


Рис. 1. Этапы обработки изображения фрагмента слоя III коры при вычислении коэффициента Org.

а – фронтальный срез коры мозга кошки, римскими цифрами обозначены слои коры; рамкой – фрагмент слоя III, который подвергали дальнейшей обработке; б – фрагмент слоя III с нанесенными линиями счета; N – общее количество линий счета для данного участка слоя. Черными точками отмечены учитываемые нейроны.

Результаты многочисленных исследований радиальных нейронных объединений коры свидетельствуют о том, что морфологически стабильной и универсальной основой миниколонок являются группы пирамидных нейронов разных слоев, объединенные пучком апикальных дендритов (Бабминдра и др., 1988; Mountcastle, 1997; Jones, 2000; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a).

Особенности таких объединений исследовались на фронтальных срезах теменной области коры мозга куторы, летучей мыши, домово́й мыши, крысы, нутрии, тюленя, дельфина, кошки, обезьяны, полученных с помощью метода Гольджи, а также модификаций Бюбенета и Копша.

В коре мозга куторы (рис. 2а) и летучей мыши плотные, равномерно расположенные пучки начинают формироваться апикальными дендритами пирамидных клеток слоя VI. По мере их восхождения, последовательно, на уровне соответствующих слоев, к ним присоединяются апикальные дендриты пирамид слоев V - II. Клетки, присоединяющие свои отростки к пучку, лежат ступенчато, очень редко цепочкой друг над другом. Часто в слоях V - II можно наблюдать группы из трех – шести пирамидных клеток, которые расположены на одном уровне и, присоединяя дендриты к пучку, принимают наклонное положение. Пучки апикальных дендритов прослеживаются до середины слоя I, в котором они веерообразно ветвятся. В теменной коре мозга куторы и летучей мыши можно наблюдать как один пучок формируют апикальные дендриты многих – до 20 – пирамидных нейронов.

В теменной коре мозга домового мыши (рис. 2б) и белой крысы дендритные пучки также начинают формироваться апикальными дендритами пирамидных нейронов слоя VI и прослеживаются до слоя I, принимая по ходу апикальные дендриты клеток V - II слоев. Однако у этих животных клетки, объединенные пучком дендритов, имеют более строгую вертикальную ориентацию даже в слое II. Чаще всего нейроны расположены ступенчато или цепочкой друг над другом, как исключение наблюдаются пирамиды, лежащие гнездно, на одном уровне слоя и присоединяющие апикальные дендриты к одному пучку.

В теменной области коры мозга тюленя, кошки, обезьяны апикальные дендриты пирамид слоев V-III формируют плотный дендритный пучок, в состав которого, как правило, не входят дендриты клеток слоя VI (рис. 2в). Такой пучок восходит до слоя II, где он становится более рыхлым и к нему присоединяются дендриты клеток этого слоя. Пучки распадаются на границе слоев I и II, где образующие их апикальные дендриты дихотомически ветвятся, а их конечные ветви тянутся параллельно поверхности коры.

Гнездное расположение пирамид, формирующих пучок апикальных дендритов, в теменной коре у всех животных данной группы наблюдается только в слое V.

Значительно отличаются от вышеописанных клеточных ансамблей объединения нейронов в коре мозга дельфина. Крупные пирамиды слоя V образуют группы из 3 - 12 клеток, расположенных гнездно на одном уровне слоя, их апикальные дендриты собираются в пучки. При этом дистальные отделы дендритов находятся на значительном расстоянии друг от друга и только в слое III образуют компактный пучок, к которому присоединяются апикальные дендриты пирамид этого слоя. На уровне слоя II происходит дихотомическое ветвление апикальных дендритов с формированием пучков второго порядка (рис. 2г), к которым присоединяются дендриты пирамид слоя II, на границе со слоем I эти пучки перекрывают друг друга.

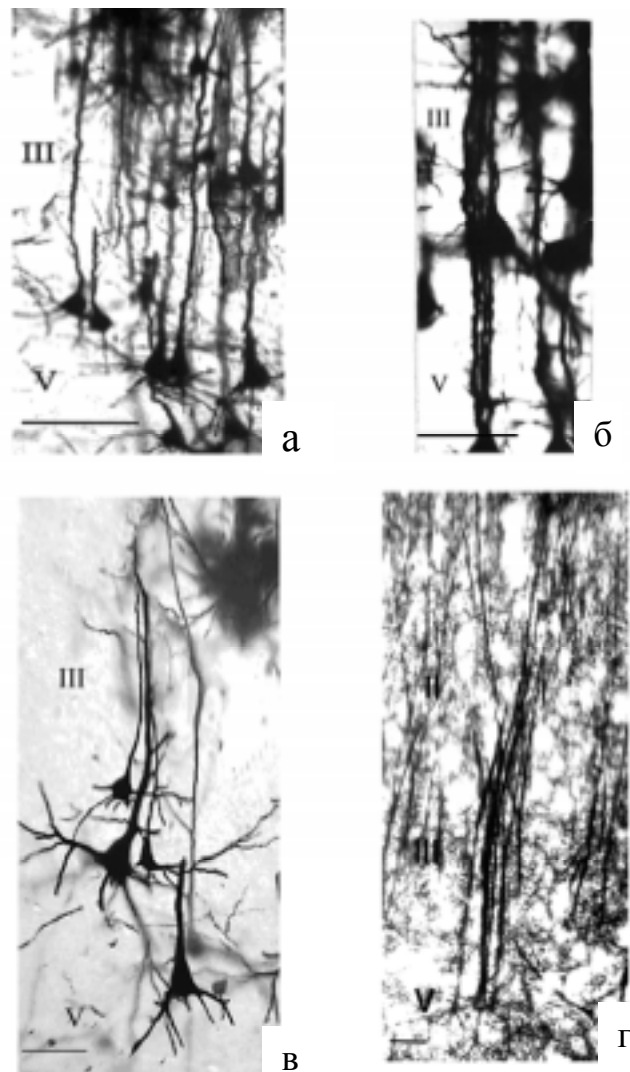


Рис. 2. Пучки апикальных дендритов, образуемых пирамидными нейронами теменной коры мозга куторы (а), домово́й мыши (б), кошки (в), дельфина (г). Цифрами указаны слои коры. Масштабная линейка – 100 мкм.

Сравнительную оценку числа апикальных дендритов в пучках проводили на полутонких окрашенных парафенилендиамином тангенциальных срезах, проходящих через слой III теменной коры мозга летучей мыши, крысы и кошки. В отличие от метода Гольджи и его модификаций, с помощью которых выявляют в среднем 10% нейронов, окраска парафенилендиамином позволяет окрасить и четко идентифицировать тела и дендриты всех нейронов. Специфика этого метода заключается в интенсивном, по сравнению с цитоплазмой нейронов, прокрашивании нейропиля: клетки и особенно дендриты хорошо выделяются на более темном фоне. У всех трех исследованных животных на тангенциальных срезах очень четко дифференцируется обособленность пучков. В коре

мозга летучей мыши число дендритов в таких пучках составляет от 20 до 30 и они практически не различаются по толщине (рис.3а). В коре мозга крысы число апикальных дендритов в составе пучков колеблется от 15 до 30 (рис.3б). В коре мозга кошки, в отличие от летучей мыши и крысы, пучки сильнее различаются по числу входящих в них дендритов (от 5 до 25), значительно варьирует толщина апикальных дендритов в составе одного пучка. Можно наблюдать как очень тонкие, так и толстые дендриты (рис.3в). Во всех трех случаях подтверждение того, что наблюдаемые пучки формируются именно апикальными дендритами пирамид, получали при исследовании фронтальных срезов того же блока, на которых отчетливо видны восходящие пучки (рис. 3г).

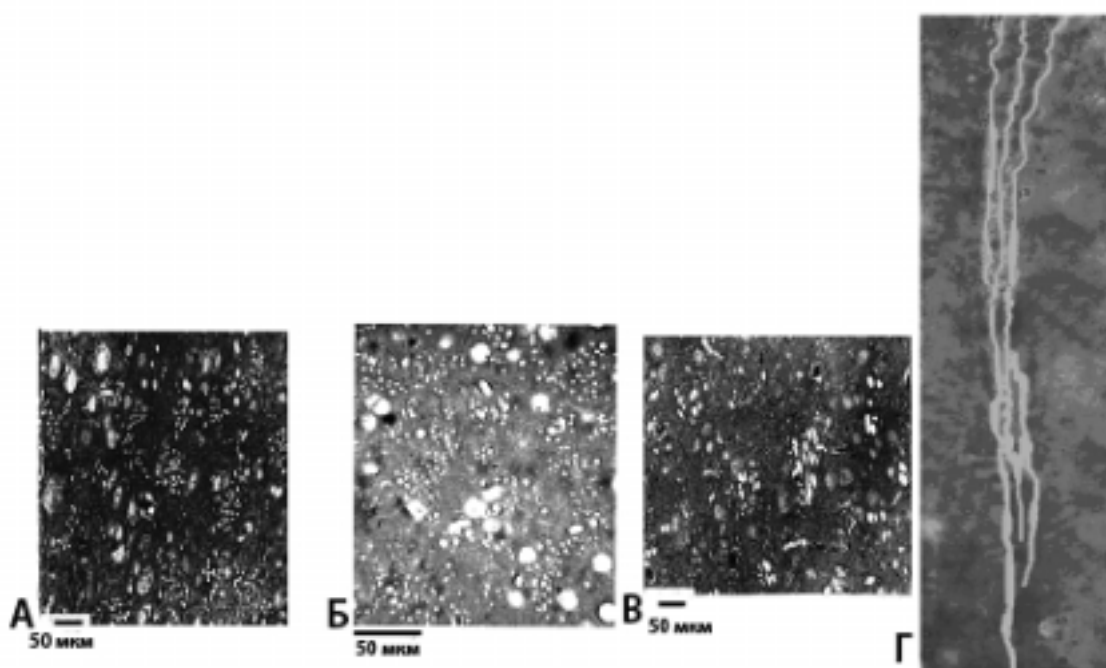


Рис. 3. Пучки дендритов на полутонких срезах слоя III теменной коры мозга летучей мыши (а), крысы (б), кошки (в, г). а, б, в – тангенциальные срезы, г – фронтальный срез; (окраска парафенилендиамином). Масштабная линейка – 50 мкм

При сравнении пирамидных нейронов коры мозга куторы, летучей мыши, домово́й мыши, крысы, нутрии, тюленя, кошки, обезьяны, дельфина анализируемые клетки представлены многообразными формами начиная от условно пирамидной до типично пирамидной. Согласно устоявшемуся мнению (Поляков,1956, 1965; Школьник-Яррос,1965; Беритов, 1969; Шевченко,1971), «типичность» формы пирамидных нейронов определяется особенностями дендритной системы и служит одним из показателей уровня эволюционного развития мозга животного.

Для объективизации данного показателя вычисляли коэффициент пирамидизации (P_y) нейронов слоя III теменной области коры мозга перечисленных животных по формуле:

$$P_y = 2R_b/R_{ap}.$$

Где R_b – наибольший радиус поля базальных дендритов, R_{ap} – длина апикального дендрита (Звегинцева, Леонтович, 1978).

У куторы и летучей мыши нейроны характеризуются округлым грушевидным телом, длинным слабо ветвящимся апикальным дендритом. Короткие базальные дендриты в большинстве случаев отходят нерегулярно, по радиусам, а не от основания сомы, как это характерно для типичных пирамид (рис.4,1). Такие дендриты в большинстве своем не имеют горизонтальной ориентации и часто приобретают нисходящее направление. Значение коэффициента пирамидизации - отношения длины горизонтальной системы базальных дендритов к длине вертикально восходящего апикального дендрита, у куторы и летучей мыши составляет 0,2 (рис.5).

Пирамидные нейроны слоя III коры мозга мыши и крысы, имея такой же длинный слабо ветвящийся апикальный дендрит, обладают лучше выраженной системой базальных дендритов (рис. 4,2). Последние чаще распространяются горизонтально, благодаря чему тела нейронов приобретают более типичную для пирамидных клеток форму. Коэффициент пирамидизации нейронов слоя III у этих животных составляет 0,4 (рис.5).

Структурные особенности клеток теменной коры мозга нутрии, тюленя, кошки, макаки дают возможность убедиться в том, что типизация формы пирамидных клеток происходит за счет мощной системы горизонтально распространяющихся базальных дендритов, отходящих преимущественно от латеральных углов основания тела. Мощному апикальному дендриту типичной пирамиды свойственны множественными ветвления, иногда наблюдается его бифуркация. Значения коэффициента пирамидизации, по мере совершенствования формы нейронов, возрастает от 0,5 у нутрии до 0,8 у тюленя и кошки и 1,0 у обезьяны (рис.5).

У дельфина пирамиды слоя III характеризуются типичной формой тела, хорошо развитой системой базальных дендритов с ветвлениями второго и третьего порядков, коротким толстым апикальным дендритом, для которого обычна бифуркация на уровне слоя II (рис. 4,4). Коэффициент пирамидизации этих клеток равен 1 (рис.5).

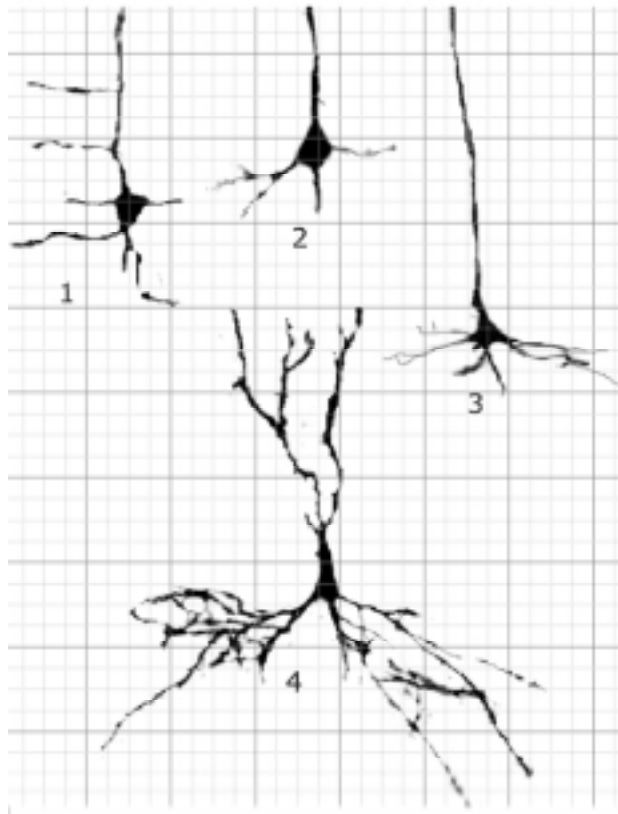


Рис. 4. Пирамидные нейроны теменной коры мозга летучей мыши (1); крысы (2); кошки (3); дельфина (4).

Метод Гольджи.

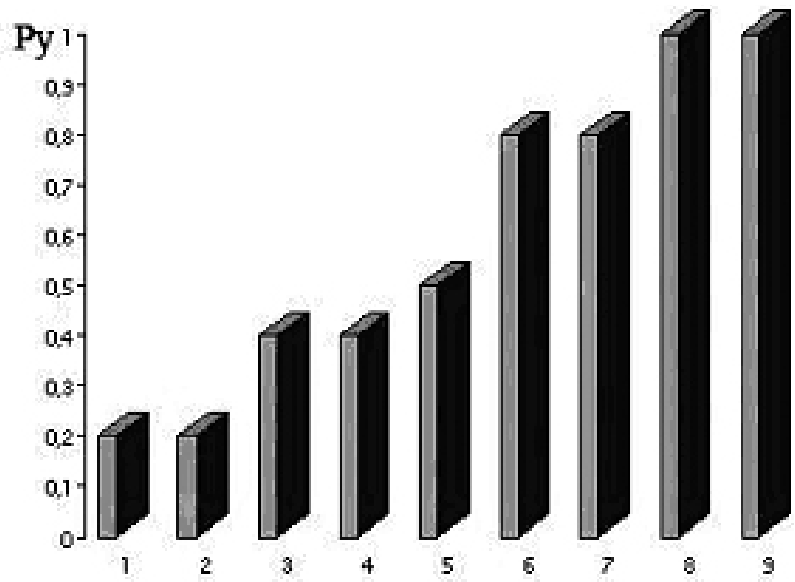


Рис. 5. Значения коэффициента пирамидизации (P_y) нейронов коры мозга куторы (1); летучей мыши (2); мыши (3); крысы (4); нутрии (5); кошки (6); тюленя (7); дельфина; обезьяны (9).

2.2. Общие принципы структурной организации миниколонок коры.

Резюмируя результаты исследования особенностей организации теменной ассоциативной коры можно заключить, что прогрессивные преобразования неокортекса, отмеченные в сравнительно-анатомическом ряду млекопитающих, сопряжены с модификацией миниколонок и «типизацией» пирамид. По мнению большинства исследователей, основу миниколонок неокортекса млекопитающих, составляют группы пирамидных нейронов, тела которых локализованы в разных слоях, а апикальные дендриты объединены в восходящий радиальный пучок (Бабминдра и др., 1988; Mountcastle, 1997; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a). Структурные различия таких объединений, выявленные при сравнительном исследовании теменной области коры мозга животных разных систематических групп, позволили классифицировать миниколонки по трем категориям (рис. 6).

К первой категории отнесены миниколонки теменной коры мозга куторы, летучей мыши, домовой мыши и белой крысы, в которых пучки апикальных дендритов формируются пирамидными нейронами слоев VI - II. Слой VI образует нижний этаж коры, а слои V - II – верхний, кроме того, они различаются по генезу: нейроны слоя VI происходят из более ранней закладки, которая филогенетически объединяет архи- и неокортекс, нейроны слоев V - II являются принадлежностью только неокортекса и в онтогенезе развиваются из более поздней закладки (Филимонов, 1949; Максимова, 1985; Super et al., 1998). Тем не менее при сходной структуре миниколонок коэффициент Org в ряду кутора – летучая мышь – домовая мышь – крыса возрастает, что указывает на увеличение плотности миниколонок в коре (рис. 7).

Вторая категория пирамидных колонок, выделенная в коре мозга нутрии, тюленя, кошки, обезьяны включает сходные по генезу нейроны слоев V - II. В этой группе животных, судя по возрастанию коэффициента Org, также наблюдается увеличение плотности миниколонок в коре. Параллельно с увеличением значений показателя вертикальной упорядоченности коры Org (рис. 7) у перечисленных животных возрастает значение коэффициента пирамидизации, указывающего на постепенную «типизацию» пирамидных нейронов.

Представление о том, каким образом увеличивается плотность миниколонок в коре, дают результаты подсчета апикальных дендритов в составе дендритных пучков в теменной коре летучей мыши, крысы и кошки, а также наблюдения вариантов взаимного расположения пирамидных нейронов, образующих такой пучок. У кошки, по сравнению с летучей мышью и крысой, среднее количество дендритов в пучках уменьшается, одновременно изменяется пространственное расположение пирамид, дендриты которых входят в состав

одного пучка: если у летучей мыши и крысы такие нейроны лежат группами на одном уровне слоя, то у кошки чаще встречаются группировки ступенчатые и в виде цепочек.

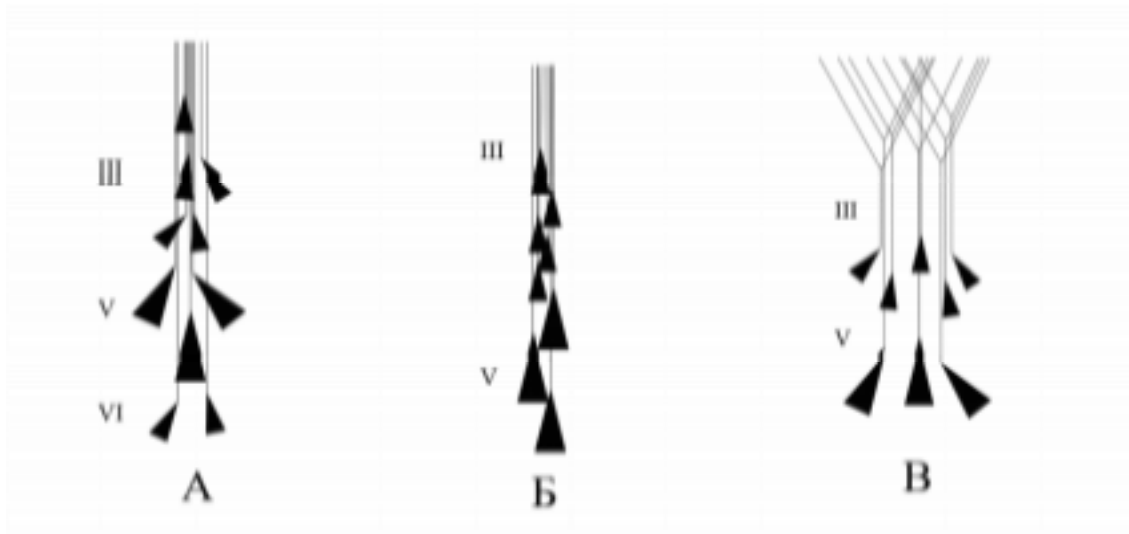


Рис. 6. Схематическое изображение трех категорий миниколонок (А –первая, Б – вторая, В – третья) в теменной коре мозга исследованных млекопитающих.

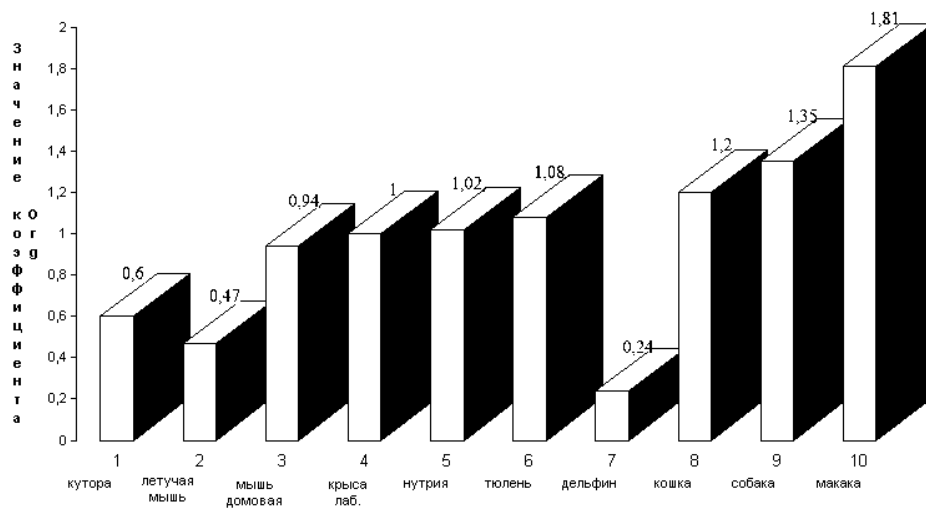


Рис. 7. Значения коэффициента вертикальной упорядоченности Org (по вертикали) в теменной коре мозга представителей млекопитающих разных систематических групп: 1 – кутора, 2 – летучая мышь, 3 – мышь домовая, 4 – крыса, 5 – нутрия, 6 – тюлень, 7 – дельфин, 8 – кошка, 9 – собака, 10 – макака

По данным Рокел с соавторами (Rockel et al., 1980), у млекопитающих в условной произвольно выбранной единице объема коры с площадью сечения 30 мкм, включающей весь поперечник коры, количество нейронов постоянно - 110, следовательно уменьшение числа клеток в миниколонке, приводит к увеличению количества последних.

В литературе посвященной модульной организации коры часто можно встретить упоминание о том, что миниколонки в коре мозга млекопитающих состоят из одинакового числа нейронов (Mountcastle, 1997; Jones, 2000; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a,б). При этом авторы ссылаются на выше упомянутую работу Рокел с соавторами, где описано постоянное количество – 110 – нейронов в цилиндре диаметром 30 мкм, проходящем через весь поперечник коры различных полей у животных пяти видов. Однако в данной работе не анализировалась принадлежность нейронов конкретным миниколонкам, структурными признаками которой могут рассматриваться только определенные взаимоотношения между нейронами, даже близко расположенные друг к другу тела нейронов не всегда свидетельствует об этом.

Таким образом, наши данные о разном количестве пирамид, объединенных пучком дендритов, не противоречат результатам исследования Рокел с соавторами, а постоянное количество нейронов в определенном объеме коры не может служить доказательством их стабильного количества в составе миниколонки.

Третья категория пирамидных колонок выделена в коре китообразных, где апикальные дендриты пирамид V - III слоев образуют очень короткий пучок и после бифуркации их ветви формируют пучки второго порядка, к которым присоединяются апикальные дендриты пирамид слоя II. Кроме того, в неокортексе дельфина не обнаружено корреляции двух морфометрических показателей: коэффициентов вертикальной упорядоченности и пирамидизации. Иными словами, при типичной форме тела пирамид значения коэффициента Org очень низкие. Таким образом, эти данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований: действительно, неокортекс китообразных, в котором сочетаются признаки высокой и низкой организации следует отнести к особому типу (Соколов и др., 1972; Кесарев, 1974; Кесарев и др., 1977; Малофеева, 1984).

В дискуссии об эволюции коры миниколонкам и модулям отводится существенная роль. Согласно одной из теорий единицей отбора явилась онтогенетическая радиальная миниколонка, корковая экспансия у млекопитающих связана с более длительной фазой пролиферации и соответственно с увеличением числа симметричных делений клеток-прародителей в герминативной зоне во время закладки коры, в результате число миниколонок возрастает (Rakic, 1995). Доводом в пользу этого утверждения служат данные о том, что при сходстве строения и диаметра миниколонок (50 - 300 мкм) у разных

животных площадь коры в сравнительно-анатомическом ряду млекопитающих различается в 1000 раз (Rakic, 1995b; Mountcastle, 1997).

Согласно другой точке зрения в ходе эволюции происходила модификация миниколонок, их постепенное превращение в функционально пластичные, более обширные и сложные нейронные объединения (Glezer et al., 1988). В результате возникли специфичные для данного животного и конкретной функциональной области коры генетически детерминированные модули. В работе И.Глезера с соавторами обсуждаются теоретически возможные пути последовательной и адаптивной эволюции неокортекса с позиции модификации колонок «инициального мозга» (Glezer et al., 1988). Авторами предложена следующая модель: колонки коры гипотетического млекопитающего, обладателя «инициального мозга», состояли из слабо дифференцированных нейронов, объединенных апикальными дендритами в достаточно крупные структуры. Все афференты в такой коре направлялись в слой I и основные контакты с нейронами происходили в этом слое между кортикопетальными аксонами и ветвлениями апикальных дендритов. По мнению авторов, кора «инициального мозга» должна характеризоваться следующими особенностями: широким слоем I, плохо дифференцированным ассоциативным слоем III, отсутствием слоя IV, слой V должен быть развит очень хорошо, в силу того, что его нейроны – единственные источники корковых эфферентов. Объединение клеток, принадлежащих разным слоям, в такой коре происходило только посредством вертикально восходящих пучков апикальных дендритов. Ближе всего по особенностям организации неокортекса к обладателям такого «инициального мозга» находятся современные насекомоядные и рукокрылые. Характерная структурная особенность пирамидных нейронов коры у этих животных – слабо развитые базальные дендриты, что обусловлено отсутствием горизонтальных сплетений по поперечнику коры и соответственно субстрата организации аксо-дендритных контактов на ином, чем слой I, уровне. В процессе эволюции в коре происходило разделение основных зон окончания афферентов: проекционных таламокортикальных – в слое IV, кортико-кортикальных – в слоях II – III.

Такое разделение уровней окончания функционально различающихся восходящих трактов и специализация нейронов, принимающих эти сигналы, привели в ходе адаптивной эволюции к модификации миниколонок и модулей. В разных группах млекопитающих этот процесс, по мнению исследователей, шел независимо, в результате сформировался неокортекс четырех типов: консервативного (насекомоядные, рукокрылые, грызуны, зайцеобразные), прогрессивно-консервативного (хищные, ластоногие, парно- и непарнокопытные), прогрессивного (приматы), консервативно-прогрессивного (китообразные) (Glezer et al., 1988).

Сравнение теоретических разработок И.Глезера с соавторами и выше приведенных данных по организации миниколонок в коре животных разных систематических групп позволяет, вероятно, рассматривать миниколонки первой категории как структурную единицу коры консервативного типа, второй – прогрессивно-консервативного и прогрессивного, третьей (китообразные) – консервативно-прогрессивного. Своеобразный тип коры китообразных указывает на особый путь их эволюционного становления. Кора мозга этих животных, при прогрессивной дифференцировке нейронов и большой протяженности характеризуется целым рядом признаков примитивной организации (Кесарев, 1974; Кесарев и др., 1977; Малофеева, 1984; Краснощекова, Топорова, 1989). Низкие значения показателя вертикальной упорядоченности и высокие значения коэффициента пирамидизации подтверждают это: из всех изученных животных только у китообразных отсутствует корреляция между этими показателями (рис. 8).

Результаты более поздних исследований свидетельствуют в пользу предположения об особом типе неокортекса китообразных: в таламо-кортикальной системе этих животных обнаружены только калбиндин- и калретинин-позитивные нейроны (Glezer et al., 1998), которые по мнению Джонса (Jones, 1998) организуют неспецифичные «матричные» проекции. В то же время слуховые геникуло-кортикальные проекции, изученные как трейсерным методом, так и методом прослеживания дегенерирующих волокон, организованы кохлеотопически и имеют «ядерную» организацию (Воронов и др, 1985). Такой тип таламо-кортикальных проекций у других млекопитающих образуют только парвалбуминовые нейроны (Jones, 1981, 1998).

Подводя итог сравнительному анализу собственных и литературных данных, можно констатировать, что организация миниколонок нейронов у животных разного эволюционного статуса различается. Поэтому мы не можем согласиться с мнением, что эволюционные преобразования неокортекса сопряжены в основном с возрастанием количества миниколонок без их конструктивного преобразования. Вопрос о том, каким образом миниколонки могут определять свойства функциональных модулей может быть решен только путем исследования их взаимного соответствия.



Рис. 8. Сравнительные значения коэффициентов вертикальной упорядоченности Org и пирамидизации Py для теменной коры представителей млекопитающих разных систематических групп.

2.3. Экспериментальное выделение модулей в теменной коре мозга млекопитающих.

Представление об ассоциативных системах как о «высших аппаратах сенсомоторной интеграции, обеспечивающих каждому целенаправленному поведенческому акту высокоадаптивный характер в конкретных пространственно-временных параметрах среды» (Батуев, 1981. Стр. 14) основано на предположении о механизмах пластических перестроек с динамичным и произвольным вовлечением структурно-функциональных блоков. При этом очень важна способность нейронов избирательно реагировать на биологически значимые стимулы разной модальности, как это было установлено для нейронов ассоциативной сенсомоторной коры (Куликов, 1989). В ассоциативных системах, которые прогрессивно развиваются в эволюции млекопитающих, широкая конвергенция и интеграция афферентных потоков разной модальности осуществляются на принципиально иной основе, чем в релейных образованиях мозга (Brotchie et al., 1995; Rushworth et al., 1997; Батуев, 1981; Aboitiz et al., 2003; Shannon, Buckner, 2004). Это подтверждается особенностью ассоциативных ответов нейронов теменной коры на сенсорную стимуляцию, которые, в отличие от ответов нейронов проекционных областей, состоят из раннего и позднего компонентов (Полякова, 1977; Hubel, Wiesel, 1977; Sack et al., 2002).

Адаптивная эволюция животных, как правило, связана с преимущественным развитием одного, «ведущего» анализатора то есть больший объем информации об окружающей среде поступает в мозг по проводящим системам именно этого анализатора, что находит отражение в анатомически превалирующем развитии его центров (Айрапетьянц, Константинов, 1974; Богословская, Солнцева, 1979). Учитывая, что в теменную ассоциативную кору поступают биологически значимые компоненты сенсорных сигналов, можно ожидать, что они в большей степени следуют по каналам «ведущего» анализатора. (Stein, Walsh 1997; Siegel, 1998; Lomber, Payne, 2000). Вероятно, представительство такого анализатора в теменной ассоциативной коре будет превалировать, что находит подтверждение в результатах физиологических исследований, согласно которым у кошки и обезьяны нейроны поля 7 в основном светочувствительные (Thompson et al., 1963; Полякова, 1977; Duhamel, 1992; Salinas, Abbot, 1996; Ben Hamed et al., 2001; Graf, 2001), а у крысы – соматочувствительные (Сологуб, Номоконова, 1985). Следует отметить ведущую роль таламо-кортикальных афферентов, оказывающих влияние на формирование структурно-функциональных особенностей коры (Montagnini, Treves, 2003). Эволюционное становление таламо-кортикальных систем сопровождается с одной стороны, увеличением числа нейронов с узкими рецептивными полями, а с другой стороны, прогрессивной структуризацией ассоциативных систем с широкой

мультисенсорной конвергенцией (Батуев, 1981; Fournier et al., 2004; Bolz et al., 2004; Shannon, Buckner, 2004; Wallace et al., 2004).

Результаты иммуногистохимических исследований последних лет дополняют эти данные сведениями о генетической и нейрохимической неоднородности, и, не исключено, о разном филогенетическом возрасте таламо-кортикальных систем с широкими и узкими рецептивными полями (Fortin et al., 1998; Winer et al., 1999; Jones, 1981, 1998, 2001). Очевидно, что ассоциативные области коры могут получать сенсорную афферентацию из разных источников, что, вследствие мультимодальности этих корковых областей, усложняет выделение нейронов, получающих сенсорноспецифичные входы. Невозможно рассматривать модульную организацию нервных центров без учёта множества химических передатчиков и гетерогенных метаболических потребностей нейронов. Если более ранние представления о модулях сложились под впечатлением уникальности нейронов, и, как следствие этого, подразумевалась стабильность объединений, в состав которых они входят (Антонова, 1983; Сентаготаи, Арбиб, 1976), то результаты более поздних исследований, свидетельствующие о химической гетерогенности нервных клеток изменили это представление (Каботьянский, Сахаров, 1990; De Felipe, 1998). В свете этих данных, становится уместным говорить о способности нейрона включаться в состав разных объединений, которые следует оценивать как динамические системы (Сахаров, 1990; Ноздрачев, 1992). Функционально и метаболически дифференцированные модули нервных клеток могут формироваться вследствие концентрации однородных функционально и/или по содержанию медиатора синапсов в ограниченном объёме нервной ткани. Можно ожидать, что при активирующем воздействии или депривации, такая самоорганизующаяся система нервных клеток будет выделяться из всей массы нейронов (Бабминдра и др., 1998). В связи с этим перспективными кажутся исследования метаболических особенностей функционирующих структур. С помощью гистохимических методов выявления 2-дезоксиглюкозы и цитохромоксидазы (ЦО) продемонстрирована модульная организация некоторых проекционных центров зрительной и соматосенсорной систем у хошных, приматов и грызунов (Wong-Riley, 1979, 1989; Jones et al., 1986; Wong-Riley et al., 1998; Harley, Bielajew, 1992; Siucinska, Kossut, 1996). С использованием ЦО, эндогенного маркера функциональной активности нейрона, появилась возможность наблюдать пространственно упорядоченное представительство некоторых рецепторных органов: вибрисс в соматосенсорной системе грызунов, колонок глазодоминантности в зрительной системе приматов и хищных (Wong-Riley, 1979, 1989; Wong-Riley et al., 1998). Как известно, сенсорные входы характерны не только для релейных, но и для ассоциативных областей коры, однако обнаружить их методами прослеживания связей

затруднительно, так как одни и те же таламические структуры могут передавать полимодальную информацию. В связи с этим и возникла задача исследования организации сенсорных входов в интегративные структуры мозга методом метаболического маркирования – гистохимического выявления ЦО-реактивности.

Односторонняя сенсорная депривация – классическая модель для изучения экспериментально-зависимых перестроек в сенсорных областях коры головного мозга (Sikich et al., 1986; Guire et al., 1999; Philpot et al., 2001). Поскольку известно (Полякова, 1977; Батуев, 1981; Батуев и др., 1988), что в теменную ассоциативную кору конвергируют жизненно важные компоненты сенсорной информации, эту модель применили для изучения реорганизации теменной ассоциативной коры мозга у животных с разными «ведущими» анализаторами. С этой целью исследовали характер распределения ЦО-реактивности в ассоциативной коре головного мозга летучей мыши, крысы, кошки после одностороннего разрушения слуховых, зрительных или соматосенсорных (вибриссы) рецепторных органов. Такие воздействия изменяют сенсорный афферентный приток к изучаемым структурам, поэтому в результате произошло мозаичное вычленение ЦО-гетерогенных пулов, метаболическая активность которых отразила соответствующее рецепторное представительство (Краснощёкова и др., 2000; Краснощекова, Ткаченко, 2002).

2.3.1. Выделение модулей в теменной коре мозга кошки.

Сведения по функционально-метаболическому маркированию мозга, суммированные в обзоре С. Н. Топоровой (1996), свидетельствуют о том, что метод ЦО позволяет наблюдать пространственно упорядоченное представительство зрительных рецепторов после односторонней энуклеации глаза или одностороннего сшивания век у обезьян и кошки во всех структурах, которые являются мишенями входов от оперированного глаза. Однако зрительные входы необходимы для реализации сложных форм поведения, генерируемых на уровне ассоциативных областей неокортекса, о чем свидетельствуют данные физиологических исследований (Черенкова, 2001; Duhamel et al., 1992; Brotchie et al., 1995; Rushworth et al., 1997). Указания на то, что односторонняя энуклеация глаза вызывает неоднородное изменение ЦО-реактивности не только в релейных зрительных структурах, но и в интегративных получено в работах С. Н. Топоровой с соавторами (1997) и П. А. Зыкина (2003).

Была исследована реакция поля 7 теменной коры мозга кошки на одностороннюю энуклеацию глаза. Локализацию поля проводили по данным Хасслер и Мус-Клемент (Hassler, Muhs-Clement, 1964). Для выявления реакции коры на одностороннюю

энуклеацию глаза сравнивали гистохимическую реактивность ЦО у интактных и экспериментальных животных, а также использовали метод компьютерного анализа оптической плотности срезов. ЦО-реактивные слои поля 7 на фронтальных срезах мозга интактных животных различаются по интенсивности окраски нейропиля и тел составляющих их нейронов, границы выделяемых слоёв совпадают с citoархитектоническими слоями. Тела клеток прокрашиваются отчетливо только в слое V, слои I, II, III, IV и VI различаются интенсивностью окраски нейропиля и поэтому имеют разную оптическую плотность (рис. 9а).

Слои I и II не различаются по оптической плотности и характеризуется низким уровнем реактивности фермента. Окраска вдоль этих слоев равномерная. Слои III и IV имеют большую оптическую плотность, отчетливо выделяясь на препаратах в виде широкой равномерно окрашенной полосы. Слой V по уровню ЦО-реактивности можно разделить на два подслоя: вышележащий подслой Va, который характеризуется низкой интенсивностью окраски нейропиля, по его верхнему уровню легко определяется нижняя граница слоя IV, и подслой Vb, который на фоне поперечника коры выделяется наиболее яркой окраской. Небольшое количество средних и крупных интенсивно окрашенных пирамид можно дифференцировать по всему слою V. В слое VI ЦО-реактивность нейропиля умеренная, постепенно, по мере перехода к белому веществу, она снижается до слабой. Подлежащее белое вещество характеризуется очень низкой оптической плотностью. Таким образом, в коре поля 7 чередуются слои с высокой, низкой и умеренной реактивностью фермента и равномерным его распределением вдоль слоев. Графики оптической плотности, построенные для комплекса слоев III-IV, подтверждают эти визуальные наблюдения. Нерегулярные узкие пики более высокой или низкой оптической плотности, наблюдаемые на графиках вдоль всего комплекса слоев III-IV, объясняются проходящими сосудами, мелкими дефектами препаратов.

У животных с односторонней энуклеацией глаза в поле 7 ипси- и контрлатерального полушарий наблюдается такое же распределение активности фермента по слоям, как и у интактных. Однако, в отличие от последних, у оперированных кошек комплекс слоев III и IV характеризуется неравномерной окраской: интенсивно окрашенные участки разделяются слабоокрашенными (рис. 9б).

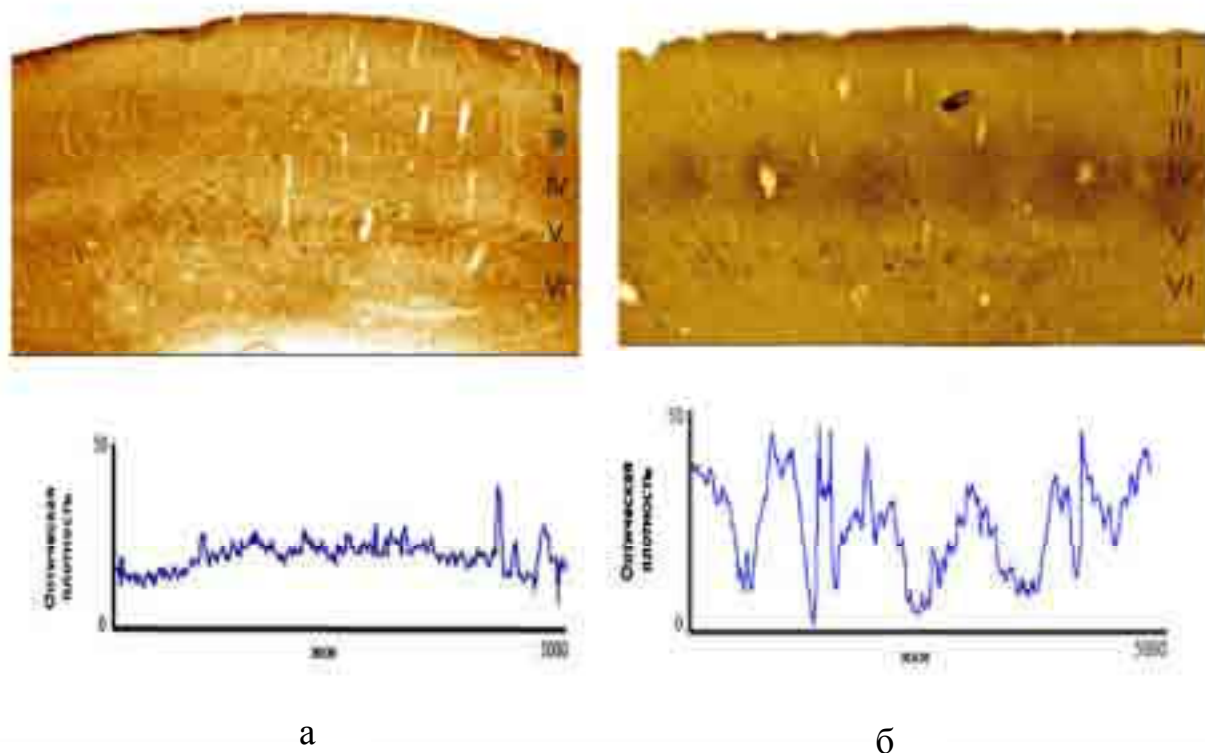


Рис. 9. Распределение ЦО-реактивности на фронтальных срезах и графиках оптической плотности поля 7 мозга кошки в норме (а) и после односторонней энуклеации глаза (б).

Римскими цифрами обозначены слои коры.

Такие закономерно повторяющиеся «пятна» более и менее высокой ЦО-реактивности отчетливее выражены в контрлатеральном полушарии. Однако нерезкие границы «пятен» с плавным переходом от интенсивной окраски к низкой затрудняют их морфометрию. В связи с этим на компьютерных изображениях препаратов поля 7 мозга интактных и энуклеированных животных сначала определялись средние значения оптической плотности вдоль слоев III и IV, а затем строились графики этих значений. После такой обработки результатов визуально наблюдаемые различия в распределении ЦО-реактивности вдоль слоев III и IV у экспериментальных и интактных животных подтвердились. Кроме того, с использованием графиков оптической плотности оказалось возможным провести морфометрию областей гетерогенной активности и подтвердить постепенный переход от высокой интенсивности окраски «пятен» к низкой. Средний диаметр ЦО-реактивных «пятен» равен $730,3 \pm 68,2$ мкм, а среднее расстояние между центрами «пятен» $1296,6 \pm 102,9$ мкм.

Результаты исследования динамики ЦО-реактивности комплекса слоев III-IV поля 7 у кошек после односторонней энуклеации глаза, по сравнению с интактным материалом свидетельствуют о том, что упорядоченность представительства правого и левого глаз характерна не только для зрительных полей коры, где возможно наблюдать колонки глазодоминантности (см обзор: Топорова, 1996), но и для ассоциативных. Известно, что в первичной зрительной коре (поле 17) мозга кошки имеется положительная корреляция между размером ветвления одного геникулокортикального волокна и диаметром колонок глазодоминантности, выявляемых ЦО-методом после монокулярной депривации (Wong-Riley, 1979; обзор Miguel, Carreira-Perpi, 2002). Диаметр ЦО-гетерогенных «пятен» в поле 7 также соответствует размеру терминального ветвления одиночного таламокортикального волокна, известного по данным литературы (Calford et al., 1980; Giolli, Towns, 1980; Хьюбел, 1990; Rockland, 2002; Hirsch, 2003). Существуют несколько возможных таламических источников поступления зрительной информации к нейронам этого поля: ЛКТ (его вентральная часть), заднее латеральное ядро и подушка (Батуев, 1981; Бабминдра, Брагина, 1982; Thompson et al., 1963; Cai et al., 1997). Функциональным подтверждением превалирования зрительных афферентов в теменной ассоциативной коре кошек является большое количество моно- и полисенсорных нейронов (80%), отвечающих на зрительные стимулы (Батуев, 1981). Известно также участие теменной ассоциативной коры в организации глазодвигательных реакций и глазодвигательных реакций с одновременными поворотами головы, что также указывает на зрительную афферентацию ее нейронов (Duhamel et al., 1992; Brotchie et al., 1995; Rushworth et al., 1997).

Подводя итог полученным данным и анализу данных литературы, можно заключить, что изменение метаболической реактивности определенных нейронных пулов поля 7 теменной коры мозга кошки после односторонней энуклеации глаза происходит вследствие нарушения сенсорного афферентного притока. Чередование областей гетерогенной ЦО-реактивности вполне можно оценить как свидетельство билатерального зрительного представительства в теменной ассоциативной коре, что, в свою очередь, объясняет возможность движений головы и глаз в сторону источника зрительного сигнала и сложных глазодвигательных программ, к генерации которых имеет отношение теменная ассоциативная кора (Siegel, 1998; Ben Hamed et al., 2001; Shannon, Buckner, 2004).

В заключение следует отметить, что на основании известных экстракортикальных предпосылок формирования модулей, выявленные области гетерогенной метаболической реактивности с высокой степенью вероятности можно считать функциональными корковыми модулями.

2.3.2. Выделение модулей в теменной коре мозга крысы.

Данные по функционально-метаболическому маркированию соматосенсорных центров мозга некоторых видов грызунов, в том числе и крысы, свидетельствуют о том, что ЦО-метод позволяет наблюдать пространственно упорядоченное представительство вибрисс во всех ядерных структурах по ходу восходящей тройничной петли до баррельного поля в соматосенсорной коре (Wong-Riley, Welt, 1980; Hand, 1982; Dietrich et al., 1985; Jensen, Killackey, 1987; Li et al., 1999). В электрофизиологических экспериментах на крысах нейроны, чувствительные к сигналам от вибрисс обнаружены в таламическом ядре ЛП. Проекция таких нейронов отмечается как доминирующая для данного ядра, в отличие от зрительных проекций, выраженных относительно слабо и слуховых, не найдены (Сологуб, Номоконова, 1985; Lomber, Payne, 2000; Wallace et al., 2004).

Основываясь на этих данных можно предположить, что у крысы информация о биологически важных сигналах, выделяемых из «обстановочной афферентации», поступает в теменную ассоциативную кору главным образом от вибрисс на морде животного. Учитывая ведущую роль этого анализатора в жизнедеятельности крыс, исследовано его представительство в теменной ассоциативной коре в сравнении с представительством зрительного и слухового рецепторных органов. Для выявления реакции коры на одностороннюю перерезку инфраорбитального нерва сравнивали ее гистохимическую ЦО-реактивность у интактных и экспериментальных животных, а также использовали метод компьютерного анализа оптической плотности срезов.

Отдельные слои теменной области коры на фронтальных срезах мозга интактных крыс, различаются по интенсивности окраски нейропиля (рис. 10а). В слое I умеренная реактивность фермента, постепенно понижающаяся к границе со слоем II. Интенсивность окраски слоя II чрезвычайно низкая, граница со слоем III хорошо определяется. Слои III и IV имеют высокую оптическую плотность, они хорошо выделяются на препаратах в виде широкой равномерно окрашенной полосы. Окраска вдоль комплекса этих слоев также равномерная. Слой V по уровню ЦО-реактивности не отличается от слоя VI, вследствие этого комплекс двух нижних слоев формирует широкую область умеренной ЦО-реактивности, что позволяет четко отграничить их от высокореактивных слоев III и IV. Небольшое количество средних и крупных интенсивно окрашенных пирамид можно дифференцировать только в слое V. Подлежащее белое вещество характеризуется очень низкой оптической плотностью и образует резкую границу со слоем VI. Таким образом, в теменной коре мозга крысы наблюдается чередование слоев высокой, низкой и умеренной ЦО-реактивности с равномерным распределением фермента вдоль слоев. Последнее подтверждают графики оптической плотности, построенные для комплекса слоев III и IV

(рис. 10а). Нерегулярные пики более высоких и низких значений на графиках объясняются мелкими дефектами препаратов и проходящими кровеносными сосудами.

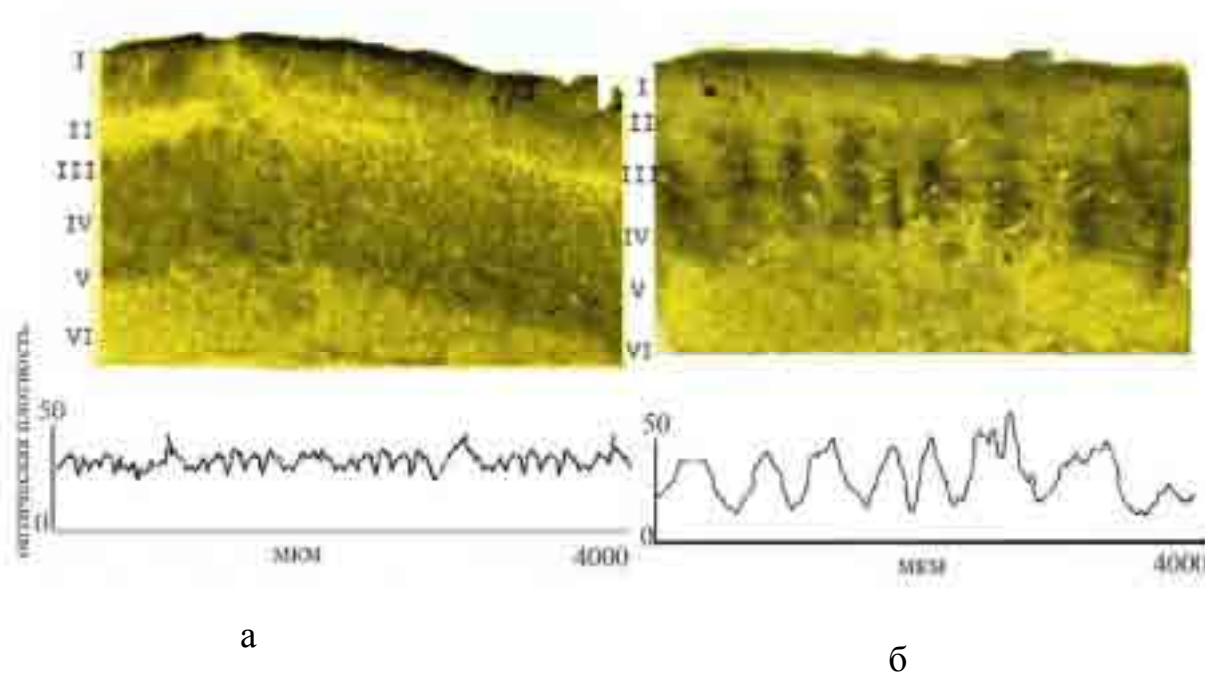


Рис.10. Распределение ЦО-реактивности на фронтальных срезах и графиках оптической плотности теменной коры мозга крысы в норме (а) и после односторонней перерезки инфраорбитального нерва (б).

Римскими цифрами обозначены слои; оптическая плотность дана в условных единицах.

У животных с односторонней перерезкой инфраорбитального нерва в теменной коре ипси- и контрлатерального полушарий наблюдается такое же распределение активности фермента по слоям, как и у интактных. Однако, в отличие от последних, комплекс слоев III и IV характеризуется неравномерной окраской: интенсивно окрашенные участки разделяются слабоокрашенными. Такие закономерно повторяющиеся «пятна» более и менее высокой ЦО-реактивности отчетливее выражены в контрлатеральном полушарии. Однако границы «пятен» нечеткие, наблюдается плавный переход от интенсивной окраски к слабой, что затрудняет морфометрию ЦО-гетерогенных областей. В связи с этим проводилась компьютерная обработка препаратов, которая заключалась в следующем: сначала определялись средние значения оптической плотности вдоль слоев III и IV, а затем строились графики этих значений (рис. 10б). После обработки подтвердились визуально наблюдаемые различия в распределении фермента вдоль комплекса слоев III и IV у интактных и экспериментальных животных, заключающиеся в

наличии у оперированных крыс ЦО-реактивных «пятен», отсутствующих у интактных животных. Оказалось возможным провести морфометрию областей гетерогенной ЦО-реактивности: средний диаметр ЦО-реактивных «пятен» у крыс с односторонней перерезкой инфраорбитального нерва составил $321,3 \pm 29,1$ мкм, а среднее расстояние между центрами «пятен» $646,6 \pm 59,6$ мкм. Следовательно, результаты исследования динамики ЦО-реактивности комплекса слоев III-IV теменной коры мозга крысы после односторонней перерезки инфраорбитального нерва, в сравнении с материалом от интактных животных, дают основание полагать, что для данной области коры характерно билатеральное представительство вибрисс.

Таким же способом, с применением тех же методических приемов обработки изображений, исследовали теменную ассоциативную кору мозга крыс после односторонних разрушений улитки внутреннего уха и энуклеации глаза. Ни в одном случае в коре экспериментальных животных не было обнаружено изменений ЦО-реактивности. Измерение оптической плотности вдоль клеточных слоев коры у экспериментальных животных также не установили различий в распределении ЦО-реактивности по сравнению с интактными.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют об упорядоченном представительстве в теменной ассоциативной коре мозга крысы только рецепторов «ведущего» анализатора – вибриссного аппарата. Отсутствие видимой реакции на зрительную и слуховую депривацию подтверждают данные о слабо выраженных входах в ассоциативную таламо-кортикальную систему от этих анализаторов (Полякова, 1977; Сологуб, Номоконова, 1985; Vai et al., 2004). Результаты исследований параметров движения вибрисс после их сенсорной или моторной денервации свидетельствуют о том, что в коре мозга крыс кроме сенсорного баррельного поля существует область коры, генерирующая программы движения вибрисс (Guic-Robles et al., 1989; Gao et al., 2001; Neimark et al., 2003). Кроме того, у крыс выделяют особые формы поведения, которые сопровождаются активными движениями вибрисс, дифференцируемыми по амплитуде и частоте колебаний отдельных волосков, при этом обнаружены влияния акустических и обонятельных сигналов на параметры таких движений (Jenkinson, Glickstein, 2000; Gao et al., 2003). Отмечено, что после удаления вибрисс или их денервации крысы хуже выполняют определенные тестовые задания (Berg, Kleinfeld, 2003). Эти данные можно оценивать как свидетельство в пользу того, что в неокортексе крысы существует интегративная область, в которой на основе мультисенсорной конвергенции, происходит генерация сложных двигательных программ. Не исключено, что такой областью является именно теменная кора, и ее реакция на

одностороннюю денервацию вибрисс отражает структуру функциональных модулей, обеспечивающих селективный доступ сенсорной информации к эфферентным нейронам.

2.3.3. Выделение модулей в теменной коре мозга летучей мыши.

В связи с тем, что структурно-функциональная организация неокортекса у летучих мышей исследована неполно, для идентификации теменной ассоциативной области использовались данные по организации таламо-кортикальных связей. У рукокрылых, так же как и у насекомоядных (Catania et al., 1999), кора полушарий характеризуется монотонным строением, что затрудняет выделение структурно и функционально обособленных территорий (Бурикова, 1974). Для идентификации таких областей у летучей мыши исследовали расположение таламических нейронов, маркированных ретроградным трейсером пероксидазой хрена (ПХ) после ее микроаппликаций в разные области коры полушарий мозга. Максимальный линейный размер области введения фермента составлял 250-300 мкм, зона диффузии ПХ во всех случаях не отмечалась, что позволяло надежно идентифицировать место захвата трейсера. После введения фермента ПХ-позитивные нейроны были обнаружены вблизи места инъекции (рис. 11а) во всех клеточных слоях коры. Очень мало меченых клеток обнаружено в контрлатеральном полушарии симметрично месту инъекции. В таламусе маркированные клетки исследовались на серийных срезах мозга, после чего отмечалась их локализация на прорисовках фронтальных срезов, последовательно в rostro-каудальном направлении (рис. 11б). При сопоставлении этих данных с препаратами, окрашенными по Ниссию проводилась классификация ядер, в соответствии с общепринятой номенклатурой.

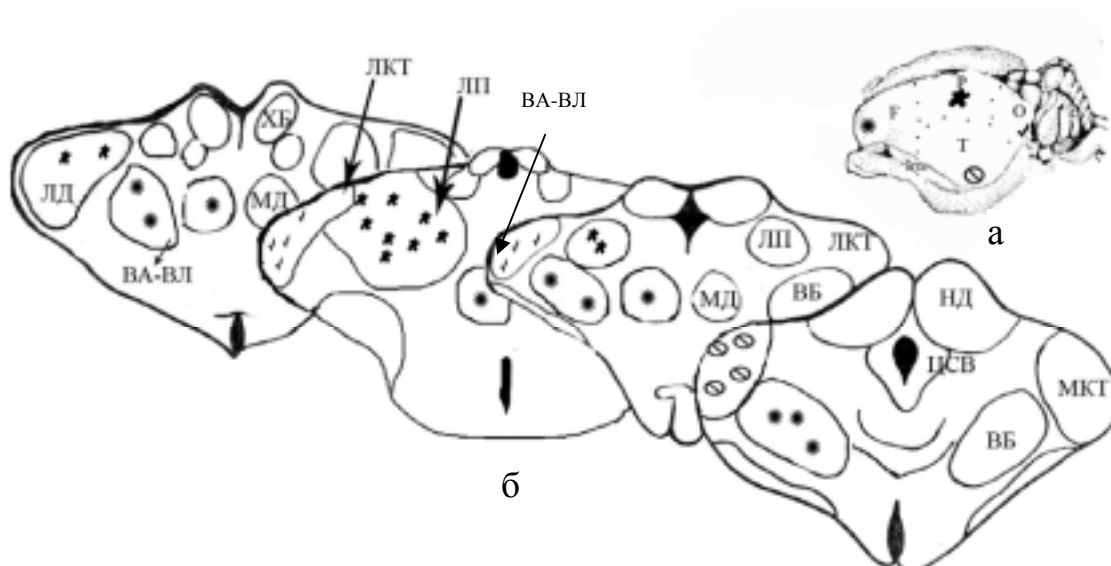


Рис. 11. Распределение ПХ-позитивных нейронов в структурах мозга летучей мыши после введения фермента в различные области коры полушарий.

а – в коре полушарий: F – фронтальная область коры, P – теменная область коры, T – височная область коры, O – затылочная область коры

б – в ядрах таламуса: ВБ – вентробазальный комплекс, ЛП – латеральное заднее ядро, МКТ – медиальное коленчатое тело, ЛКТ – латеральное коленчатое тело, ВА-ВЛ – комплекс вентральных переднего и латерального ядер, НД – нижнее двуххолмие, ЦСВ – центральное серое вещество.

Фигурными значками обозначены места введения ПХ в определенную область коры мозга и последующая локализация меченых нейронов в соответствующих ядрах таламуса.

После введения фермента во фронтальную область коры (рис.11а) от роstralного полюса и до уровня передней стенки Сильвиевой ямки максимальное количество меченых нейронов выявлено в вентробазальном комплексе (ВБ) и примыкающем к нему вентральном латеральном ядре (ВЛ) (рис. 11б). ПХ-позитивные нейроны вентробазального комплекса образуют серповидные цепочки по 5-8 (до 10) нейронов, разделенные пучками миелинизированных волокон и глии, в результате создается картина концентрических слоев. В ВЛ маркированные нейроны лежат плотной группой и не имеют определенной ориентации. Разница в пространственной ориентации нейронов ВБ и ВЛ позволяет анатомически разграничить эти две структуры, но смещение области

введения в пределах латеральной передне-центральной коры не вызывает видимого изменения локализации ПХ-позитивных нейронов, что дает основание классифицировать данную корковую область как единую сенсомоторную.

Инъекции фермента в разные точки височной области коры (рис. 11а) вдоль ее rostro-каудальной и дорзо-вентральной осей сопровождались появлением ПХ-позитивных клеток в медиальном коленчатом теле (МКТ) (рис. 11б).

После введения фермента в теменную кору (рис.11а) выше височной области, в МКТ также найдены ретроградно маркированные нейроны. В отличие от предыдущих случаев клетки имели умеренно интенсивную окраску и были рассеяны по МКТ. Кроме того, ПХ-позитивные клетки плотной группой без видимой пространственной ориентации локализовались в каудо-дорсальной части латерального таламуса, эта клеточная группа была идентифицирована как заднее латеральное ядро (ЛП). При изменении места введения фермента в пределах теменной области коры существенного смещения распределения меченых клеток в ядре ЛП не наблюдалось. Единичные маркированные нейроны отмечены также в вентробазальном комплексе (рис. 11б).

После введения ПХ в затылочную корковую зону (рис. 11а) слабо маркированные нейроны, расположенные диффузно, выявлены в ЛКТ, которое у летучих мышей развито чрезвычайно слабо. Среди ядер неспецифической системы таламуса, в которых небольшое количество ПХ-позитивных нейронов находили после введений фермента во все изученные области коры, следует отметить интраламинарный и парафасцикулярный комплексы, ядра средней линии (рис. 11б).

Таким образом, судя по организации таламо-кортикальных проекций, в коре конечного мозга рукокрылых, несмотря на ее слабые цитоархитектонические различия, возможно выделить основные сенсорные (зрительную, слуховую), недифференцированную сенсомоторную и теменную ассоциативную области.

После идентификации теменной области коры и заднего латерального ядра таламуса - основного источника восходящих проекций к этой области, были исследованы особенности распределения окончаний его восходящих таламических афферентов. Для решения этой задачи применялся нейротоксин, который вводили в кончике стеклянного микроэлектрода, таким образом удалось добиться разрушения небольшого количества нейронов в локальном участке ЛП диаметром 250-300 мкм (рис. 12 а).

В результате исследования фронтальных срезов коры конечного мозга, обработанных по методике Финка-Хаймера, в белом веществе выявлено немного дегенерирующих волокон, которые компактным пучком подходили к теменной области коры ипсилатерального полушария. В слое VI отмечены толстые дегенерирующие

аксоны, которые под углом восходили через слой V к слою III. На этом уровне наблюдаются многочисленные распавшиеся терминалы, в виде мелких аргирофильных гранул, неравномерно распределённых вдоль слоя (рис. 12 б). Последнее мы объясняем тем, что нейротоксином было разрушено немного клеток таламуса, теменной коры достигало сравнительно небольшое количество дегенерировавших аксонов, поскольку терминальное ветвление каждого аксона достаточно локально, плотное скопление распавшихся терминалей указывает на диаметр единичного терминального ветвления. Диаметр таких скоплений, определённый по графикам оптической плотности, составил 120-160 мкм. Часть фрагментированных волокон восходила радиально до слоя I, где в верхней трети наблюдали отдельные дегенерирующие окончания.

На препаратах мозга летучей мыши, обработанных по методу Гольджи, анализировали диаметр ветвления одиночного таламо-кортикального волокна в различных областях коры мозга, включая теменную. Всего удалось идентифицировать одиннадцать таких аксонов с достаточно полным терминальным ветвлением (рис.12 в). Идентификация таламо-кортикальных волокон проводилась по характерному углу наклона в 45° при их прохождении сквозь слой V. Концевые разветвления таких волокон в большинстве своем имели восходящее направление и в соответствии с классификацией, предложенной Г. И. Поляковым (1965), их можно охарактеризовать как «развернутую кисть». Диаметр ветвлений таких волокон в слое III составлял в среднем примерно 200 мкм, что близко к диаметру скоплений дегенерирующих терминалей.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ядро ЛП проецируется в теменную область коры мозга летучей мыши, аксоны его клеток заканчиваются в слое III. На основании полученных разными методами данных, диаметр концевых ветвлений таламо-кортикальных аксонов в теменной коре мозга летучей мыши составляет от 120 до 200 мкм.

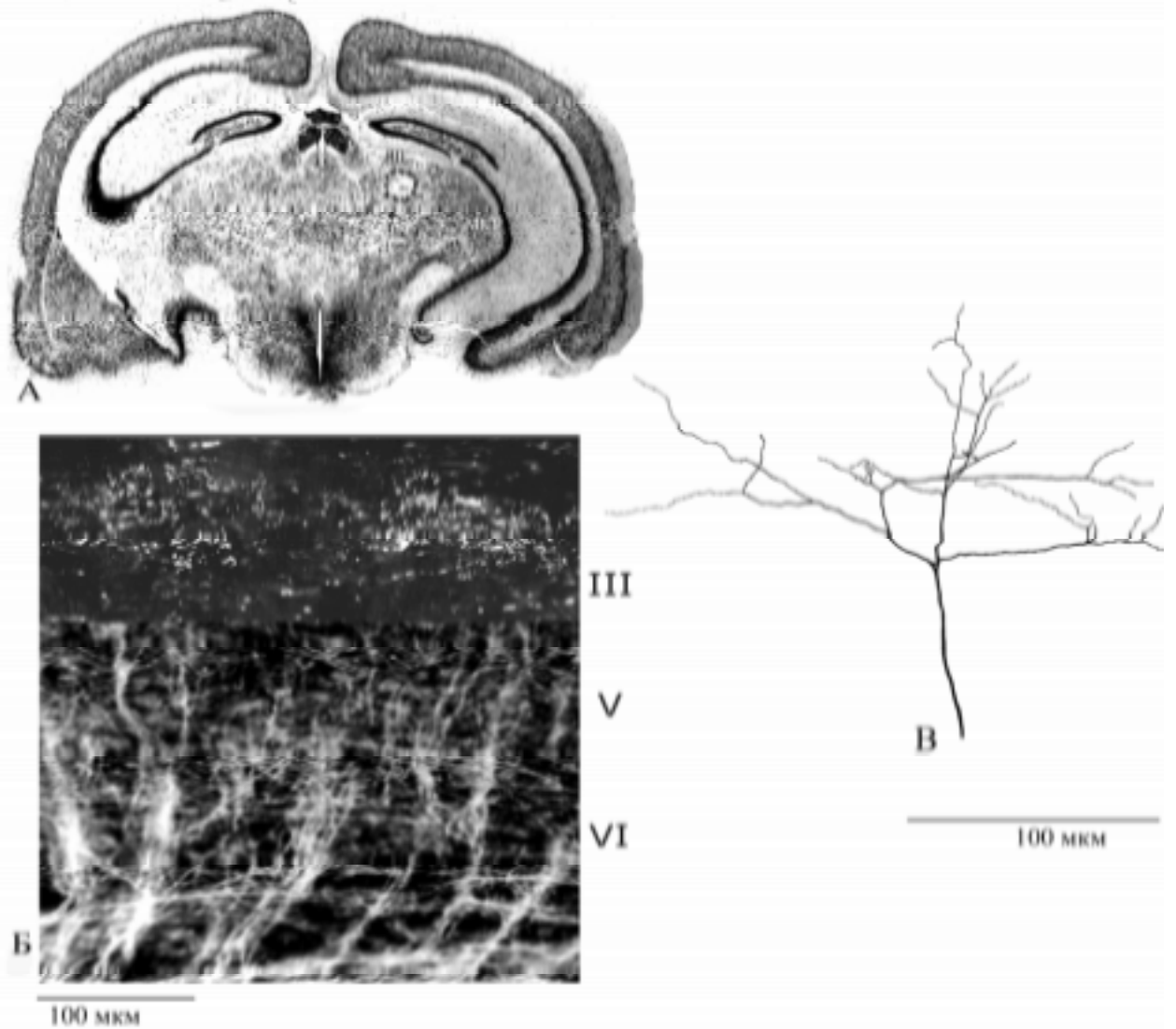


Рис. 12. Таламо-кортикальные связи теменной коры мозга летучей мыши.

а – фронтальный срез мозга летучей мыши на уровне таламуса; стрелкой отмечена область дегенерировавших нейронов в ядре ЛП после введения нейротоксина; метод Ниссля.

б – дегенерирующие волокна в теменной коре; римскими цифрами обозначены слои коры; метод Финка-Хаймера.

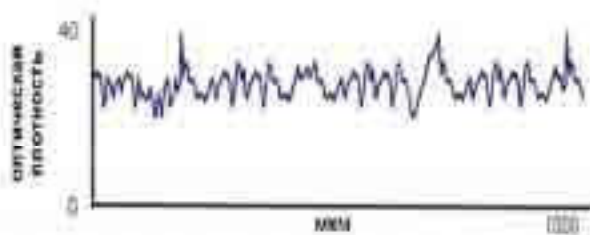
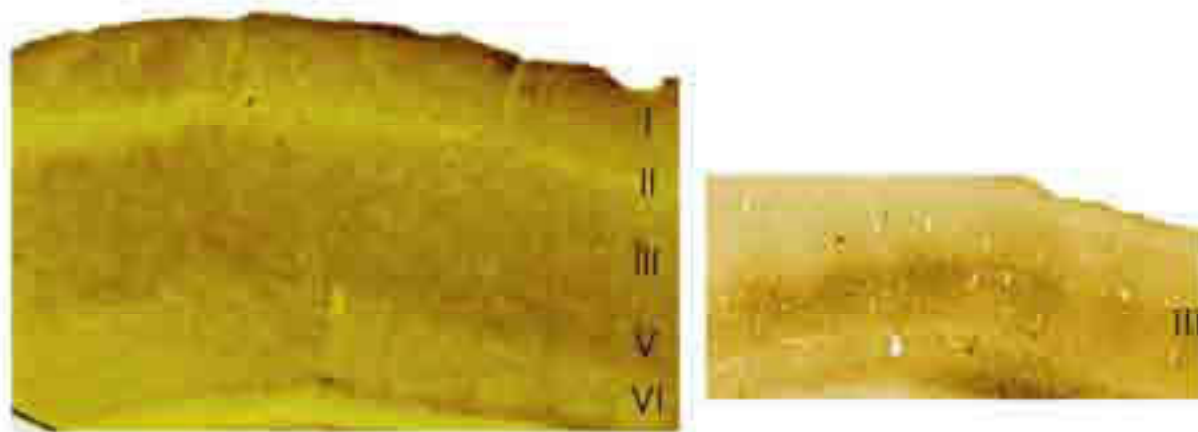
в – одиночное таламо-кортикальное волокно; метод Гольджи; рисовальный аппарат; Масштабные линейки – 100 мкм.

После локализации теменной ассоциативной области в коре мозга летучей мыши исследовали ее реакцию на одностороннее разрушение улитки внутреннего уха. Для этого сравнивали гистохимическую ЦО-реактивность теменной коры у интактных и экспериментальных животных, дополнительно использовали метод компьютерного

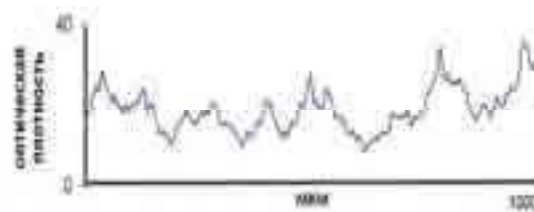
анализа оптической плотности срезов. Все слои теменной коры на фронтальных срезах мозга интактных животных, различаются по ЦО-реактивности нейропиля (рис.13 а).

В слое I теменной коры отмечается умеренная реактивность фермента, которая постепенно понижается к границе со слоем II. Интенсивность окраски слоя II чрезвычайно низкая, хорошо определяется граница со слоем III, имеющим равномерно высокую оптическую плотность и отчетливо выделяющийся на препаратах в виде широкой, равномерно окрашенной полосы. Слой V по уровню ЦО-реактивности не отличается от слоя VI, комплекс двух нижних слоев формирует широкую область умеренной ЦО-реактивности, что позволяет четко отграничить высокореактивный слой III. Немного средних и крупных интенсивно окрашенных пирамид обнаружено только в слое V. Подлежащее белое вещество характеризующееся очень низкой оптической плотностью образует резкую границу со слоем VI.

Таким образом, в теменной коре мозга летучей мыши чередуются слои с высокой, низкой и умеренной реактивностью фермента, равномерно распределённого вдоль слоев. Графики оптической плотности, построенные для слоя III, подтверждают эти визуальные наблюдения. Нерегулярные пики более высоких и низких значений на графиках объясняются проходящими сосудами, мелкими повреждениями препарата.



а



б

Рис. 13. Распределение ЦО-реактивности на фронтальных срезах и графиках оптической плотности теменной коры мозга летучей мыши в норме (а) и после одностороннего разрушения улитки внутреннего уха (б).

У экспериментальных животных в теменной коре можно наблюдать такое же распределение реактивности фермента по слоям, как и у интактных. Однако, слой III характеризуется неравномерной окраской: интенсивно окрашенные участки закономерно чередуются со слабоокрашенными (рис. 13 б). Такие повторяющиеся «пятна» более и менее высокой ЦО-реактивности отчетливее выражены в контрлатеральном полушарии животного с полным разрушением улитки. У второго животного такую реакцию удалось визуализировать только после предварительного бинарного преобразования видеоизображения, при котором уменьшается количество оттенков серого. Нечеткие границы «пятен» с плавным переходом от интенсивной окраски к более низкой затрудняют их морфометрию. В связи с этим на компьютерных изображениях препаратов теменной коры мозга интактных и экспериментальных животных сначала определяли средние значения оптической плотности вдоль слоя III, а затем строили графики этих значений. Такая обработка подтвердила визуально наблюдаемые особенности распределения ЦО-реактивности в слое III у экспериментальных животных. Используя графики оптической плотности, удалось провести морфометрию «пятен» гетерогенной активности: средний диаметр ЦО-реактивных «пятен» у летучих мышей с разрушением улитки внутреннего уха составил $150,0 \pm 15,7$ мкм, а среднее расстояние между центрами «пятен» $305,0 \pm 31,1$ мкм.

Таким образом, из результатов морфометрии ЦО-гетерогенных «пятен», появляющихся в теменной коре после одностороннего разрушения улитки внутреннего уха, следует, что их диаметр сходен с диаметром концевой ветвления единичного таламо-кортикального волокна, как это было показано выше. Принимая во внимание, что таламо-кортикальные проекции являются одним из существенных экстракортикальных факторов формирования модулей, упорядоченные области ЦО-реактивности можно считать функциональными модулями, что указывает на упорядоченное и билатеральное слуховое представительство в теменной ассоциативной коре мозга летучей мыши.

2.4. Участие миниколонки в организации модулей теменной коры.

Исследование изменения ЦО-реактивности теменной коры мозга кошки, крысы и летучей мыши в ответ на разрушение рецепторного аппарата ведущего анализатора можно рассматривать как свидетельство того, что в соответствии с особенностями экологической специализации животных, информация о сенсорном фоне поступает в ассоциативную кору в основном по системе этого анализатора. Это предположение подтверждается результатами наших опытов: в теменной коре мозга крысы в ответ на одностороннюю энуклеацию глаза и разрушения улитки внутреннего уха не обнаружено видимого изменения гистохимической окраски.

В числе наиболее вероятных экстракортикальных факторов организации функциональных модулей рассматриваются таламокортикальные входы, передающие мономодальную информацию ограниченной группе нейронов коры (Бабминдра и др., 1988; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a). Такие модули формируются благодаря концентрации однородных терминалей в ограниченном объеме нервной ткани, с помощью депривации или стимуляции удаётся выделить данную систему из окружающей массы нервных клеток (Бабминдра и др., 1998; Schierloh et al., 2004). У кошки после односторонней энуклеации глаза диаметр ЦО-гетерогенных зон в теменной коре составил 700-800 мкм; у крысы, после односторонней перерезки инфраорбитального нерва – 300-350 мкм; у летучей мыши, после одностороннего разрушения улитки внутреннего уха – 120-180 мкм. Полученные значения сходны со значениями диаметра ветвления одного таламокортикального волокна, который в коре мозга кошки равен 800-1000 мкм (Батуев, 1973; Giolli, Towns, 1980; Mountcastle, 1997), крысы 300-400 мкм (Jacobson, Troyanovski, 1965; Jensen, Killackey, 1987), летучей мыши, согласно собственным данным – 120-200 мкм. Таким образом, данные о размере и локализации выявленных гистохимически ЦО-гетерогенных модулей дают основание полагать, что они образованы в зоне высокой концентрации таламо-кортикальных афферентов, опосредующих поступление в кору сенсорной информации определенной модальности.

В настоящее время прочно утвердилось мнение о том, что миниколонки нейронов составляют структурную основу модулей (Батуев, Бабминдра, 1977; Бабминдра и др., 1988; Батуев и др., 1991; Mountcastle, 1997; Vuxhoeveden, Casanova, 2002a). При этом степень участия каждой миниколонки в составе такого функционального объединения должна носить вероятностный характер, что определяет надежность и пластичность модулей составленных из них, и в результате модули могут рассматриваться как субстрат, обеспечивающий адаптацию организма к меняющимся условиям среды (Коган, 1979; Коган, Чораян, 1980; Адрианов, 1995). Вместе с тем структурный анализ иерархических

отношений между микро- и макросистемами коры мозга сложен и не поддается четкому морфологическому анализу в силу динамических функциональных отношений. В этой связи сохраняет актуальность теоретическое предположение Эклса о механизмах мультимодальной интеграции, согласно которому каждый из модулей коры имеет потенциальную возможность участвовать в неограниченном числе более сложных систем, так называемых «пространственно-временных паттернов» (Eccles, 1981).

Структурные предпосылки пластичности корковых модулей, обеспечиваемые селективным афферентным доступом к миниколонкам, исследованы в теменной ассоциативной коре мозга кошки, крысы и летучей мыши. С этой целью на тангенциальных серийных полутонких срезах слоя III определяли закономерность расположения пучков апикальных дендритов пирамид, которые рассматриваются как наиболее стабильная основа миниколонки. Для каждого из животных оценивали расстояние между 100 пучками апикальных дендритов, получены следующие результаты: наиболее часто встречаемые значения в коре кошки - 45-70 мкм (рис. 14 а), у крысы – 35-50 мкм (рис. 14 б), у летучей мыши - 30-50 мкм (рис. 14 в). Такая невысокая дисперсия указывает на упорядоченное, но не стохастическое расположение миниколонки и возможность формирования на их базе объединений (модулей) более высокого порядка.

Варианты модулей, образованных из миниколонки, которые расположены по кругу, или по углам треугольников, шестигранников предлагались неоднократно. Обязательное условием любой из этих моделей – равновероятная доступность миниколонки влиянию афферентов, что обеспечивает функциональную пластичность модуля (Батуев, Бабминдра, 1977, 1991; Peters, Kara, 1987). Согласно теоретическим выкладкам пластичность модуля возрастает с увеличением числа миниколонки в его составе (Чораян, 1991). На основании данных о плотности расположения пучков апикальных дендритов, можно заключить, что структурно-функциональный модуль, диаметр которого соответствует одной ЦО-колонке у летучей мыши включает примерно 15 миниколонки, у крысы – около 60, у кошки – приблизительно 200 миниколонки. Очевидно, что с увеличением плотности миниколонки в составе модуля возрастает их доступность для экстра- и интракортикальных аксонных систем. Известно, что ветвления этих систем в неокортексе значительно перекрываются, следовательно, обнаруженный факт может свидетельствовать о том, что у кошки в коре мозга структурные предпосылки конвергенции аксонных систем к одной миниколонке выше, чем у крысы и летучей мыши, при этом у кошки возрастают и возможности для включения каждой миниколонки в состав разных модулей (рис. 14 г). Эффективность латерального торможения также зависит от плотности миниколонки в составе модуля. Интернейроны и возвратные коллатерали аксонов реализуют латеральное торможение по

периферии миниколонки и тем самым определяют пластичность модулей временным включением в его состав определенного и переменного числа миниколонок (Александров, 1999; Mountcastle, 1997).

При исследовании вертикальной упорядоченности теменной области коры в сравнительно-анатомическом ряду от насекомоядных к приматам было показано закономерное увеличение коэффициента Org, свидетельствующее о повышении плотности миниколонок в коре. Принимая во внимание этот факт, а также данные об увеличении числа миниколонок в составе гистохимически идентифицируемых модулей у животных разных систематических групп, можно, вероятно, рассматривать эти данные как морфологические показатели эволюционного перехода от жестко детерминированного к вероятностному принципу обеспечения функций на уровне неокортекса.

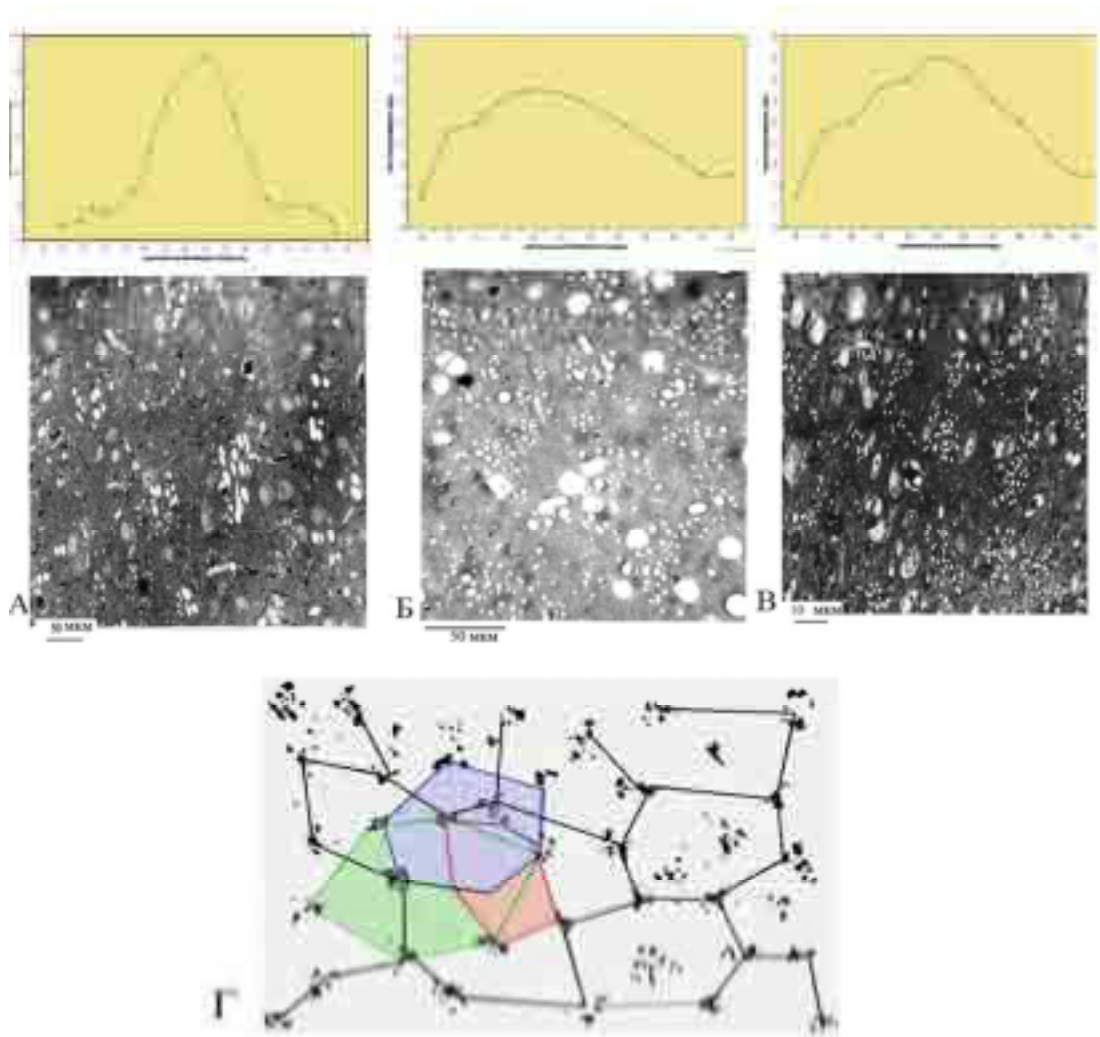


Рис. 14. Пучки апикальных дендритов на полутонких срезах (средний ряд) и графики частоты встречаемости «расстояний до ближайшего соседа» (верхний ряд) в коре мозга кошки (а), крысы (б) и летучей мыши (в), возможные варианты формирования модулей в области окончания нескольких афферентных систем (г); соседние миниколонки соединены линиями.

Глава 3

Модульная организация подкорковых центров головного мозга.

В последние десятилетия факты, подтверждающие представление о взаимосвязи пространственно упорядоченных структур с особенностями функций, появляются при исследовании не только корковых, но и ядерных образований мозга, хотя модульный принцип организации на этих уровнях описывается сравнительно редко. Субъядерные структуры, которые можно рассматривать как модули, чаще всего выявляют гистохимическими и иммуногистохимическими методами (Wong-Riley et al., 1998; Johnson et al., 2002; Graf et al., 2002), цитоархитектонически (Buza et al., 2001) или по распределению окончаний афферентов (Mana, Chevalier, 2001) в структурах конечного мозга, таламуса и ствола мозга. Во всех случаях в пределах одного ядра дифференцируются группы клеток, которые по структурно-функциональным критериям или нейрохимической гетерогенности можно классифицировать как нейронные модули, специализированные в отношении обработки мономодальной информации. Наиболее яркие примеры таких структур – баррелоиды в системе сенсорных ядер тройничного нерва и вентробазального таламуса некоторых грызунов (Henderson et al., 1992), ЦО-гетерогенные полосы в вентробазальном таламусе приматов (Jones et al., 1986), слои глазодоминантности в латеральном коленчатом теле хищных и приматов (см. обзор: Топорова, 1996), гистохимически гетерогенные структуры в обонятельных луковицах (Meister, Bonhoeffer, 2001). Слуховая система в этом отношении является исключением, в ее многочисленных стволовых и таламическом релейных центрах практически не описываются поддающиеся структурной и/или гистохимической дифференцировке функциональные модули.

3.1. Модульная организация медиального коленчатого тела летучей мыши.

Во многих релейных и ассоциативных ядрах таламуса многократно описывали принципиально сходное расположение нейронов, относящихся к морфологическому типу пучковидных (Бабминдра, Брагина, 1982; Бережная, 2003; Morest, 1964, 1965). Медиальное коленчатое тело (МКТ) разделяют на два ядра: мелкоклеточное и крупноклеточное (Morest, 1964, 1965). Именно мелкоклеточному ядру адресуется большая часть волокон слухового восходящего пути, а цитоархитектонически в нем выделяют дорсальный и вентральный отделы (Niimi, Naito, 1974). Вентральный отдел состоит из нейронов с характерными пучковидными дендритами, которые ветвятся в одной плоскости, образуя дендритные поля дисковидной формы. Такие клетки формируют параллельные слои, между которыми проходят афферентные волокна ручек нижнего

двухолмия, которые, разветвляясь, образуют синапсы на дендритах пучковидных нейронов (Morest, 1964; Patterson, 1976). Подобная пространственная упорядоченность связей лежит в основе тонотопической организации вентрального отдела мелкоклеточного ядра МКТ. Суть такой организации заключается в том, что сигналы от высокочастотной базальной части улитки поступают к медиальным слоям, а низкочастотной апикальной – к латеральным слоям вентрального отдела мелкоклеточного ядра МКТ (Rose, Woolsey, 1949; Winer et al., 1999). Помимо пучковидных нейронов, в вентральной части МКТ выделяют звездчатые клетки типа Гольджи II, которые характеризуются радиальными дендритами и локально ветвящимся аксоном. Аксоны пучковидных нейронов образуют геникуло-кортикальные проекции, звездчатые клетки являются интернейронами МКТ (Серков, 1977).

Таламо-кортикальные проекции играют роль одного из важнейших экстракортикальных факторов дифференцировки модулей неокортекса, кроме того, в зависимости от локализации и функциональной специализации реципиентного локуса коры в таламических центрах формируются объединения проекционных нейронов (Fox et al., 1996). Особенность расположения проекционных клеток: в виде групп или диффузно в границах ядра, коррелирует с их функциональными и нейрохимическими характеристиками (Jones, 1998; Fournier et al., 2004). В связи с этим вполне обоснованным выглядит предположение о том, что реципрокные таламо-кортикальные и кортико-таламические влияния выполняют роль экстраструктурных факторов дифференцировки как корковых, так и таламических модулей.

С учетом этого предположения проведено исследование слуховых таламо-кортикальных отношений в мозге летучей мыши по результатам мечения инициальных таламических нейронов пероксидазой хрена. Несмотря на то, что в коре конечного мозга рукокрылых по особенностям таламо-кортикальных связей можно выделить основные сенсорные (зрительную, слуховую), недифференцированную сенсомоторную и теменную ассоциативную области, топически упорядоченные отношения отмечены только для МКТ.

После аппликации кристаллов ПХ в дискретные точки височной области коры вдоль ее rostro-каудальной оси, в вентральной части мелкоклеточного ядра МКТ закономерно появлялись четко ограниченные модули ПХ-позитивных клеток. После введения фермента в ростральную височную кору модули ПХ-позитивных нейронов идентифицированы в этой части МКТ дорсо-медиально, их характеризует клиновидная форма, которая обусловлена тем, что маркированные клетки собраны в цепочки разной длины, при этом самые короткие из них расположены медиально, длинные – латерально (рис. 15а,б).

После введения трейсера в центр височной области коры модули ПХ-положительных клеток в пределах МКТ смещаются вентро-латерально. Они также имеют форму клина, но расширяющегося медиально вследствие того, что самые короткие цепочки маркированных нейронов размещались латерально (рис. 15а,в). После введения фермента в каудальную часть височной области коры модули ПХ-положительных нейронов, в виде продольно вытянутых полосок, незначительно сужающихся латерально, сместились вниз, к вентральному полюсу МКТ (рис. 15а,г).

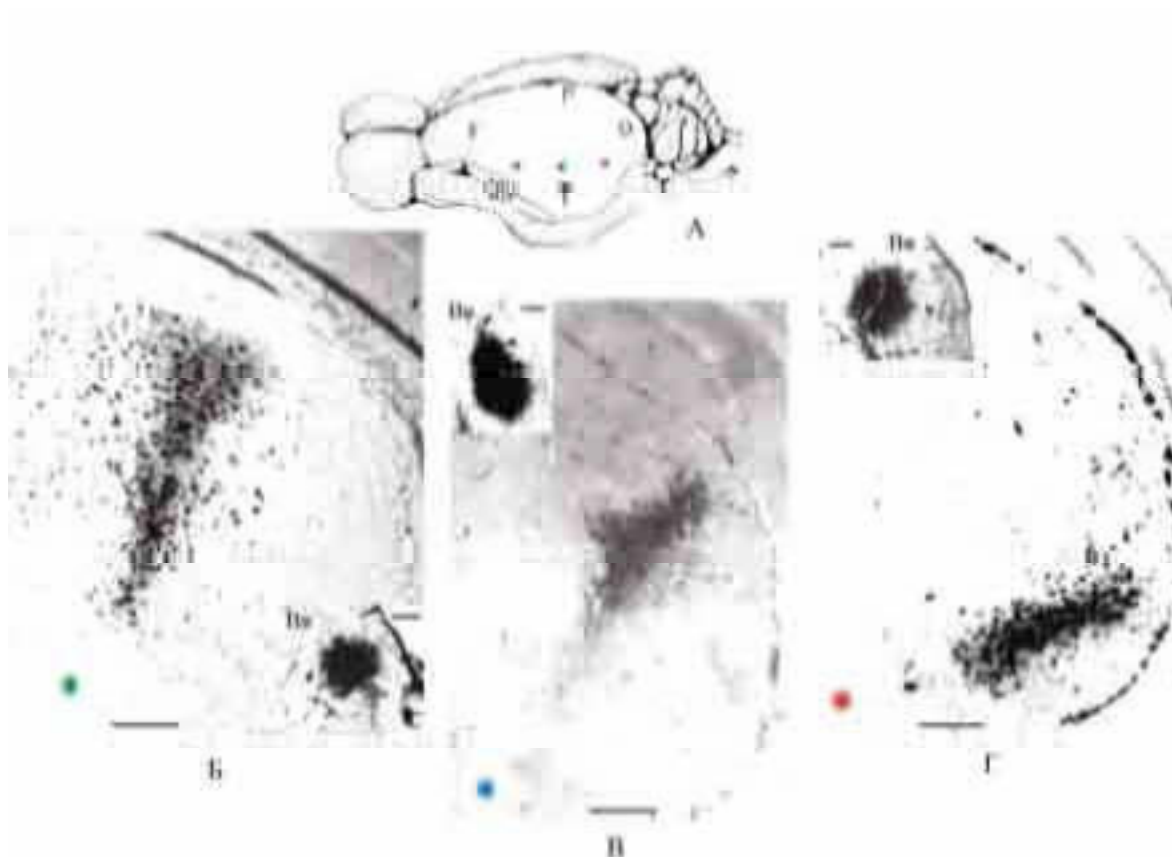


Рис. 15. ПХ-положительные нейроны в медиальном коленчатом теле (б-г) мозга летучей мыши после введения фермента в разные точки височной коры (а). Меченые нейроны после введения ПХ в ростральную (б), центральную (в) и каудальную (г) височную область соответственно; Вв - область введения ПХ в кору; масштабные линейки – 100 мкм

Для того чтобы получить представление о частотной специализации инициальных геникуло-кортикальных нейронов, изображение модулей ПХ-положительных нейронов совместили со схемой изочастотных контуров МКТ. В результате такой реконструкции удалось продемонстрировать приуроченность нейронов, проецирующихся в ростральную высокочастотную область слуховой коры мозга летучей мыши (Suga, 1981), к медиальным высокочастотным слоям принциального ядра МКТ и постепенное смещение модулей ПХ-

позитивных клеток в низкочастотные слои после введения трейсера в центральные и каудальные низкочастотные области височной коры.

Не обнаружив в литературе данных по томотопической организации МКТ летучей мыши, мы использовали модель расположения изочастотных контуров в МКТ крысы (Winer et al., 1999). Предложенная в этой работе схема структурно-функциональной организации медиального коленчатого тела является результатом комплексного цитоархитектонического, ходологического и электрофизиологического исследования с применением компьютерной реконструкции.

Допустимость такой экстраполяции обоснована тем, что на основании предварительной оценки направления слоев в МКТ летучей мыши и изочастотных контуров на схеме МКТ крысы установлено их совпадение. В таламусе летучей мыши слои вентрального отдела идентифицированы на препаратах полученных с помощью методов Ниссля и ЦО. Масштабировав схему томотопической организации МКТ крысы и изображения фронтальных срезов МКТ летучей мыши, а затем совместив их с модулями ПХ-позитивных клеток, получили представление о вероятной частотной специализации инициальных геникуло-кортикальных нейронов (рис. 16). После проведенной реконструкции установлена приуроченность нейронов, проецирующихся в ростральную высокочастотную область слуховой коры мозга летучей мыши (Suga, 1981), к медиальным высокочастотным слоям вентрального отдела МКТ и постепенное смещение модулей ПХ-позитивных клеток в низкочастотные слои МКТ после введения трейсера в центральные и каудальные области височной коры.

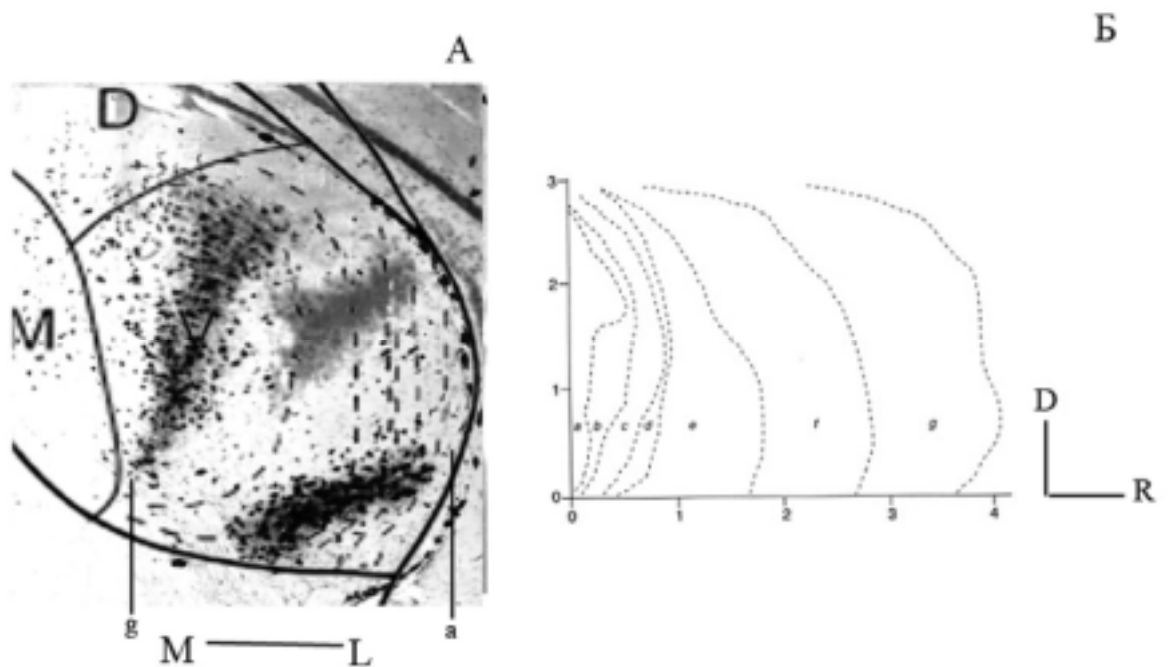


Рис. 16. Расположение модулей геникуло-кортикальных нейронов в вентральном отделе МКТ после введения фермента в разные точки слуховой коры (а). Последовательность изочастотных контуров на поверхности слуховой коры (б, по данным Winer et al., 1999): М-Л медиолатеральное направление среза, D-R – дорсальный и роstralный полюсы слуховой коры, а-г – изочастотные контуры коры и МКТ от низких (а) к высоким (g), М, D, V – медиальный, дорсальный, вентральный отделы МКТ

Структурно-функциональная организация слуховой таламо-кортикальной системы наиболее полно исследована в мозге кошки (Aitkin, Webster, 1972; Reale, Imig, 1980; Middlebrooks, Zook, 1983; Imig, Morel, 1985; Aitkin, 1990). На основании результатов этих исследований возникло представление о строгой кохлеотопической упорядоченности геникуло-кортикальных проекций, при которой дискретные группы клеток моночастотного слоя МКТ проецируются в локальную область слуховой коры, обеспечивая ее тонотопическую организацию. Однако проекционные модули формируют только те нейроны, аксоны которых образуют входы в поле А1. Инициальные нейроны афферентов в другие поля слуховой коры не имеют строгой приуроченности к определенному моночастотному слою МКТ (Sousa-Pinto, 1973; Brandner, Redies, 1990). У низкоорганизованных млекопитающих также не отмечено строгой топической организации таламо-кортикальных проекций (Aitkin, 1990).

В нашем исследовании, благодаря особенностям примененного метода микроаппликаций ПХ, удалось добиться очень локальной зоны введений фермента диаметром 250-350 мкм и предотвратить появление зоны диффузии ПХ. Большинство введений были локализованы в слоях II-VI. Такие введения можно классифицировать как внутрикорковые, что позволяет исключить возможность захвата фермента аксонами, проходящими в составе подлежащего белого вещества коры. Согласно результатам исследованиям Суги (Suga, 1981) росто-каудальная протяженность слуховой коры летучих мышей, в которой регистрируется полное представительство частот, от высоких к низким, составляет 2500 мкм. Карта порядкового частотного представительства состоит из десяти тянущихся дорсо-вентрально контуров с интервалом 10 кГц. Пренебрегая неравномерным по ширине представительством высоких и низких частот, легко определить, что ширина каждого частотного контура в среднем составляет приблизительно 250 мкм. Таким образом, области введения трейсера захватывали не более 1,5 моночастотных контуров, т.е. при условии строгой кохлеотопической организации геникуло-кортикальных проекций можно было бы ожидать более локального расположения ПХ-позитивных клеток в МКТ. Однако такой узкой частотной специализации инициальных нейронов отметить не удалось. При очевидности топической упорядоченности слуховых таламо-кортикальных отношений, инициальные нейроны в вентральной части принциального ядра МКТ принадлежат нескольким изочастотным слоям. Небезынтересным кажется тот факт, что преобладающее количество нейронов все же метится в слоях, более близких по частотной специализации реципиентной области коры. Об этом свидетельствует клиновидная форма ПХ-позитивных модулей, определяющаяся постепенно убывающим количеством нейронов в миниобъединениях

(цепочках). Такая поличастотная, но пространственно упорядоченная организация геникуло-кортикальных модулей может объяснить функциональные характеристики нейронов слуховой коры рукокрылых, которые с учетом экологической специализации этих животных могут быть настроены на комбинацию нескольких акустических параметров, несущих эхолокационную информацию (Suga, 1981; Suga, Horikawa, 1986).

Были проведены исследования особенностей пространственно упорядоченного расположения инициальных геникуло-кортикальных нейронов, выявленных с помощью ретроградного трейсера, который апплицировали в ограниченные, различающиеся частотной специализацией локусы слуховой коры. На основании полученных результатов можно констатировать, что в МКТ летучей мыши выделяются модули таламо-кортикальных проекционных нейронов. Их структурно стабильной основой являются слои клеток с высокими частотно-избирательными свойствами, что подтверждается организацией ПХ-позитивных нейронов в цепочки. Такая организация таламо-кортикальных проекций, по «ядерному» принципу, служит структурной основой топической упорядоченности сенсорных систем, согласно распространенному мнению «ядерная» организация проекций хорошо представлена в мозге высших млекопитающих, и отсутствует у низших (Батуев, 1973, 1981; Адрианов, 1976, 1999). Отмеченный в настоящем исследовании для слуховой таламо-кортикальной системы, «ядерный» принцип нетипичен для других корковых и таламических областей мозга летучей мыши (см. главу 2). Несмотря на то что проекции к сенсомоторной, зрительной и теменной коре происходят из модально-специфичных ядер таламуса, не обнаружено тенденции к организации таламо-кортикальных модулей при изменении области введения трейсера в коре. Такой принцип организации характеризуют как «рассеянный» (Адрианов, 1999; Jones, 1998). Принимая во внимание филогенетический статус рукокрылых, подобная организация таламо-кортикальных проекций более типична для мозга летучей мыши, чем топически организованные связи. По видимому, кохлеотопия геникуло-кортикальных проекций – результат адаптивной специализации этих животных, при которой усложняются и дифференцируются обслуживаемые данными структурами функции.

Благодаря внедрению в практику нейробиологических исследований мощного арсенала методов иммуногистохимии в последнее десятилетие получены данные о гетерогенном распределении в ядрах таламуса нейронов, позитивных к разным типам кальций-связывающих белков. На этих данных основана теория «сердцевина-матрикс» (Jones, 1998) согласно которой в таламусе млекопитающих (особенно приматов) существуют две нейрхимически специфичные системы – матрикс, представленный калбиндин- и/или калретинин-позитивными нейронами и сердцевина, образованная

парвалбумин-позитивными клетками. Первая система является источником рассеянных проекций, вторая – ядерных. Дифференцировка на парвалбуминовую сердцевину и калбиндиновый матрикс рассматривается как прогрессивная черта в эволюции таламуса млекопитающих (Celio, 1990; Arai et al., 1992; Covenas et al., 1991, 1995; Johnson, Casagrande, 1996; Ishida et al., 2000). У широкого круга представителей млекопитающих таламические структуры содержат оба типа нейрхимически специализированных нейронов, но при этом наблюдается тенденция к их разделению: преобладание парвалбуминпозитивных клеток в лемнисковых, сердцевинных отделах, а калбиндинпозитивных – в экстралемнисковых, матриксных (Jones, 1998). В ЛКТ приматов эти две популяции нейронов имеют альтернативное распределение: парвалбуминовые клетки концентрируются в слоях, а калретининовые – в матриксе между ними (Castro-Alamancos, Connors, 1997; Rodman et al., 2001). В то же время ЛКТ крысы и летучей мыши образует смешанная популяция нейронов (Arai et al., 1992; Celio, 1990; Ishida et al., 2000). Нейрхимическая гетерогенность характеризует и МКТ рукокрылых, хотя здесь наблюдается преимущественная приуроченность парвалбумин-позитивных клеток к вентральному отделу, в то время как нейроны, экспрессирующие калбиндин, равномерно распределены по всему МКТ (Vater, Braun, 1994).

По-видимому, в ходе эволюции происходит разделение нейрхимически гетерогенных таламических систем, такие кардинальные преобразования можно проследить при сравнении таламуса рептилий и млекопитающих (Белехова и др., 2003). Ядрам таламуса пресмыкающихся несвойственна альтернативность содержания нейронов экспрессирующих разные кальций-связывающие белки. Они представляют собой менее специализированные структуры, сравнимые с матриксом ядер таламуса млекопитающих. Таким образом, нейрхимическая гетерогенность ядер таламуса (или их отделов), определяемая по иммунопозитивности к определенным кальций-связывающим белкам, выступает показателем их прогрессивной специализации и возрастающих функциональных возможностей.

Подводя итог анализу данных об организации таламо-кортикальных систем, можно заключить, что на уровне отдельных ядер таламуса существуют структурно стабильные цитоархитектонически идентифицируемые миниобъединения нейронов в виде слоев, пластин, групп. Более обширные функционально лабильные нейронные конструкции – модули начиная с середины прошлого века выявляются методами прослеживания дегенерирующих терминалей, с помощью ретроградных и антероградных трейсеров (Бабминдра, Брагина, 1982; Адрианов, 1999; Graybiel, 1973; Fitzpatrick, Imig, 1980). Такие объединения формируются нейронами, включенными в таламо-кортико-таламическую

систему с помощью восходящих и нисходящих проекций. Подтверждение результатов этих многочисленных исследований методами иммуногистохимии дает основание полагать, что нейрохимическая гетерогенность клеток коррелирует с функциональными особенностями таламо-кортико-таламических систем. Модули таламо-кортикальных нейронов сердцевины организуют «ядерные», топически организованные проекции, нейроны матрикса формируют «рассеянные» проекции. «Ядерный» принцип организации по сравнению с «рассеянным», так же как и дифференцировка на парвалбуминовую сердцевину и калбиндиновый матрикс, рассматриваются как прогрессивные тенденции в эволюции таламуса. Не исключено, что полученные данные об организации таламо-кортикальных связей в мозге рукокрылых демонстрируют процесс постепенного замещения недифференцированных проекций (калбиндиновых, «матричных») топически упорядоченными (парвалбуминовыми, «ядерными»), что выражается в появлении модулей таламо-кортикальных проекционных нейронов. Этот процесс затрагивает одну систему – слуховую, которая в силу экологической адаптации рукокрылых специализирована лучше, чем другие сенсорные системы этих животных.

3.2. Модульная организация нижнего двухолмия среднего мозга летучей мыши.

Структуры ствола мозга и таламуса принято подразделять на ядра, границы которых определяют в соответствии с топографией, особенностями цитоархитектоники, нейронного состава и связей, а также нейрохимическими характеристиками клеток. Нижнее двухолмие (НД) среднего мозга млекопитающих состоит из релейного образования восходящего слухового пути – центрального ядра и окружающих его полисенсорных структур, наружной и дорсальной коры (Вартанян, Шмигидина, 1990). В центральное ядро НД в составе латеральной петли входят ипси- и контрлатеральные афференты почти от всех стволовых слуховых структур. Это могут быть как возбуждающие, так и тормозные волокна. Источником большей части тормозных входов для НД служат ипсилатеральная латеральная верхняя олива (в основном, ее глицинэргичные нейроны) и дорсальное ядро латеральной петли (в основном, ГАМК-эргичные нейроны), тормозными являются и афференты контрлатерального НД, которые приходят в центральное ядро в составе межхолмовой комиссуры (Adams, Mugnaini, 1984; Li, Kelly, 1992; Gonzalez, Perez-Gonzalez, 1996). Основные доноры возбуждающих входов для центрального ядра НД – это контрлатеральные кохлеарные ядра и латеральная верхняя олива, а также ипсилатеральная медиальная верхняя олива (Aitkin, 1990; Oliver, Shneiderman, 1991). Принципальные (с дисковидными дендритными полями) нейроны и миелинизированные волокна, регулярно чередуясь, формируют концентрические слои

центрального ядра, при этом особенность афферентации этих клеток состоит в том, что они получают информацию по локальному пучку волокон, которые заканчиваются на дендритах нейронов двух-трёх соседних слоев.

Нейроны второго типа центрального ядра НД, звездчатые, с радиально ветвящимися дендритами, получают вследствие такой анатомической организации информацию, адресующуюся большому количеству слоев (Oliver et al, 1991, 1997; Malmierca et al, 1993; Rockel, Jones, 1973). В экспериментах эти два типа нейронов демонстрируют разные варианты постсинаптической активности. Так, в ответ на стимуляцию латеральной петли, почти все принципиальные клетки отвечают возбуждающей постсинаптической активностью, а звездчатые – тормозной (Wagner, 1996; Reetz, Ehret, 1999). Регистрация вызванной активности в центральном ядре НД показывает, что слои центрального ядра НД повторяют ход восходящих волокон латеральной петли и ориентацию дисковидных полей принципиальных нейронов (Вартанян, 1990; Wagner, 1996; Reetz, Ehret, 1999). Такая структура центрального ядра НД обуславливает его тонотопическую организацию вследствие функционального объединения слоев в изочастотные контуры (Ehret, Fischer, 1991; Smith, 1992; Stiebler, Ehret, 1985). Для центрального ядра НД известен и другой способ более локального объединения нейронов. Так, у кошки инъекции антероградного трейсера в моночастотную область дорсального кохлеарного ядра или латерального сегмента оливы метят терминалы в одном изочастотном контуре центрального ядра НД, но в его пределах представительство каждого из ядер образует собственный дискретный модуль (Oliver et al., 1997). Проекция дорсального ядра латеральной петли также образует дискретную зону в пределах центрального ядра, которая включает несколько изочастотных контуров, но при этом занимает только их вентральные участки (Gabriele, Henkel, 1999; Gabriele et al., 2000). Таким образом, для центрального ядра НД известна как тонотопическая организация, основанная на функциональном выделении нескольких соседних слоев, так и отличная от нее модульная организация, основанная на выделении фрагментов нескольких слоев.

Иная структурно-функциональная организация характеризует дорсальную и наружную кору НД, в которых, в отличие от центрального ядра, создаются условия для конвергенции восходящих соматосенсорных и нисходящих слуховых трактов (Вартанян, Шмигидина, 1990). Эти структуры, окружающие центральное ядро НД, состоят из трех цитоархитектонических слоев, которые дифференцируются по гетерогенной плотности составляющих их нейронов. Иммуно- и гистохимическое исследование наружной и дорсальной коры позволили обнаружить иной, не совпадающий с цитоархитектоническим, принцип их организации. Примерно половина второго слоя

дорсальной и наружной коры занята нейрoхимически гетерогенными регулярно расположенными модулями (Chernock et al., 2004). Эти модули иммуно- и гистохимически позитивны в отношении ЦО, никотинамида, фосфатдиафoразы, ацетилхолинэстеразы и разделены нейрoхимически-негативными зонами. Путем трехмерной реконструкции наружной и дорсальной коры обнаружено, что они представляют собой шесть-семь билатеральных и симметричных колонок, которые тянутся от каудального до рoстрального полюсов НД, латерo-медиальная протяженность каждой из них составляет 800-2200 мкм. Такие модули обнаружены у крыс и не найдены у мыши, белки, кошки, летучих мышей, приматов. Модули представляют собой скопления тормозных ГАМК-эргичных нейронов, по мнению авторов, их терминалы могут играть важную роль в межнейронной регуляции синаптических процессов в других субструктурах НД. К сожалению нет данных, которые могли бы представить убедительные доказательства функционального значения модулей, однако результаты исследования связей наружной и дорсальной коры позволяют высказать определенные предположения. Судя по дискретному распределению окончаний как восходящих, так и нисходящих афферентов, иммунопозитивные модули наружной и дорсальной коры НД получают информацию от системы дорсальных столбов спинного мозга и тройничного нерва, центрального ядра НД и слуховой коры (Li, Mizuno, 1997; Herrera et al., 1994; Druga et al., 1997). Вероятно, таким образом на уровне дорсальной и наружной коры создается субстрат слухo-сомато-сенсорной интеграции.

Завершая анализ литературных сведений, можно заключить, что нижнее двухолмие среднего мозга, традиционно рассматриваемое как ядерное образование с выраженной тонотопией, характеризуется модульной организацией. Функциональные корреляты модулей далеко не всегда известны, зачастую по причине традиционной несогласованности функциональных и структурных исследований. Более перспективен комплексный морфо-функциональный подход, позволяющий давать функциональные характеристики конкретным особенностям морфологических образований.

При исследовании модульной организации нижнего двухолмия летучей мыши в качестве структурного показателя модульной упорядоченности использовался метод гистохимического выявления цитохромоксидазы (ЦО). В НД летучей мыши выделено умеренно реактивное центральное ядро, окруженное по периферии низкореактивной наружной и дорсальной корой. В пределах центрального ядра возможно идентифицировать чередование параллельных клеточных и волоконных слоев, различающихся по уровню ЦО-реактивности. На границе центрального ядра и окружающей его коры имеется область повышенной ЦО-реактивности, которая не

совпадает с цитоархитектоническими границами какой-либо субструктуры НД. В каудальной части эта область не имеет четких границ и выглядит как пятно повышенной ЦО-реактивности. Ее диаметр составляет на этом уровне 250 мкм. По мере продвижения к ростральному полюсу НД границы ЦО-позитивной области становятся более четкими и она распространяется по латеральной границе центрального ядра с наружной корой почти до вентрального полюса структуры. На этом уровне ее форма напоминает запятую с диаметром «головки» 270 мкм, «хвоста» - 80 мкм (рис. 17). В ростральной части границы ЦО-реактивной области опять размываются и она смещается ближе к центру НД. Распределение гистохимической реактивности в пределах центрального ядра НД таково, что позволяет идентифицировать его слоистую структуру: более ярко окрашенные слои чередуются со слабоокрашенными. То же самое наблюдается в пределах ЦО-реактивной области. Ее положение по отношению к слоям центрального ядра, дает возможность установить, что она включает в себя их латеральные отделы, проходя практически под прямым углом, что подтверждается значениями оптической плотности.

В электрофизиологических экспериментах исследованы реакции 12 нейронов дорсолатеральной ЦО-позитивной области НД (Андреева, Краснощекова, 1999). Местоположение нейронов в пределах этой области установлено на основании локализации кончиков отводящих электродов (диаметр метки составлял 200-400 мкм) на срезах, обработанных ЦО-методом. Результаты электрофизиологического исследования свидетельствуют о том, что рассматриваемая область не имеет томотопической организации и характеристические частоты ее нейронов находятся в разных диапазонах. Таким образом, в результате гистохимического и электрофизиологического исследования НД среднего мозга летучей мыши установлено, что на границе центрального ядра, дорсальной и наружной коры расположена область повышенной ЦО-реактивности, которая не имеет цитоархитектонических аналогов. Реакции ее нейронов на акустические ультразвуковые стимулы существенно отличаются от ответов нейронов в других отделах центрального ядра НД.



Рис. 17. Распределение ЦО-реактивности в левом холме НД среднего мозга летучей мыши и положение изочастотных контуров (по: Suga, 1981); дорсолатеральная область высокой ЦО-реактивности центрального ядра отмечена точками; масштабная линейка 100 мкм

Топографическая организация НД изучена достаточно подробно, однако работы по метаболическому картированию этой структуры единичны. Так, показано, что у подковоносых летучих мышей, после высокочастотной стимуляции, при помощи метода меченой С-2-дезоксиглюкозы в НД можно выявить области высокой метаболической активности, одна из которых располагается в центральном ядре и во всех случаях совпадает с изочастотным контуром стимула, а вторая лежит дорсо-латерально и ее положение не изменяется при любых параметрах стимула (Melzer, 1985). По локализации она совпадает с областью, которая выделена нами по признаку высокой ЦО-реактивности. Сходная область была выделена в мозге летучей мыши семейства кожановых по высокой плотности ГАМК-ергических рецепторов, что отличает ее от других субструктур НД (Boma et al., 1996). Иммуногистохимическое исследование взаимного расположения нейронов, экспрессирующих кальций-связывающие белки, указывает на то, что аналогичная по положению область в НД летучих мышей содержит парвалбумин-, и калбиндин-позитивные клетки, но не содержит калретинин-позитивных (Vater, Braun, 1994).

Полученные электрофизиологические характеристики нейронов дорсолатеральной ЦО-позитивной области НД летучей мыши позволяют сделать вывод об их особых свойствах и с учетом литературных сведений предположить, что исследованная область имеет отношение к организации тормозных межнейронных взаимодействий, существенных для обеспечения видоспецифических реакций нейронов центрального ядра

НД (Андреева, Краснощекова, 1999). В свете изложенных фактов дорсолатеральную область, выделенную по признаку высокой ЦО-реактивности, можно рассматривать в качестве модуля, который формируется под воздействием интраструктурного модулеобразующего фактора – высокой плотности ГАМК-эргичных синапсов. Кроме того, характеристические частоты нейронов этого модуля находятся в разных диапазонах, что указывает на принадлежность нейронов к нескольким изочастотным контурам. Последнее доказывается совмещением изображения НД со схемой тонотопической организации НД по данным Суги (Suga, 1981). На представленной реконструкции (рис. 17) легко проследить, что дорсолатеральный ЦО-позитивный модуль пересекает несколько изочастотных контуров. В соответствии с тонотопической организацией центрального ядра НД его медиовентральная часть является местом проекции высокочастотного отдела улитки (Вартанян, 1990; Clopton, Winfield, 1973; Faye-Lund, Osen, 1985). При иммуногистохимическом исследовании (с применением белка *fos*) НД крыс (Pierson, Snyder-Keller, 1994) показано, что у новорожденных животных после предъявления монохроматического стимула в НД появляются две области высокой иммунореактивности. Одна из них соответствует тонотопической организации двухолмия, совпадая с изочастотным контуром примененного стимула, вторая лежит по дорсолатеральному краю центрального ядра, почти перпендикулярно по отношению к тонотопическим полосам. У взрослых животных в таких же экспериментальных условиях удается выявить только изочастотные контуры.

У кошки сходная по топике область обозначается как *pars lateralis* центрального ядра НД на том основании, что она характеризуется иным, чем прилежащая часть ядра, нейронным составом с преобладанием более мелких клеток и более плотным нейропилем. Эта часть центрального ядра кошки получает билатеральные входы от антеровентрального кохлеарного ядра, в отличие от других частей центрального ядра, получающих только контрлатеральные афференты от этой структуры. По мнению Оливера (Oliver, 1987) *pars lateralis* центрального ядра НД участвует в процессах, позволяющих обеспечивать локализацию источника звука.

В результате гистохимического исследования НД мозга летучей мыши выделена идентичная по локализации ЦО-позитивная область, расположенная по границе центрального ядра, наружной и дорсальной коры и не имеющая цитоархитектонических аналогов. Электрофизиологическая характеристика клеток этой области НД летучей мыши (Андреева, Краснощекова, 1999), а также данные по химическим особенностям располагающихся здесь нейронов (Boma et al., 1996), указывают на их тормозную природу. Ген *Prx3*, регулирующий экспрессию регуляторных белков, служит

нейромаркером тех образований мозга, на уровне которых происходит мультисенсорная интеграция. В НД крысы его экспрессия приурочена к дорсолатеральной области центрального ядра, на границе с наружной и латеральной корой, сходной с той, которая выделена нами на основании высокой ЦО-реактивности (Van Schaick et al., 1997).

С учетом этих функциональных трактовок следует обратить внимание на то, что данная гистохимически выделяемая область, по видимому, включает в себя периферические латеральные отделы изочастотных слоев. Это подтверждается тем, что в НД летучей мыши характеристические частоты ее нейронов принадлежат разным диапазонам. Закономерное чередование высокой и умеренной ЦО-позитивности, соответствующее чередующимся клеточным и волоконным слоям, в пределах этой области также подтверждает это. Данное предположение кажется убедительным в свете литературных данных последних лет, свидетельствующих о том, что пределах центрального ядра НД существует как тоно-, кохлеотопическая, основанная на ламинарной организации, так и нуклеотопическая (модульная) упорядоченность (Oliver et al., 1997; Gabriele, Henkel, 1999; Gabriele et al., 2000). Согласно результатам перечисленных работ, в качестве модулеобразующих факторов выступают локально терминирующие афференты от слуховых стволовых структур – дорсального кохлеарного ядра, латерального сегмента оливы, дорсального ядра латеральной петли. Такой функциональный модуль может включать в себя как пространственно разнесенные фрагменты одного изочастотного слоя (проекция моночастотных областей кохлеарного ядра и латерального сегмента оливы), так и имеющие сходную локализацию участки разных слоев (проекция от дорсального ядра латеральной петли). Приведенные данные позволяют обоснованно предполагать, что слои принципиальных клеток НД выступают здесь в качестве структурно стабильных нейронных объединений, функционально включаемых в состав изочастотных контуров и/или модулей. Иными словами, принцип соотношения структурно-стабильного миниобъединения и, формирующегося на его основе пластичного функционального модуля наблюдается и в НД.

Литературные сведения о ходе онтогенетического становления НД косвенно подтверждают такую взаимосвязь. Слои НД, так же как и миниколонки коры, являются генетически детерминированными структурами, которые созревают пренатально. В ходе постнатального онтогенеза, под влиянием пространственной сегрегации восходящих афферентов, происходит выделение функционально однородных областей – изочастотных контуров и модулей (Gabriele, Henkel, 1999, 2000). При этом до наступления критического периода, который для слуховой системы крыс наступает к 12-му постнатальному дню,

решающее значение для правильного их формирования имеет сохранность периферических слуховых рецепторов (Gabriele et al., 2000).

Такая же закономерность наблюдается в отношении колонок глазодоминантности и областей «блос» в зрительной системе хищных, приматов и баррелов, баррелоидов в соматосенсорной системе грызунов (Livingstone, Hubel, 1984; Stryker, Harris, 1986; Crowley, Katz, 1999; Donoghue, Rakic, 1999; Miyashita-Lin et al., 1999; Rubenstein et al., 1999; Maravall et al., 2004). Следует отметить, что разрушение соответствующих рецепторных органов в пренатальные или ранние постнатальные сроки, т.е. до наступления критического периода, знаменующегося появлением вызванных ответов на сигнал данной модальности, вызывает деструкцию модулей (Хьюбел, 1990; Gabriele, Henkel, 2000; Gabriele et al., 2000; Gao et al., 2001).

В свете изложенных фактов не кажется противоречивым предположение о том, что модулеобразующим фактором может быть не только пространственно упорядоченное распределение функционально специфичных терминалей, но и значительная концентрация однородных по содержанию медиатора синапсов в определенной области центрального ядра НД. У рукокрылых высокая плотность ГАМК-эргичных рецепторов наблюдается именно в латеральной части центрального ядра НД (Vona et al., 1996), которая по топике аналогична области, выделенной нами на основании высокой ЦО-позитивности. По литературным сведениям (Chernock et al., 2004) во втором слое наружной и дорсальной коры располагаются модули ГАМК-эргичных нейронов, которые вплотную подходят к центральному ядру. Выделенная ЦО-позитивная область тянется практически параллельно этому комплексу модулей тормозных нейронов, и поэтому вполне допустимо сделать предположение о том, что плотность ГАМК-эргичных терминалей здесь весьма высока.

Таким образом, описанная ЦО-позитивная дорсолатеральная область НД летучей мыши может расцениваться как структурно-функциональный модуль, в состав которого в качестве структурно-стабильной основы входят нейроны, образующие латеральные участки слоев центрального ядра НД, а модулеобразующими факторами могут быть как пространственная сегрегация ГАМК-эргичных терминалей, приуроченная к латеральным отделам изочастотных контуров, так и окончания афферентов от определенных источников.

3.3. Модульная организация верхнего двухолмия среднего мозга крысы.

Верхнее двухолмие (ВД) среднего мозга млекопитающих принимает участие в процессах согласования активности нервных элементов сенсорных и двигательных систем мозга. Структурной основой участия ВД в этих процессах являются слоистая организация и упорядоченность в пределах слоев сенсорных входов различных модальностей. Свойства рецепторных полей (РП) нейронов ВД зависят от их приуроченности к определенным слоям: в поверхностных слоях нейроны отвечают на зрительные стимулы, в глубоких – закономерно уменьшается число нейронов, отвечающих лишь на зрительные стимулы и увеличивается количество клеток, реагирующих на звуковые и соматические сигналы. При этом нейроны ВД отвечают чаще на одну из трех модальностей, реже отмечены дву-модальные и тримодальные нейроны (Подвигин, 1992; Drager, Hubel, 1975 а,б; Meredith, Stein, 1996; Wallace et al.,1996).

Верхнее двухолмие имеет слоистую структуру, и в нем выделяют семь слоев: зональный (I), расположенный субпиально; поверхностный серый (II); оптический (III); средний серый (IV); средний белый (V); глубокий серый (VI) и глубокий белый (VII), граничащий с центральным серым веществом среднего мозга и комиссурой ВД. Слои ВД объединяют в функциональные комплексы — поверхностный комплекс I-III слоев, средний комплекс IV-V слоев, глубокий комплекс VI-VII слоев (Huerta, Harting, 1984).

К специфическим образованиям зрительной сенсорной системы млекопитающих относится лишь поверхностный комплекс слоев. Зональный (I), поверхностный серый (II) и оптический (III) слои принимают волокна зрительного тракта, проекции зрительной области коры (поля 17, 18, 19), вентральной части латерального коленчатого тела и претектального комплекса, в том числе и от ядра оптического тракта (Подвигин, 1992; Федорова, 1995).

Средний (слои IV-V) и глубокий (слои VI-VII) комплексы слоёв, которые, ввиду сходной функциональной организации, принято обозначать как глубокую зону ВД, являются областью конвергенции входов от зрительной, слуховой и соматической сенсорных систем. Основными источниками афферентов этой зоны являются следующие структуры мозга (см. обзор Федоров, 1995; Huerta, Harting, 1984):

- 1) зрительные центры — вентральное ядро латерального коленчатого тела, претектальная область, дорсальное ядро шва;
- 2) слуховые центры — наружное и периферическое ядра нижнего двухолмия, вентральное ядро латеральной петли, дорсомедиальное перилоливарное ядро верхнеоливарного комплекса, ядра трапецевидного тела, медиальное коленчатое тело;

3) соматосенсорные структуры — чувствительный комплекс ядер тройничного нерва (оральное ядро), клиновидное ядро;

4) двигательные центры — неопределенная зона, ретикулярная часть черной субстанции, спинной мозг (С1 - L5, пластина IV);

5) надъядерные структуры глазодвигательных ядер — ядра задней комиссуры, препозитное ядро, медиальное вестибулярное ядро, фасцигиальное и зубчатое ядра мозжечка;

6) ретикулярные структуры — ретикулярное ядро таламуса, ретикулярная формация среднего мозга, ретикулярная формация моста (парабрахиальная область), гигантоклеточное поле, голубое пятно;

7) гипоталамус

Полисенсорное представительство в глубокой зоне ВД, благодаря пространственной сегрегации афферентов, упорядочено и образует зрительную, слуховую карты пространства, а также соматосенсорную карту поверхности тела (Edwards et al., 1979; Huerta, Harting, 1984; King et al., Jiang, 1998; Wallace et al., 1996). Известны факты пространственно упорядоченного, дискретного представительства нейро- и гистохимически гетерогенных областей в глубокой зоне ВД многих млекопитающих (Graybiel, 1978; Wallace, 1986; Cork et al., 1998; Stein, 1998; Park et al., 2004; Perrault et al., 2005). Такая организация глубокой зоны ВД подтверждается и результатами электрофизиологических исследований. У многих млекопитающих, по критерию максимальной выраженности вызванных реакций на сенсорные стимулы, показана упорядоченность расположения нейронов, способных к латерализации сенсорных сигналов различной модальности в пространстве (Подвигин, 1992; King, Palmer, 1983; King, Hutchings, 1989; Port et al., 2000).

Глубокая зона ВД служит основным источником нисходящего тектоспинального тракта, функциональную важность которого связывают с организацией ориентировочных движений в сторону источника сенсорных сигналов (Альтман, 1990; обзор: Федорова, 1995). Тектофугальные волокна берут свое начало от нейронов, на которых происходит конвергенция афферентов от специфических образований сенсорных систем, в том числе слуховой, зрительной и соматической, следуют в составе медиального продольного пучка к ядрам глазодвигательных нервов, в нижнюю оливу, в собственные ядра моста и доходят до VI и VII пластин нижних шейных сегментов (С1-С3) спинного мозга (Huerta, Harting, 1984).

Таким образом, глубокая зона ВД получает полимодальную афферентацию, а ее нейроны организуют эфферентную систему управления мотонейронами черепномозговых

и спинномозговых нервов, в результате обеспечивается выполнение ориентировочных реакций в сторону источника сенсорных сигналов, нахождение предмета глазами, слежение за движущимися раздражителями. Для обеспечения таких поведенческих актов на уровне глубокой зоны ВД необходимым условием является селективность доступа сенсорной информации к эфферентным нейронам. Подтверждение упорядоченного сенсорного представительства на этом уровне структуры было получено путем функционально-метаболического маркирования мозга после одностороннего разрушения глаза, внутреннего уха и сенсорной односторонней деафферентации вибрисс (Краснощекова и др., 2000; Ткаченко, 2002; Краснощекова, Ткаченко, 2002; Ткаченко, Самарина, 2005). Во всех случаях мозг животных с односторонним разрушением сенсорного органа сравнивали с мозгом интактных крыс. Кроме того, на четырех сериях непрерывных горизонтальных срезов толщиной 12 мкм, окрашенных по Нисслию, проводили реконструкцию среднего и глубокого комплексов слоев ВД. Предварительно срезы совмещали по ориентирам, которыми являлись сосуды, крупные клетки или небольшие трещины препарата. Трехмерную реконструкцию проводили по совмещенным срезам с помощью пакетов программ: sEM, Align и IGL trace. Структуры среднего мозга идентифицировали по стереотаксическому атласу мозга белой крысы (Paxinas, Watson, 1982).

На фронтальных срезах мозга контрольных животных, обработанных ЦО-методом, на уровне ВД отмечена слоистость, обусловленная гетерогенным распределением ЦО (рис. 18). Самой высокой ЦО-реактивностью отличаются зональный (I) и поверхностный серый (II) слои, которые на данных препаратах выглядят как один слой. Между поверхностным серым (II) и средним серым (IV) слоями проходит низкорепактивный пучок миелинизированных волокон зрительного тракта, который соответствует оптическому слою (III). Средний серый (IV), глубокий серый (VI) и белый (VII) слои характеризуются умеренной реактивностью фермента. Их разделяет средний белый слой (V) с низкой ЦО-реактивностью. Распределение реактивности фермента вдоль слоёв равномерное. В глубоком комплексе слоёв отмечены отдельные высокорепактивные нейроны. Надо заметить, что разделение глубокого комплекса слоёв затруднительно, так как наблюдается чередование узких полос умеренно-реактивного нейропиля и низкорепактивных пучков миелинизированных волокон.

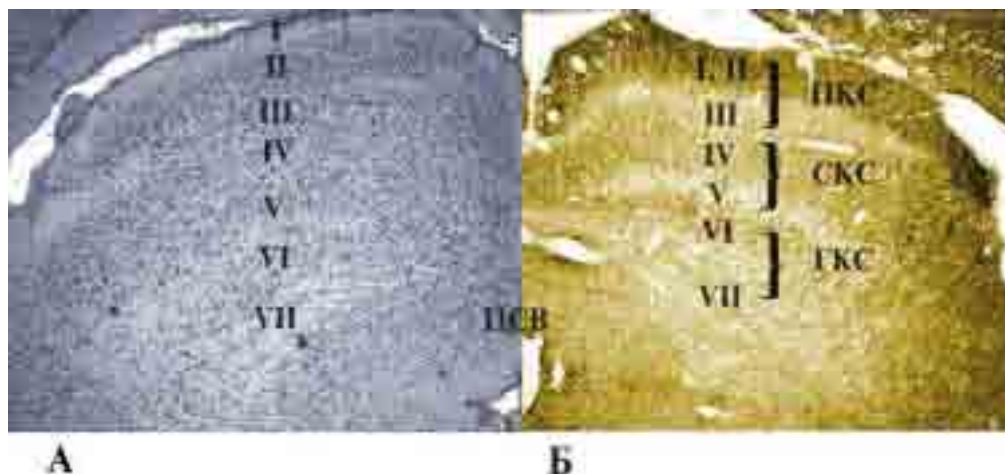


Рис. 18. Цитоархитектоника (а) и ЦО-реактивность (б) верхнего двуххолмия крысы. (Ув. x15):

I – зональный слой; II – поверхностный серый слой; III – оптический слой; IV – средний серый слой; V – средний белый слой; VI – глубокий серый слой; VII – глубокий белый слой; ПКС, СКС, ГКС, – поверхностный, средний, глубокий комплекс слоёв соответственно; ЦСВ – центральное серое вещество

Определение оптической плотности срезов подтвердило гетерогенное распределение реактивности ЦО по слоям и равномерное - вдоль слоёв. Организацию полисенсорного представительства исследовали в глубокой зоне ВД крысы после одностороннего разрушения улитки внутреннего уха, монокулярной энуклеации и односторонней денервации вибрисс, прослеживая изменения ЦО-реактивности по сравнению с таковой у контрольных животных.

После полного одностороннего разрушения улитки внутреннего уха отмечено неоднородное распределение фермента в виде чередующихся колонок более и менее интенсивной окраски (рис. 19). Такие колонки (ЦО-колонки) были дифференцированы билатерально на всём ростокаудальном протяжении глубокой зоны ВД. Ипсилатерально ширина колонок более высокой ЦО-реактивности составляла 200-250 мкм, более низкой – 100-150 мкм. Контрлатерально ширина колонок более высокой ЦО-реактивности составляла 150-200 мкм, более низкой – 100-150 мкм.

После монокулярной энуклеации у крысы в ВД отмечена пониженная интенсивность окраски поверхностной зоны и среднего серого слоя и повышенная – оптического слоя; кроме того в отличие от ВД контрольных животных в глубокой зоне обнаружено чередование колонок более и менее высокой ЦО-реактивности. Колонки в

ипси- и контрлатеральном холмах имели одинаковые размеры. Ширина высокореактивных колонок составляла 200-250 мкм, низкорективных – 100-150 мкм. Такие структуры прослеживали от каудального до рострального полюсов ВД.

После односторонней перерезки инфраорбитального нерва в глубокой зоне ВД крысы также наблюдали билатеральное изменение ЦО-реактивности в виде чередующихся колонок более и менее интенсивной окраски. При этом их ширина и количество изменялись от каудального к ростральному полюсу ВД: в центральной части они представляли собой протяженные структуры, которые занимали всю ширину глубокой зоны, в ростральной и каудальной частях ВД колонки были мельче и более многочисленны. На разных уровнях ширина колонок варьировала от 80 до 250-300 мкм.

Во всех случаях визуальная регистрация ЦО-колонок подтверждалась результатами измерения оптической плотности и соответствующими графиками. После трёхмерной реконструкции «слуховых», «зрительных» и «вибриссных» колонок оказалось возможным сопоставить их взаимное положение и, таким образом, продемонстрировать, что представительство трёх сенсорных систем – слуховой, зрительной и соматосенсорной – в глубокой зоне ВД крыс пространственно упорядочено (рис. 20).

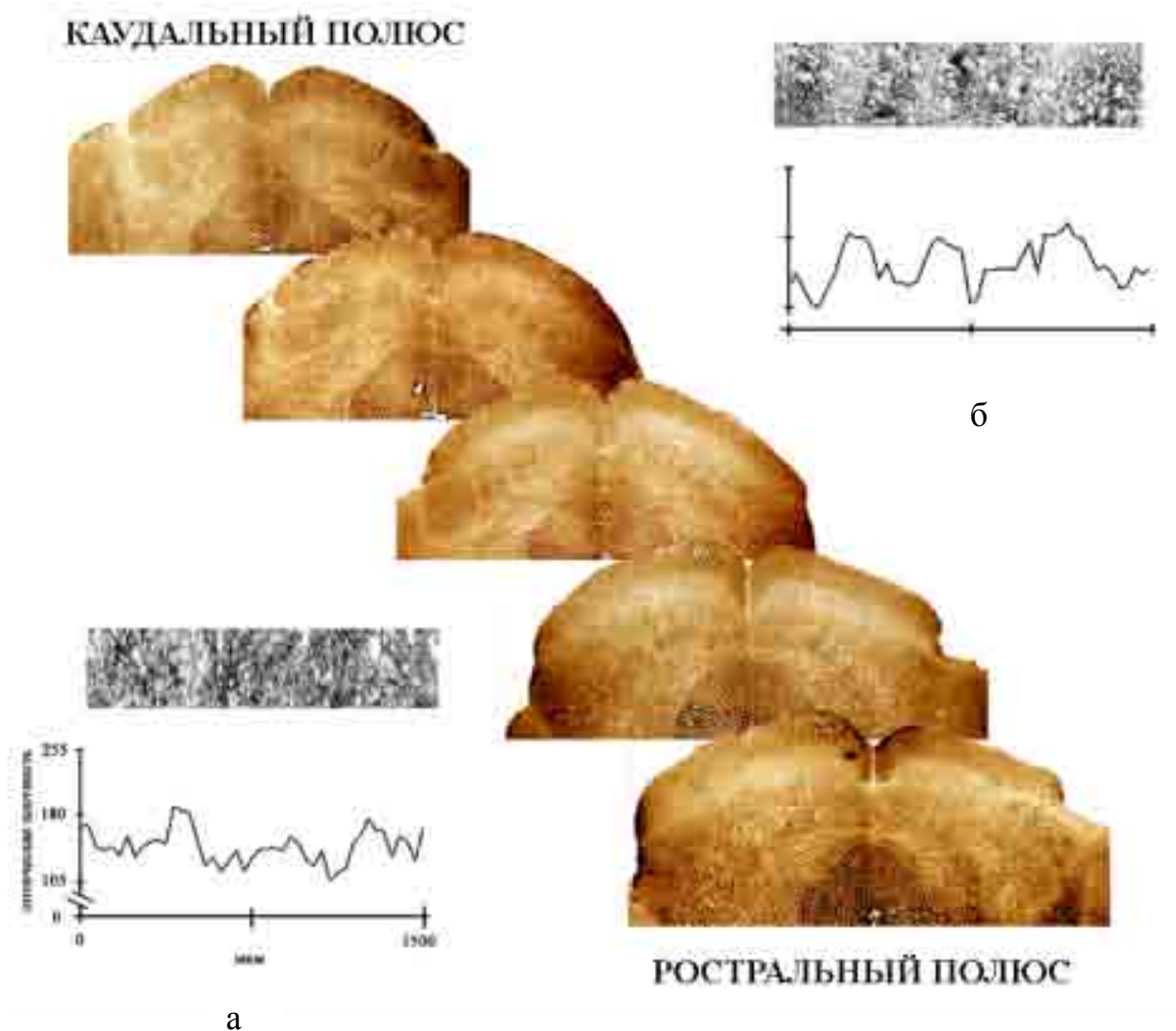


Рис. 19. Распределение ЦО-реактивности на фронтальных срезах верхнего двухолмия среднего мозга крысы после одностороннего разрушения улитки и графики оптической плотности ипси- (а) и контрлатерального (б) холмов.

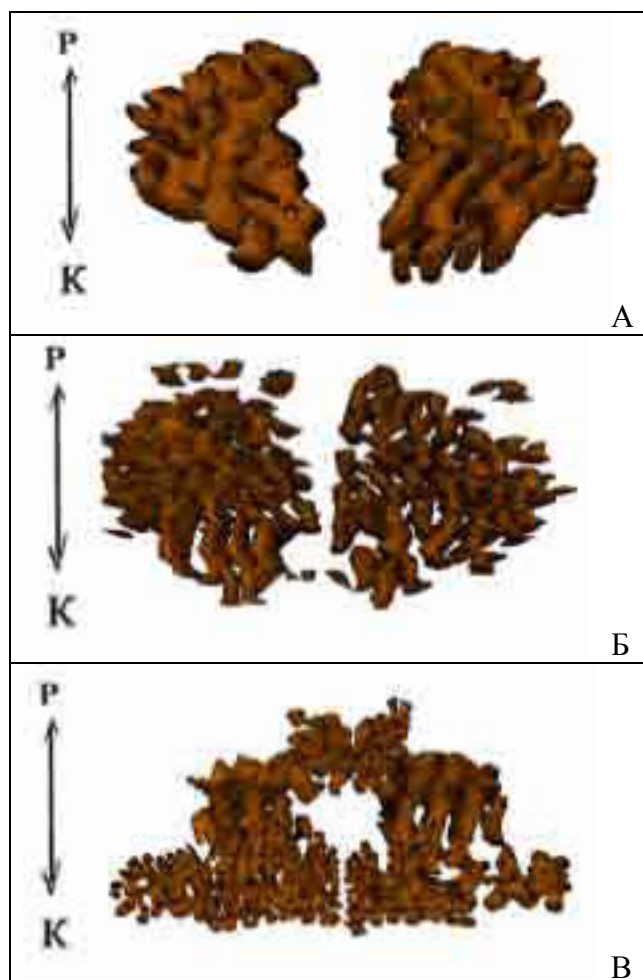


Рис. 20. Трехмерная реконструкция высокорезактивных ЦО-колонок глубокой зоны ВД, выявленных после одностороннего разрушения улитки внутреннего уха (а), энуклеации глаза (б), перерезки инфраорбитального нерва (в): Р-К – росто-каудальное направление колонок

При визуальном исследовании горизонтальных срезов среднего и глубокого комплексов ВД, удается выделить три размерных категории клеток: мелкие (5-10 мкм), средние (10-15 мкм) и крупные (20-25 мкм). Средние и мелкие нейроны, как правило, собраны в группы, насчитывающие от 3 до 10 клеток. Крупные нейроны лежат поодиночке, изредка можно обнаружить две-три расположенные в непосредственной близости друг от друга крупные клетки.

С помощью графического редактора Gimp проводилось совмещение последовательных срезов. При этом изображение каждого следующего среза делали прозрачным, чтобы видеть несколько снимков одновременно. Изображения совмещались по предварительно выбранным ориентирам (сосудам, крупным клеткам, мелким трещинам препарата). После совмещения трёх-четырёх последовательных срезов средние и мелкие нейроны образуют комплексы округлой или эллиптической формы по всей площади среднего комплекса ВД. При этом нейроны образуют только стенки комплексов, центр остается свободным, или же там встречаются единичные клетки. Соседние комплексы, которые имеют общие «стенки», образуют подобие сот с внутренним диаметром каждого из них 40-80 мкм. Крупные клетки, как правило, располагаются на границе комплексов или в их центре. Три-четыре последовательных среза, при совмещении которых воссоздается картина сотоподобных комплексов мы обозначили как «серия» (рис. 21, а).

При совмещении нескольких «серий» наблюдается смещение комплексов относительно друг друга примерно на 0,5 диаметра одной «соты». Реконструкция сотовидных комплексов, проведенная по их внутреннему периметру с помощью программы IGL trace, позволила создать трехмерное изображение, которое имеет вид комплекса вертикальных колонок высотой 36-48 мкм (рис. 21, б). При реконструкции последовательных «серий» подтвердилось смещение каждой из них, примерно на половину диаметра колонки (рис. 22).

Нейронный состав среднего и глубокого комплексов ВД исследовался на фронтальных срезах. Как и при изучении цитоархитектоники, все импрегнированные нейроны разделили на мелкие (6,5x10 мкм), средние (10 x16 мкм) и крупные (21x46 мкм). Различия размеров, по сравнению с клетками, окрашенными по Нисслю, объясняется разными коэффициентами сжатия ткани при использованных способах обработки материала. Мелкие и средние нейроны образуют группы диаметром 50-170 мкм, состоящие из 3-10 нейронов. Близкое соседство клеток в таких группах затрудняло разделение их дендритных систем и прослеживание аксонов.

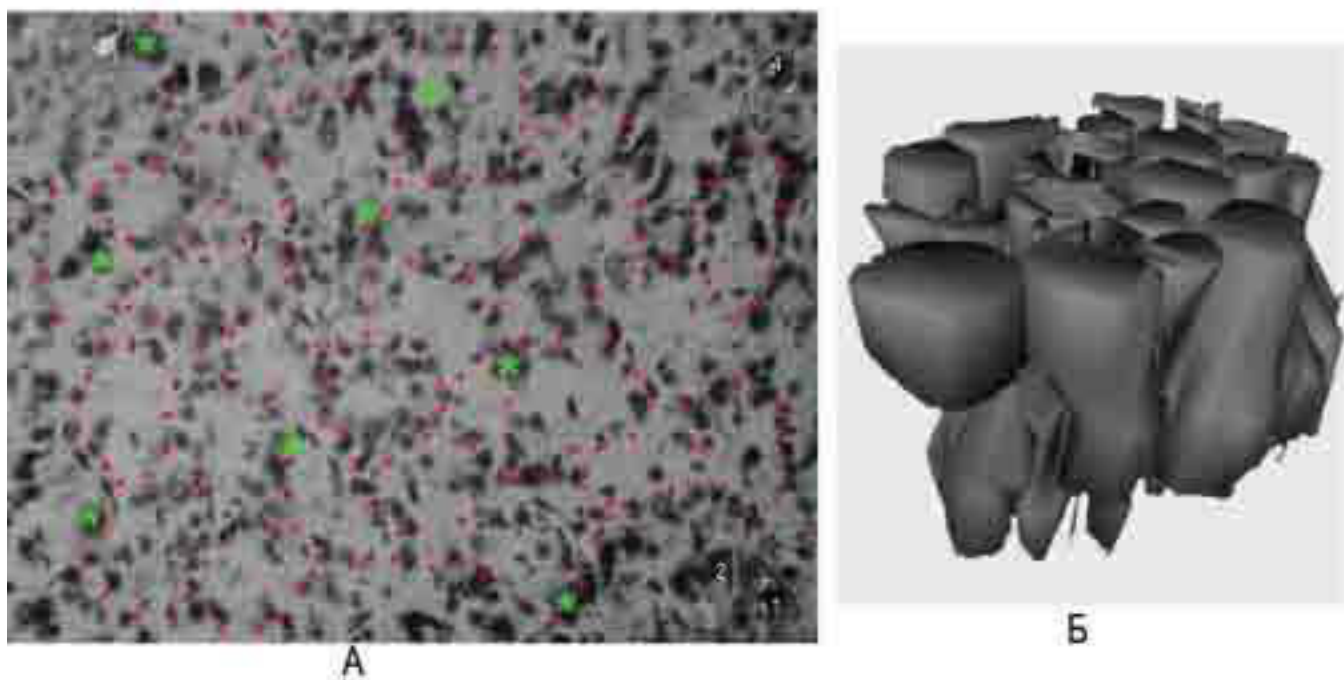


Рис. 21. Реконструкция сотовидных комплексов глубокой зоны верхнего двухолмия крысы: а – результат совмещения четырех тангенциальных срезов, окрашенных по методу Ниссля; б – трехмерная реконструкция сотовидных комплексов одной «серии»; цифры – ориентиры, по которым проводили совмещение срезов, точками обозначены мелкие клетки, звездочками – крупные клетки.



Рис. 22. Трехмерная реконструкция сотовидных комплексов глубокой зоны верхнего двуххолмия крысы, проведенная по десяти «сериям».

Отмечено преобладание пирамидоподобных, грушевидных и веретеновидных нейронов, при этом их дендриты, главным образом, имеют восходящую вертикальную ориентацию, и прослеживаются на расстоянии 30-80 мкм от сомы. Вертикально ориентированные веретеновидные клетки имеют двойной пучок дендритов, следующих в восходящем и нисходящем по отношению к телу направлениях, которые можно проследить на расстоянии около 50 мкм. Боковые ветви дендритов заполняют центры «сот». Были проанализированы размеры и расположение 275 нейронов. При этом только 30 нейронов (около 10%) можно отнести к классу крупных. У крупных нейронов, которые чаще импрегнируются в глубоком комплексе слоёв, обычно треугольная форма тела, от которого отходит короткий верхушечный и мощные боковые дендриты. Дендриты обильно ветвятся и в основном распространяются горизонтально на протяжении 150-500

мкм от тела клетки. Дендритному полю одной такой клетки соответствуют три - пять групп мелких и средних нейронов. Клетки, которые можно отнести к крупным, никогда не образуют групп, изредка можно встретить два таких нейрона, расположенных близко друг к другу (рис. 23).

Значительная разница в размерах ЦО-колонок (100-250 мкм) и внутреннего диаметра «сот» (40-80 мкм), полученная в данном исследовании, может объясняться неодинаковым сжатием ткани при гистохимической обработке материала и заливке в парафин для последующей окраски по Ниссля, либо тем что одна ЦО-колонок включает в свой состав несколько «сот»

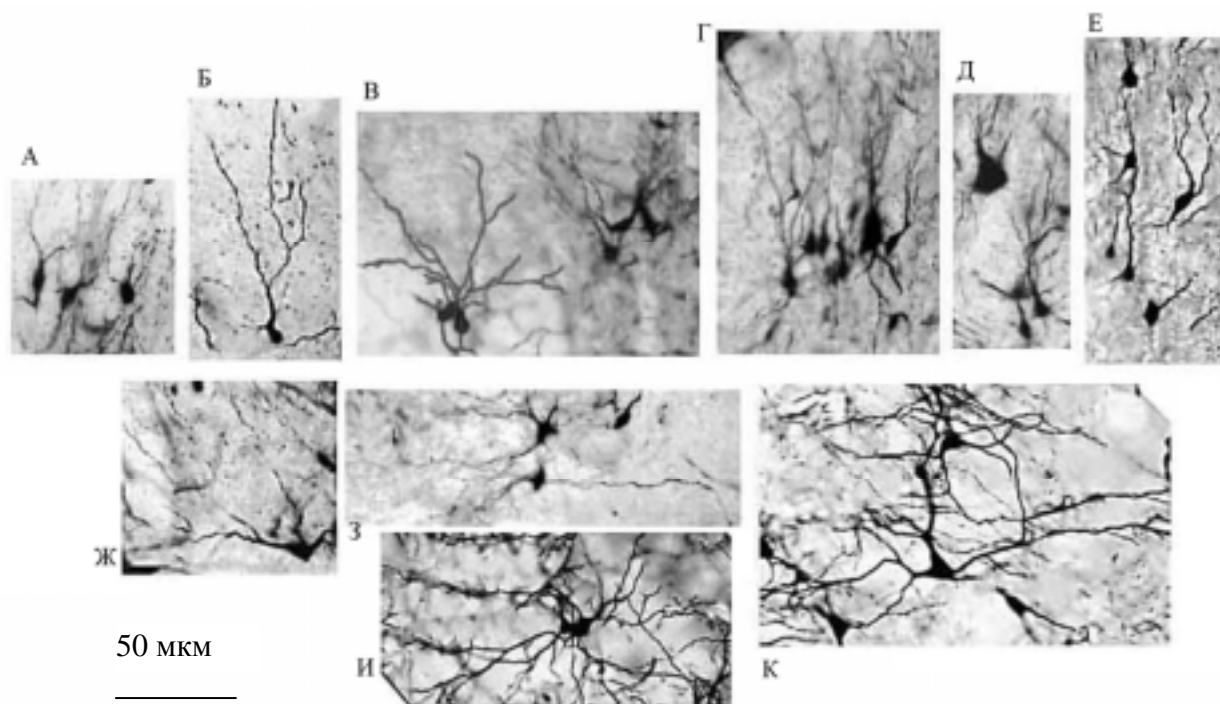


Рис. 23. Нейронный состав глубокой зоны верхнего двухролмия (метод Гольджи): а-е – средние и мелкие нейроны; ж-к – крупные нейроны; масштабная линейка – 50 мкм

Исходя из изложенного следует, что после одностороннего разрушения рецепторных органов удаётся визуализировать упорядоченное представительство сенсорных систем по изменению ЦО-реактивности. Данное изменение происходит билатерально и выражается в появлении в среднем комплексе слоев и в глубоком сером слое ВД закономерно чередующихся областей низкой и высокой ЦО-реактивности. Сходные данные были получены при исследовании ВД кошки после односторонней энуклеации глаза (Топорова и др., 1997). У интактных мыши и песчанки похожая картина ЦО-реактивности характерна для глубокой зоны ВД (Wallace, 1986). Авторы предположили, что такая структура среднего комплекса слоёв объясняется распределением окончаний соматосенсорных афферентов от областей представительства вибрисс (баррельные поля). Однако в таком случае неясно, почему ЦО-колонки не были обнаружены в ВД интактных крысы и морской свинки. Не исключено, что такая организация ВД у мыши и песчанки может быть связана с экологической специализацией этих животных и высокой релевантностью сигналов, кодируемых одним из анализаторов, проекции мозговых центров которого в ВД имеют колонковую организацию.

Мозаичная организация глубокой зоны ВД показана и другими гистохимическими методами: у интактной кошки отмечено «пятнистое» распределение ацетилхолинэстеразы (АХЭ). «Пятна» высокой АХЭ-активности объясняют дискретным распределением нигротектальных (Graybiel, 1978) или кортикотектальных (Illing, Graybiel, 1985) проекций. Появление «колонок» гетерогенной ЦО-реактивности в глубокой зоне ВД крысы после одностороннего разрушения улитки внутреннего уха, показанное нами, возможно, обусловлено пространственно упорядоченной организацией приходящих сюда афферентов от слуховых структур. Такое предположение подтверждается в результатах электрофизиологических исследований. При регистрации ответов нейронов ВД мыши в глубокой зоне были обнаружены клетки, избирательно реагирующие на слуховые и соматосенсорные стимулы, которые упорядочены в модули перпендикулярно поверхности ВД (Хьюбел, 1990; King, Palmer, 1983; Meredith, Stein, 1996; Wallace et al., 1996).

С помощью ретроградного мечения нейронов пероксидазой хрена (ПХ) показано, что стволовые слуховые структуры проецируются в разные области глубокой зоны ВД. После введения фермента в ростральную и каудальную области ВД билатерально с контрлатеральным преимуществом были выявлены меченые клетки: у хорька – в ростральной и каудальной областях ядра ручек нижнего двуххолмия (King et al., 1998), у крысы – в ростральной и каудальной областях нижнего двуххолмия (Cadusseau, Roger, 1985), у кошки - в каудальной области периоливарного ядра верхнеоливарного комплекса, центральном ядре и латеральной коре НД (Edwards et al., 1979), вентральном ядре

латеральной петли (Henkel, 1983). Кроме того, ипсилатерально меченные клетки появлялись в медиальном ядре трапецевидного тела после введения ПХ в каудальную область ВД кошки (Henkel, 1983). Авторадиографически, антероградным трейсером, у кошки показаны билатеральные окончания аксонов клеток дорсального ядра латеральной петли и НД в глубокой зоне каудальной области ВД (Kudo, Niimi, 1980; Kudo, 1981). При этом для афферентов от периоливарного ядра верхнеоливарного комплекса, латеральной и дорсальной коры НД характерно дискретное распределение окончаний (Edwards et al., 1979; Harting, Lieshout, 2000). Множественные кортико-тектальные входы в глубокую зону ВД следуют из слуховой коры: дорсальной и переднелатеральной латеральной супрасильвиевой извилины, кромки супрасильвиевой борозды (SF), передней эктосильвиевой борозды (Meredith, Clemo, 1989). Для этих кортикофугальных афферентов (кроме SF) характерно прерывистое, колонкообразное распределение окончаний в глубокой зоне ВД (Meredith, Clemo, 1989; Harting et al., 1992).

Подводя итог анализу связей ВД, можно заключить, что у всех исследованных млекопитающих глубокая зона ВД (средний и глубокий комплексы слоёв) получает как билатеральные, так и унилатеральные проекции от стволовых и корковых слуховых центров мозга, при этом у многих из них отмечено прерывистое распределение терминалей. Эти данные подтверждаются физиологическими исследованиями модульного распределения нейронов в среднем и глубоком комплексах слоёв ВД, отвечающих на слуховые стимулы. Не исключено, что афференты от разных слуховых структур мозга конвергируют на определённых группах клеток среднего и глубокого комплексов слоёв ВД. В свете данного предположения неоднородное изменение ЦО-реактивности после разрушения улитки внутреннего уха может объясняться изменением активности слуховых центров мозга, а также синаптических окончаний их афферентов на нейронах верхнего двухолмия, что приводит к изменению метаболической реактивности определенных пулов в верхнем двухолмии, как это показано в настоящем исследовании.

Нами установлено, что нейроны глубокой зоны ВД крысы расположены с неодинаковой плотностью. Группы плотно упакованных мелких и средних клеток образуют упорядоченные комплексы округлой формы – «соты», по всей глубокой зоне ВД, что удается определить при компьютерном совмещении нескольких последовательных срезов. В центре или местах контакта соседних «сот» располагаются одиночные крупные клетки. С помощью трехмерной реконструкции выяснено, что «соты» представляют собой полые колонки высотой 36-48 мкм и диаметром 40-80 мкм. Глубокая зона ВД состоит из семи-восьми слоев таких колонок, в каждом из них колонки смещаются относительно выше и нижележащих примерно на половину своего диаметра.

Организация глубокой зоны ВД, исследованная иммуногистохимически, свидетельствует о правильно чередующихся колонках с высокой и низкой концентрацией нейрональных веществ. Это касается ацетилхолинэстеразы (Graybiel, 1978; Illing, Graybiel, 1985; Wallace, 1986; Chevalier, Mana, 2000; Mana, Chevalier, 2001), колокализации ГАМК с парвалбумином (Soares-Mota et al., 2001), энкефалина (Graybiel, Illing, 1994), кальций связывающих белков калбиндина и парвальбумина (Cork et al., 1998), вещества Р (Miguel-Hidalgo et al., 1989). Причем, такое распределение характерно как для терминалей аксонов, так и для группировок иммунопозитивных гетерогенных нейронов. Группы клеток в глубокой зоне ВД ранее были показаны (Викторов, 1968) при исследовании организации ВД методами Ниссля и Гольджи. Следует отметить, что в большинстве перечисленных работ исследовались фронтальные срезы ВД.

Учитывая литературные данные по дискретному распределению терминалей афферентов и результаты настоящего исследования о гетерогенной ЦО-реактивности глубокой зоны ВД после разрушения улитки внутреннего уха, кажется не противоречивым предположение о том, что к центрам «сот» приурочены окончания специфических сенсорных путей. Вертикальная ориентация основной массы дендритных ветвлений мелких и средних клеток, формирующих стенки «сот», дает основание полагать, что на них заканчиваются терминали афферентов, локализованные в центре «сот». Таким образом, в глубокой зоне ВД могут создаваться морфологические предпосылки для параллельной обработки поступающей сюда полимодальной информации изолированными группами нейронов. Причем, на основании изложенных данных о смещении сотовидных комплексов друг относительно друга их можно рассматривать как потенциальный субстрат для создания карт зрительного, слухового пространства и схемы тела, которые могут быть приурочены к сходным rostro-caudalным уровням ВД, но разнесены дорсовентрально.

Согласно обоснованной теоретически гипотезе (Patton et al., 2002), для локализации источника сигнала в пространстве необходимо два условия: точная обработка информации о параметрах данного сигнала, которая может быть выполнена только клетками, получающими мономодальную информацию; и нейроны, получающие полимодальную информацию, на уровне которых происходит согласование сенсорных и моторных процессов. Исходя из предложенной нами схемы организации глубокой зоны ВД «сотовидные» комплексы мелких и средних нейронов подходят на роль мономодальных, а полимодальными могут быть крупные нейроны, которые, согласно собственным и литературным (Викторов, 1968) данным, имеют горизонтально распространяющуюся систему дендритов, благодаря чему получают информацию от

нескольких мономодальных «сот». Судя по результатам электрофизиологических исследований большинство нейронов (46% и 73% у кошки и обезьяны соответственно) глубокой зоны ВД унимодальные, менее 50% нейронов бимодальные, и около 10% – тримодальные (Patton et al., 2002). Нами установлено сходное соотношение морфологически различающихся клеток: отношение числа крупных нейронов, предположительно полимодальных, к числу средних и мелких нейронов, которые образуют стенки «сот» и, вероятно, являются мономодальными, составляет 1:9.

Сравнение литературных данных и результатов настоящего исследования свидетельствует об упорядоченном, дискретном представительстве слуховых рецепторов в глубокой зоне ВД. Результаты комплексного исследования citoархитектоники и нейронного состава ВД, а также сопоставление этих данных с гистохимическими (распределение ЦО-реактивности), позволяют обоснованно обсуждать нейронный субстрат организации такой упорядоченности – «соты», состоящие из мелких и средних нейронов, которые, вероятно, получают мономодальную информацию от контрлатерального (или унилатерального) рецепторного органа. Особенности организации, ориентации дендритной системы и расположения крупных нейронов позволяют предполагать, что они являются полимодальными и на них конвергирует информация от нескольких сотовидных комплексов, не исключено, разной модальности (рис. 24). Литературные сведения о преимущественной регистрации нейронов, отвечающих на одну модальность, и небольшое по сравнению с ними количество би- и тримодальных нейронов (Подвигин, 1992; Drager, Hubel, 1975a,б; King, Palmer, 1983; Meredith, Stein, 1996; Wallace et al., 1996) подтверждает эти предположения.

Таким образом, с учётом предложенной на основании анализа собственных и литературных данных организации глубокой зоны ВД можно предполагать, что полимодальное представительство на этом уровне организовано по принципу компарментализации, что, в свою очередь может обеспечить селективный доступ сенсорной информации к эфферентным нейронам и обеспечить протекание процессов как мультисенсорной дивергенции, конвергенции, так и сенсомоторной интеграции.

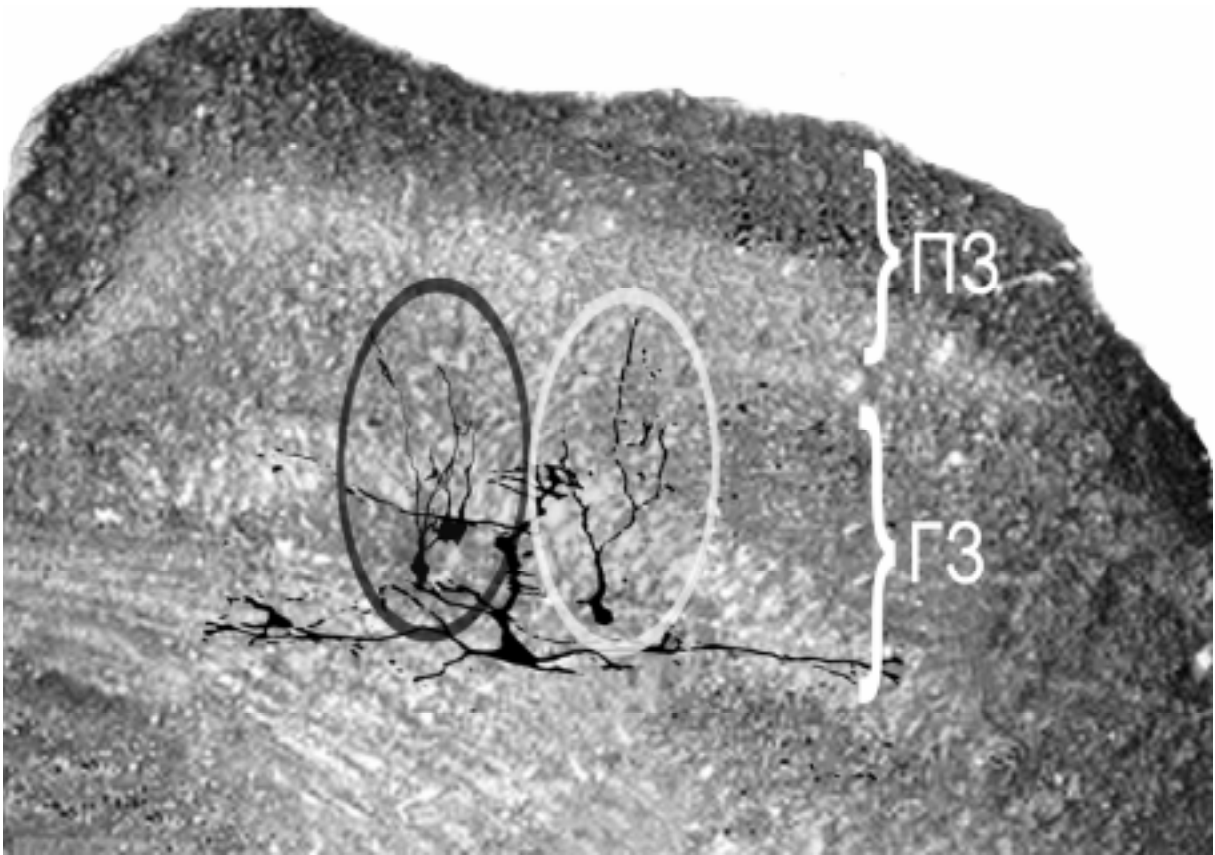


Рис. 24. Гипотетическая схема анатомического субстрата организации полимодального представительства на уровне глубокой зоны верхнего двухолмия среднего мозга.

ПЗ – поверхностная зона ВД; ГЗ – глубокая зона ВД. Овалами обозначены области возможного окончания афферентов разной модальности.

Заключение.

Обобщение и систематизация фактов, полученных при исследовании структурных показателей усложнения модульной организации неокортекса в сравнительно-анатомическом ряду млекопитающих, закономерностей сенсорного представительства в интегративных структурах головного мозга, взаимного соответствия нейронных и гистохимически гетерогенных комплексов в ламинарных и ядерных центрах мозга позволили выявить стабильные, поддающиеся морфологической идентификации, нейронные объединения, произвольно включающиеся под воздействием вне- и внутрискантурных модулеобразующих факторов в состав динамичных, функционально пластичных модулей, которые могут рассматриваться в качестве адекватного субстрата для реализации процессов межсенсорной интеграции и сенсомоторной координации.

Морфологически стабильной и универсальной основой модулей коры являются вертикальные миниколонки, включающие в свой состав нейроны разных слоев. Результаты многочисленных исследований убедительно демонстрируют, что в процессе фило- и онтогенеза млекопитающих существенная роль в совершенствовании и функциональной специализации коры принадлежит пространственно упорядоченным объединениям нейронов на основе миниколонок. При этом особого внимания заслуживают объективные критерии данного признака. С помощью методов компьютерной морфометрии мозга удалось количественно оценить значения показателя вертикальной упорядоченности нейронных объединений коры у животных разных эволюционных групп. В восходящем сравнительно-анатомическом ряду млекопитающих от насекомоядных к приматам величина коэффициента вертикальной упорядоченности нейронов коры Org закономерно увеличивается: от 0,6 в теменной коре мозга куторы до 1,81 у обезьяны.

Существенным элементом миниколонок являются пирамидные нейроны, объединенные вертикальным пучком апикальных дендритов. Эффективные процессы межнейронного взаимодействия в таких пучках, их универсальность для различных областей коры всех млекопитающих делают вертикальные пучки той важной составляющей миниколонок, структурные характеристики которой обуславливают функцию модулей. Результаты исследования особенностей объединения пирамид вертикальным пучком дендритов у животных разных систематических групп позволили классифицировать миниколонки по трем категориям, в зависимости от генеза и структурных параметров нейронов в их составе. К первой категории отнесены миниколонки теменной коры мозга куторы, летучей мыши, домово́й мыши и белой крысы, в которых пучки апикальных дендритов формируются пирамидными нейронами

слоев VI-II, разного генеза: нейроны слоя VI принадлежат нижнему этажу коры и происходят из более ранней закладки, филогенетически объединяющей архи- и неокортекс, нейроны слоев V-II являются принадлежностью только неокортекса и в онтогенезе дифференцируются позднее (Филимонов, 1949; Белова, 1980; Максимова, 1985; Marin-Padilla, 1972; Super et al., 1998; Rakic, 2006). Тем не менее при сходной структуре миниколонок, значение коэффициента Org в ряду кутора – летучая мышь – домовая мышь – крыса возрастают, что свидетельствует о большей плотности миниколонок в коре мозга крысы по сравнению с куторой и летучей мышью.

Ко второй категории отнесены миниколонки коры мозга нутрии, тюленя, кошки, собаки, обезьяны, в которых пучком апикальных дендритов объединены пирамиды только V-II слоев, т.е. клетки сходные по генезу. У этой группы животных, судя по возрастанию значений коэффициента Org, также наблюдается увеличение плотности миниколонок в коре мозга от нутрии к обезьяне.

Третья категория пирамидных колонок выделена в коре китообразных, где апикальные дендриты пирамид V-III слоев образуют очень короткий пучок, после бифуркации их ветви формируют пучки второго порядка, к которым присоединяются апикальные дендриты пирамид слоя II. Значения коэффициента Org в коре этих животных очень низкое.

Для пирамидных нейронов слоя III теменной области коры мозга куторы, летучей мыши, домовой мыши, крысы, нутрии, тюленя, кошки, обезьяны, дельфина определен такой морфометрический показатель, как коэффициент пирамидизации. При сопоставлении коры мозга перечисленных животных анализируемый вид клеток, представлен многообразием переходных форм от условно пирамидной до типично пирамидной. Известно, что «типичность» формы пирамидных нейронов является одним из показателей уровня эволюционного развития мозга, что отображено в переменном значении коэффициента пирамидизации P_u : 0,2 у куторы и летучей мыши; 0,4 у домовой мыши и крысы; 0,5 у нутрии; 0,8 у кошки и тюленя; 1 у дельфина и обезьяны.

При сравнении коэффициента вертикальной упорядоченности Org и коэффициента пирамидизации P_u в теменной коре мозга животных разных систематических групп установлена их положительная корреляция. Исключением является неокортекс дельфина, в котором при типичной форме тела пирамид, значение коэффициента Org очень низкое. Эти данные подтверждают результаты ранее проведенных исследований, указывающих на особый тип коры мозга китообразных, в котором сочетаются признаки высокой и низкой организации.

В дискуссии об эволюции коры миниколонки и модули рассматриваются как ключевые структуры. Согласно одной из теорий корковая экспансия у млекопитающих связана с более длительной фазой пролиферации, в результате чего достигается увеличение числа клеток-прародителей во время закладки формаций новой коры и числа миниколонок. Как подтверждение рассматриваются данные о том, что при сходстве строения и размеров миниколонок (от 50 до 300 мкм в поперечнике) у разных животных и в функционально различающихся областях коры, площадь коры в сравнительно-анатомическом ряду млекопитающих различается в 1000 раз. Другие исследователи придерживаются мнения о том, что в ходе эволюции происходила модификация миниколонок и их объединение в функционально пластичные, более обширные и сложные единицы. В результате возникли специфичные для конкретного вида животных и определенной функциональной области коры модули, детерминированные генетически. По мнению Глезера с соавторами (1988, 1998) у современных млекопитающих по градации модулей можно выделить три типа неокортекса: прогрессивно-консервативный, характерный для мозга хищных, ластоногих, парно- и непарнокопытных, прогрессивный, выделяемый у приматов, и консервативно-прогрессивный – в мозге китообразных. Эти данные позволяют рассматривать миниколонки первой категории как структурную единицу коры консервативного типа, второй – прогрессивно-консервативного и прогрессивного, третьей, принадлежащей китообразным, – консервативно-прогрессивного.

В заключении можно констатировать, что вопреки распространенному мнению организация миниколонок неокортекса у животных, принадлежащих разным систематическим группам, различается.

Вопрос о том, каким образом миниколонки определяют свойства функциональных модулей, был решен путем анализа их взаимного соответствия. Односторонняя сенсорная депривация служит классической моделью для изучения экспериментально-зависимых перестроек в сенсорных областях коры головного мозга. Учитывая, что теменная ассоциативная кора является сложнейшим аппаратом мультисенсорной интеграции с максимально выраженной чувствительностью к информации о биологически значимых стимулах, мы применили эту модель для изучения ее реорганизации у животных с разными «ведущими» анализаторами. Известно, что динамичные модули нервных клеток могут формироваться вследствие концентрации однородных функционально и/или медиаторно синапсов в ограниченном объеме нервной ткани, экспериментальные активирующие или депривирующие воздействия могут выделить такую самоорганизующуюся систему из всей массы нейронов, а ее визуализация возможна

методами функционально-метаболического маркирования. В результате изменения сенсорного притока в ЦНС, вызванного экспериментальной депривацией, в коре выделены гистохимические модули, локализация и размеры которых отражают представительство соответствующих рецепторов. Гистохимическим методом выявления реактивности цитохромоксидазы (ЦО) в теменной ассоциативной коре мозга кошки после односторонней энуклеации глаза, крысы после односторонней сенсорной деафферентации вибрисс, летучей мыши после одностороннего разрушения улитки внутреннего уха показано, что во всех случаях на уровне слоев III-IV появляются закономерно чередующиеся области ЦО-гетерогенной реактивности. Визуальные наблюдения подтверждены данными компьютерной денситометрии и графиками оптической плотности. Диаметр ЦО-гетерогенных областей у всех исследованных животных сходен с размером ветвления одного таламо-кортикального волокна и составляет в коре мозга кошки 700-800 мкм, крысы – 300-350 мкм, летучей мыши – 150-180 мкм. При исследовании теменной ассоциативной коры мозга крысы, проведенном после односторонней энуклеации глаза и одностороннего разрушения улитки внутреннего уха не установлено изменений ЦО-реактивности.

Таким образом, результаты гистохимического исследования теменной коры мозга кошки после энуклеации глаза, летучей мыши после разрушения улитки внутреннего уха, крысы после сенсорной деафферентации вибрисс, вероятно, можно рассматривать как свидетельство того, что в зависимости от экологической специализации животных, информация о «текущем сенсорном фоне» в теменную ассоциативную кору поступает преимущественно по системе «ведущего» анализатора. Такой анализатор имеет в теменной ассоциативной коре наиболее дифференцированное представительство, о чём свидетельствует отсутствие гистохимической реакции коры крыс на слуховую и зрительную депривации.

После выделения гистохимических модулей проводился анализ взаимного соответствия гетерогенных областей ЦО-реактивности миниколонкам, идентифицируемым по вертикальным пучкам апикальных дендритов пирамид, и компьютерная морфометрическая оценка их закономерного расположения. В результате определения плотности расположения миниколонок на площади слоя III коры, равной ЦО-гетерогенным модулям, получены следующие данные: у кошки 200 миниколонок, у крысы 60, у летучей мыши 15. Увеличение количества миниколонок в составе одного модуля исследованных животных дает основание предполагать, что этот факт указывает на изменение структурных предпосылок конвергенции экстра- и интракортикальных

аксонных систем к каждой миниколонке, т.е. является показателем возрастания пластичности коры.

Сходный тип пространственной упорядоченности стабильных нейронных объединений, но менее сложный и разнообразный, сотовидные комплексы, характеризует еще один ламинарный центр мозга – верхнее двухолмие. С учетом выраженной полисенсорной афферентации этой структуры функциональные модули были идентифицированы в ней гистохимически после сенсорной депривации.

В ВД мозга крысы после полного одностороннего разрушения улитки происходит изменение распределения ЦО-реактивности вдоль слоёв глубокой зоны ВД, по сравнению с контрольными животными: билатерально, в медиолатеральном направлении отмечены чередующиеся «колонок» более и менее интенсивной окраски. Ширина высоко ЦО-реактивных «колонок» в среднем составляла 150–200 мкм, а низко-реактивных промежутков – 100–150 мкм. Графики оптической плотности подтвердили такое закономерное чередование «колонок» гетерогенной ЦО-реактивности. Судя по сходным значениям параметров нейронным субстратом таких гистохимических модулей являются сотовидные комплексы нейронов ВД, которые были реконструированы по непрерывной серии срезов. Глубокая зона ВД состоит из семи-восьми слоев таких комплексов, мелкие нейроны образуют стенки, а крупные лежат в центре или местах контакта соседних «сот». Благодаря такой организации в глубокой зоне ВД могут создаваться морфологические предпосылки для параллельной обработки поступающей полимодальной информации раздельно, структурно изолированными группами нейронов - «сотами». Причем на основе изложенных выше данных о смещении сотовидных комплексов друг относительно друга можно предположить, что они составляет основу карт зрительного, слухового пространства и схемы тела. Морфологические особенности и локализация крупных клеток глубокой зоны, а также имеющиеся в литературе сведения по классификации нейронов ВД, позволяют отнести их к эфферентным. Наши данные демонстрируют сходное соотношение морфологически различающихся типов клеток с тем, что показано в электрофизиологических исследованиях Паттона (2002) о соотношении би- и тримодальных нейронов к унимодальным. Отношение числа крупных нейронов, предположительно эфферентных, полимодальных, к числу средних и мелких нейронов, которые образуют стенки «сот» и, вероятно, являются мономодальными, составляет 1:9.

Подводя итог результатам исследования ВД, можно заключить, что упорядоченная структура нейронных комплексов, вероятно, создает субстрат как для билатерального, так и/или полимодального представительства, по принципу компартиментализации, что, в свою очередь, может обеспечить селективный доступ информации к эфферентным нейронам.

Таким образом, в результате комплексного нейростологического, гистохимического с использованием компьютерной морфометрии исследования ламинарных структур мозга – коры и верхнего двухолмия, получены данные, указывающие на возможность формирования на базе нейронных миниобъединений, более сложных модулей, обеспечивающих функциональную пластичность этих центров и принципиально сходный тип мультисенсорного представительства по принципу компартиментализации. В плане обсуждения общих механизмов обработки информации в таких модулях очевидно, что здесь, как мультисенсорная дивергенция и конвергенция, так и сенсомоторная интеграция базируются на динамичных отношениях в большей степени, чем на структурных особенностях отдельных клеточных элементов.

Сведения о характеристике миниобъединений в подкорковых ядерных центрах, указывают на то, что их организация, особенности ориентации в пространстве структуры определяются морфологическими характеристиками нейронов и топографией доминирующих афферентных систем. Пространственная упорядоченность нейронных слоев, состоящих из пучковидных нейронов, лежит в основе кохлеотопической организации МКТ. В свою очередь геникуло-кортикальные проекции характеризуются тонотопической упорядоченностью, при которой дискретные пространственно упорядоченные группы клеток, образующие моночастотный слой МКТ, проецируются в локальную область слуховой коры, обеспечивая ее тонотопическую организацию.

Таким образом, таламо-кортикальные проекции играют роль одного из важнейших экстракортикальных факторов дифференцировки модулей неокортекса, а кроме того, в зависимости от локализации и функциональной специализации реципиентного локуса коры, формируются объединения таламо-кортикальных нейронов, определенным образом ориентированных в границах соответствующего ядра таламуса.

С учетом этого предположения проведено исследование таламо-кортикальных отношений в мозге летучей мыши по результатам мечения инициальных таламических нейронов ретроградным трэйсером пероксидазой хрена (ПХ). Оказалось, что в коре конечного мозга рукокрылых, несмотря на ее слабые citoархитектонические различия, по характеру таламо-кортикальных отношений, возможно локализовать основные сенсорные (зрительную, слуховую), недифференцированную сенсомоторную и теменную ассоциативную области. Однако топическая упорядоченность таламо-кортикальных связей отмечена только для слуховых проекций. При очевидной топической организации слуховых геникуло-кортикальных отношений инициальные нейроны МКТ принадлежат нескольким изочастотным слоям. Однако больше всего нейронов метится в слоях, сходных по частотной специализации реципиентной области коры. Об этом

свидетельствует клиновидная форма ПХ-позитивных модулей, которая определяется постепенно убывающим количеством нейронов в миниобъединениях (цепочках), формирующих модуль.

Сходным с МКТ образом организовано центральное ядро нижнего двуххолмия среднего мозга. Принципальные (с дисковидными дендритными полями) нейроны и миелинизированные волокна, регулярно чередуясь, формируют концентрические слои, экстраструктурная афферентация объединяет слои в частотные слуховые каналы. Для центрального ядра НД помимо кохлеотопической организации известен иной, нуклеотопический (модульный) принцип организации, при котором происходит функциональное вычленение фрагментов слоев, входящих в один или несколько изочастотных каналов. Такая область в НД летучей мыши, идентифицированная по признаку высокой гистохимической реактивности, включает в свой состав латеральные участки нескольких изочастотных контуров, что подтверждается электрофизиологически. В соответствии с данными, имеющимися в литературе, логично предположить, что модулеобразующим фактором здесь является высокая плотность ГАМК-эргичных терминалей. Таким образом, в НД имеются предпосылки формирования двух типов модулей – кохлео- и нуклеотопических, структурно стабильной основой которых служат одни и те же миниобъединения нейронов – слои, которые по-разному включаются в состав модулей, определяя их функциональные характеристики.

Этот же принцип, как показано раньше, справедлив для медиального коленчатого тела, где в принципиальном ядре, которому присуща кохлеотопия, на основе структурно-стабильных слоев формируются модули проекционных нейронов, форма и расположение которых зависят от организации реципрокных таламо-кортико-таламических отношений.

Таким образом, на основании совокупности данных, полученных при исследовании структурных показателей усложнения модульной организации неокортекса в восходящем сравнительно-анатомическом ряду млекопитающих, закономерностей сенсорного представительства в интегративных структурах головного мозга, взаимного соответствия нейронных и гистохимически гетерогенных комплексов в ламинарных и ядерных центрах мозга, удаётся выявить стабильные, поддающиеся морфологической идентификации, нейронные объединения, включающиеся под воздействием вне- и внутрисклеточных модулеобразующих факторов в состав динамичных, функционально пластичных модулей, которые могут рассматриваться в качестве адекватного субстрата для реализации процессов межсенсорной интеграции и сенсомоторной координации.

В заключение необходимо отметить, что в представители физиологической научной школы Санкт-Петербургского университета традиционно придерживаются

одного из главных межсистемных принципов работы мозга, открытого А. А. Ухтомским (1950) – принципа доминанты. В соответствии с этим принципом доминирующая констелляция как функционально подвижный динамический орган включает в себя разные рабочие группировки сообразно текущим потребностям организма. При этом жесткость организации отдельных компонентов сочетается с высокой динамичностью структуры. Результаты данного исследования вносят вклад в изучение организации системной деятельности мозга, демонстрируя общий принцип формирования функционально пластичных модулей на базе произвольно включаемых в его состав структурно стабильных нейронных объединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианов О.С. О принципах организации интегративной деятельности мозга. М.: «Медицина», 1976, 277с.
2. Адрианов О.С. Организованный мозг.//Успехи физиол.наук.1995, т.45, №2, с.23-45.
3. Адрианов О.С. О принципах структурно-функциональной организации мозга. Избранные научные труды. М.: 1999, 250 с.
4. Адрианов О.С., Меринг Т.А. О морфологических особенностях большого мозга собаки.//Журн. высш. нервн. деят.1959, №9, с471-480.
5. Айрапетьянц Э.Ш., Константинов А.И. Эхолокация в природе. Л.: «Наука», 1970, 375 с.
6. Александров А.А. Афферентное торможение и функциональные свойства нейронов проекционной зоны вибрисс соматосенсорной коры кошки.//Российский физиол.журн. им. И.М.Сеченова.,1999,т.85, с.781-787.
7. Альтман Я.А. Пространственный слух. В кн. «Слуховая система». Л.: «Наука», 1990, с.366-448.
8. Андреева Н.Г., Краснощекова Е.И. Морфо-функциональная характеристика латеральной области центрального ядра заднего двухолмия мозга остроухой ночницы.// Журн. эвол. биох. и физиол., 1999,т.35,с. 311-317.
9. Антонова А.М. Нейроархитектоника и межнейронные связи как основа соматосенсорной организации мозга человека.// Архив анат.,гистол.,эмбриол.,1981,т.82,№10,с.18-27.
10. Антонова А.М. Структурные основы функциональной архитектоники неокортекса человека и животных.//Труды Ин-та мозга «Механизмы структурной, функциональной и нейрохимической пластичности мозга», М.: 1983, в.12, с.8-12.
11. Бабминдра В.П. Несинаптические межнейронные контакты в коре головного мозга.//Архив анат.,гистол.,эмбриол.,1983,т.78,№10,с.6-16.
12. Бабминдра В.П., Агаджанова Т.А. Межнейронные отношения в вертикальных пучках дендритов двигательной области коры мозга кошки.//ДАН СССР,1973, т.211,с.1242-1244.
13. Бабминдра В.П., Брагина Т.А., Структурные основы межнейронной интеграции.//1982, Л.: «Наука», 250 с.
14. Бабминдра В.П., Брагина Т.А., Ионов И.П., Нуртдинов Н.Р. Структура и модели нейронных комплексов головного мозга. Л.: Наука, 1988, 96 с.
15. Бабминдра В.П., Новожилова А.П., Брагина Т.А., Крейчман Г.С., Мясникова О.Е., Жилинская Н.Т., Колла Г.В. Структурные основы регуляции чувствительности нейронов. //Морфология, 1998,т.99,№ 6, С.22-27.
16. Батуев А.С. п/р. Эволюция функций теменных долей мозга. Л.: «Наука», 1973, 235 с.
17. Батуев А.С. Кортикальные механизмы интегративной деятельности мозга. Л.: «Наука», 1978, 56 с.
18. Батуев А.С. Высшие интегративные системы мозга. Л.: «Наука», 1981, 253 с.
19. Батуев А.С. Нейрофизиология коры головного мозга. Модульный принцип организации. Л.;Изд-во ЛГУ,1984, 213 с.
20. Батуев А.С. Ассоциативные системы и программирующая функция мозга.//Ассоциативные системы мозга. Л.: «Наука», 1985, с.5-13.
21. Батуев А.С. Принципы организации сенсорных систем.//Физиология сенсорных систем.СПб.:2003, с.36 – 54.
22. Батуев А.С., Бабминдра В.П. Нейронные объединения в коре больших полушарий.//Журн. ВНД., 1977. Т.27, №5, стр.715-722.

23. Батуев А.С., Бабминдра В.П., Колла Г.В. Модули корковых нейронов и их «самосборка»// Журн. ВНД.1991, т.41, №2, с.221-230.
24. Батуев А.С., Демьяненко Г.П., Орлов А.А., Шефер В.И. Нейронные механизмы бодрствующего мозга обезьян. Л., Наука, 1988, 238 с.
25. Батуев А.С., Карамян А.И. Сенсорные проекции в неокортексе ежей.//ДАН СССР., 1973, т.211, с.1475-1478.
26. Батуев А.С., Таиров О.П. Мозг и организация движений. Л.: «Наука», 1978, 140 с.
27. Белехова М.Г. Новое в исследованиях эволюции мозга: гипотеза парцелляции//Ж. эвол. биох. и физиол. 1987, т.23, с. 531-541.
28. Белехова М.Г., Веселкин Н.П. Теленцефализация и принцип перемещения функций в свете современных данных.// Журн.эвол.биох.и физиол. 1985, т. 21, с.531-541.
29. Белехова М.Г., Кенигфест Н.Б., Минакова М.Н., Рио Ж-П., Реперан Ж. Кальций-связывающие протеины в таламусе черепах. Анализ в свете гипотезы о <core-matrix> таламической организации в связи с проблемой гомологии ядер таламуса амниот.//Журн.эвол.биох.и физиол. 2003, т. 39, №6 ,с.505-523.
30. Белехова М.Г., Кенигфест Н.Б., Карамян О.А., Веселкин Н.П. Распределение кальцийсвязывающих протеинов в центральных и периферических отделах слухового центра черепах.// Журн.эвол.биох.и физиол. 2004, т. 40, №4 ,с.450-455.
31. Белова Т.И. Системное созревание структур мозга на ранних стадиях эмбрионального развития млекопитающих. В кн.: Системогенез. М., Медицина, 1980, с. 60-122.
32. Бережная Л.В. Структурная организация первичных модулей медиодорсального ядра таламуса человека.// Фундаментальные и клинические аспекты интегративной деятельности мозга: Материалы Международных чтений. М.: 2003, с. 56-58.
33. Беритов И.С. Структура и функция коры большого мозга. М.: «Наука», 1969, 530 с.
34. Блинков С.М., Глезер И.И. Мозг человека в цифрах и таблицах. Л.: «Медицина», 1964, 470 с.
35. Боголепова И.Н. Показатели структурной организации некоторых корковых формаций в левом и правом полушариях мозга человека.//Журн.невропат.и психиатр.1981, т.81, №7, с.974-977.
36. Боголепова И.Н. Сравнительный онтогенез корковых формаций мозга человека и обезьян. М.: Изд-во Российского ун-та дружбы народов, 2005, 360 с.
37. Боголепова И.Н., Амуңц В.В., Оржеховская Н.С., Малофеева Л.И. Морфологические критерии структурной асимметрии корковых и подкорковых образований мозга человека.// Журн.невропат.и психиатр.1983, т.83, №7, с.971-975.
38. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Улинг Х.Б.М. Структурная асимметрия речедвигательных полей 44 и 45 коры мозга человека в постнатальном онтогенезе.// Бюл.эксп.биол. и мед.,1999, т.128, с.471-475.
39. Богословская Л.С., Солнцева Г.Н. Слуховая система млекопитающих (сравнительно-морфологический очерк). М.: «Наука», 1979, 238 с.
40. Бурикова Н.В. Эфферентные связи слуховой коры головного мозга летучей мыши.//Журн.эвол.биох.и физиол.1971, т.41, с.529-533.
41. Бурикова Н.В. Цитоархитектоника и эфферентные связи некоторых звеньев слухового анализатора летучих мышей. Автореф. канд. дисс. Л.: 1974.
42. Бурикова Н.В. Организация связей слухового анализатора остроухой ночницы.//Рукокрылые. М.: «Наука», 1980, с.32-40.
43. Вартамян И.А. Нижний холм. Сб. «Слуховая система», Л.: «Наука», 1990, с.299-304.

44. Вартанян И.А., Шмигидина Г.Н. Нижнее двухолмие. Сб. «Слуховая система», Л.: «Наука», 1990, с.243-253.
45. Васильева Л.А., Зотова Е.Г. Функциональные основы формирования взаимодействия сенсорных систем в онтогенезе.//Успехи физиол.наук. 1993, т. 24, №1, с.147-156.
46. Воронов В.А., Краснощекова Е.И., Фигурина И.И. Морфо-функциональная организация и корковые проекции медиального коленчатого тела морской свиньи.// Журн.эвол.биох.и физиол., 1985, т.21, с.55-61.
47. Гладкович Н.Г. Развитие дендритов в норме и в условиях деафферентации. В кн. «Нейроонтогенез». М.: Наука, 1985, с. 77 – 126.
48. Демьяненко Г.П. Сравнительная морфологическая характеристика ассоциативных полей коры мозга насекомых и приматов. Автореф. канд. дис., Л., 1977.
49. Демьяненко Г.П. Структура теменной области коры мозга макаки-резус.// Синаптическая организация мозга. Л.: Изд-во ЛГУ, 1980, с.39-45.
50. Звегинцева Е.Г., Леонтович Т.А. Количественный анализ длинноаксонных нейронов слоя II обонятельного бугорка мозга собаки.// Сб. «Структурно-функциональные основы организации мозга». М.: 1978, с.29-32.
51. Зыкин П.А. Структурно-метаболическая организация поля 4 мозга кошки в норме и после односторонней энуклеации глаза.//Морфология, 2003, т.124,№6, с.22-25.
52. Зыкин П.А. Предпосылки структурно-функциональной пластичности модулей сенсо-моторной коры.//Тезисы докладов XX съезда физиологического общества им. И.П. Павлова, 2007, с.241.
53. Карамян А. И. Эволюция конечного мозга позвоночных. Л., «Наука», 1976, 254 с.
54. Каботянский Е.А., Сахаров Д.А. Нейрональные корреляты серотонин-зависимого поведения крылоногого моллюска клиона. //Журн ВНД, 1990, т.40, с.739-753.
55. Кесарев В.С. Экологические особенности структурной организации мозга китообразных. Автореф.докт.дис. М.: 1974.
56. Кесарев В.С., Соколовская Н.Ю. Информационная оценка некоторых морфологических структур коры полушарий большого мозга человека.// Архив анат., гистол., эмбриол. 1976, т.55, №12, с.13-16.
57. Кесарев В.С., Малофеева Л.И., Трыкова О.В. Структурная организация новой коры мозга китообразных.// Архив анат., гистол.,эмбриол. 1977,т.56, №12, с.23-30.
58. Коган А.Б. Функциональная организация нейронных механизмов мозга. Л.: «Медицина», 1979,224 с.
59. Коган А.Б., Чораян О.Г. Вероятностные механизмы нервной деятельности.// Р-н-Д.: Изд-во РГУ, 1980, 175 с.
60. Краснощекова Е.И., Топорова С.Н. Пространственная организация и межнейронные взаимоотношения некоторых областей неокортекса китообразных.// Архив анат., гистол., эмбриол., 1989, т.84, №9, с.19-25.
61. Краснощекова Е.И., Зыкин П.А., Ткаченко Л.А. Нейронная и гистохимическая характеристика пространственно-упорядоченных образований некоторых центров мозга.// Сб. «Нервная система», СПб.: Изд. СПбГУ, 2000, в.36, с. 112-123.
62. Краснощекова Е.И., Ткаченко Л.А. Сравнительное гистохимическое исследование реактивности цитохромоксидазы в верхнем двухолмии крысы в норме и после одностороннего разрушения улитки внутреннего уха.// Журн. эвол. биох. и физиол., 2002, т.38, с.341-347.

63. Кудряшова И.В. Синаптическая пластичность на разных стадиях обучения: зависимость от величины и локализации кальциевого сигнала.//*Нейрохимия*, 2002, т.19, №2, с.85-92.
64. Куликов Г.А. Слух и движение: физиологические основы слуходвигательной координации. Л.: Наука, 1989. 200 с.
65. Куликов Г.А. Кортикальные механизмы сенсомоторной интеграции.//«*Нервная система*», 2000, в.36, с. 123-133.
66. Куликов Г.А. Сенсорное обеспечение организации поведенческих актов. В кн. *Физиология сенсорных систем*. СПб.: «Паритет», 2003, с316-350.
67. Латицкий В.П. Головные ганглии и двигательная активность насекомых. Л.: «Наука», 1990.
68. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М.: «Медицина», 1978, 382 с.
69. Макаров Ф.Н. Морфологическая организация межполушарных связей головного мозга млекопитающих. Автореферат докт.дис.СПб.:2000,66с.
70. Максимова Е.В. Основные этапы дифференцировки нервных клеток. Сб.*Нейроонтогенез*. М.: «Наука», 1985,с.6-76
71. Малофеева Л.И. Структурная организация затылочной области коры мозга некоторых видов дельфинов. Автореф. канд.дис.1984.
72. Масс А.М., Супин А.Я. Функциональная организация верхнего двухолмия мозга млекопитающих. М.: «Наука», 1985, 224с.
73. Маунткасл В.Б., Эдельман Дж. Разумный мозг. М.: «Мир», 1981, 54с.
74. Меркульева Н.С., Макаров Ф.Н., Краснощекова Е.И., Шелепин Ю.Е. Изменение паттерна метаболической активности нейронов стриарной коры кошек, выращенных в условиях мелькающего освещения.// *Рос. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, 2003, т.89, с.1310 – 1313.
75. Никитенко М.Ф. Эволюция и мозг. Минск. 1969, 340 с.
76. Ноздрачев А.Д. Два взгляда на метасимпатическую нервную систему.//*Физиол. журн. им.И.М.Сеченова*. 1992, т. 78, №9, с.21-38.
77. Ноздрачев А.Д., Буколова Р.П. Симпатический ганглий – периферический нервный центр.//*Успехи физиологических наук*.1993, т.24,№1, с.89-98.
78. Ноздрачев А.Д., Фатеев М.М. Звездчатый ганглий. СПб.: «Наука», 2002, 239 с.
79. Обухов Д.К. Эволюционная морфология конечного мозга позвоночных. Автореф. докт. дисс. СПб: 2000.
80. Отеллин В.А. Межклеточное пространство и несинаптические межнейронные связи головного мозга млекопитающих. // *Архив анат., гистол., эмбриол.* 1987, №9, с. 43-51.
81. Отеллин В.А., Саульская Н.Б. Межклеточная интеграция в центральной нервной системе.//*Рос.физиол.журн.им.И.М.Сеченова*. 2000,т.86, с.422-427.
82. Пирогов А.А. Гетеросенсорное взаимодействие на нейронах неокортекса ежа.//*Журн.эвол.биох. и физиол.* 1977, т.13, с.494-450.
83. Подвигин Н.Ф. Обработка сигналов в промежуточном и среднем мозге.//Сб. «*Физиология зрения*», М.: «Наука»,1992, с.162-242.
84. Поляков Г.И. О соотношении основных типов нейронов в коре мозга человека.//*Журнал ВНД*. 1956, №6, стр.469-478.
85. Поляков Г.И. О принципах нейронной организации мозга.//М.: Изд-во МГУ, 1965, 167 с.
86. Полякова А.Г. Функциональная организация ассоциативной коры головного мозга. М.,: Наука, 1977, 166 с.
87. Сахаров Д.А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение.// *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, 1990, т. 26, с. 733-741.

88. Светухина В.М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов (белая крыса). // *Архив.анат., гистол., эмбриол.* 1962, т.13, №1, с.31-36.
89. Сентаготаи Я., Арбиб М. Концептуальные модели нервной системы. М.: «Мир». 1976, 198 с.
90. Серков Ф.Н. Электрофизиология высших отделов слуховой системы. Киев: «Наукова думка», 1977, 216 с.
91. Сологуб Н.Я., Номоконова Л.М. Структурно-функциональная организация таламопариетальной системы крыс. Сб. Ассоциативные системы мозга. Л.: «Наука», 1985, с.54-56.
92. Соколов В.Е., Ладыгина Т.Ф., Супин А.Я. Локализация сенсорных зон в коре головного мозга дельфина. // *ДАН СССР* 1972, т.490, №2, с.490-493.
93. Сторожук В.М. Функциональная организация нейронов соматической коры. Киев: «Наукова Думка», 1974, 243 с.
94. Толкунов Б.Ф. Конвергенция сигналов и реорганизаций нейронной активности в модели нейронной сети и неостриатуме мозга обезьяны. // *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, 2003, т. 39, с. 624-631.
95. Топорова С.Н. Изучение центральной нервной системы с помощью гистохимического выявления цитохромоксидазы. // *Тр. об-ва естествоисп. «Морфогенез и реактивные перестройки нервной системы», п/р О.С.Сотникова*, 1996, т.76, в.5, с.157-166.
96. Топорова С.Н., Макаров Ф.Н., Краснощекова Е.И., Цветков Е.А. Распределение цитохромоксидазы в верхних холмиках крыши среднего мозга кошки в норме и после односторонней энуклеации (гистохимическое исследование). // *Морфология*, 1997, N2, стр. 39-44.
97. Ткаченко Л.А. Гистохимическое исследование пространственно упорядоченного представительства слуховой и зрительной систем в верхнем двухолмии крысы. // *Проблемы нейрокибернетики.* – Ростов-на-Дону, 2002, т.2, с.263-265.
98. Ткаченко Л.А., Самарина А.С. Гистохимическое и иммуногистохимическое исследование упорядоченного представительства вибриссного аппарата в глубокой зоне верхнего двухолмия крысы. // *Работы молодых исследователей Санкт-Петербургского государственного университета в области физиологии, биохимии и биофизики: Сб. статей / Под ред. И.Е. Кануникова.* СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2005. («Нервная система», вып. 39). С. 48-58.
99. Ухтомский А.А. Доминанта как рабочий принцип нервных центров. *Собрание сочинений.* Т.1.Л.: «Изд-во ЛГУ», 1950, с.163-173.
100. Фёдорова К.П. Система мадиального продольного пучка кошки // *Сенсорные системы.* Т. 9, № 4. 1995. С. 133-164.
101. Филимонов И.Н. Сравнительная анатомия коры большого мозга млекопитающих. М.: Изд-во АН СССР, 1949, 262 с.
102. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. М.: «Мир», 1990, 237с.
103. Цехмистренко Т.А. Структурные преобразования коры большого мозга человека в постнатальном онтогенезе. // В сб. «Структурно-функциональная организация развивающегося мозга» Л.: «Наука», 1990, с.8-44
104. Черенкова Л.В. Кортикальные механизмы сенсомоторной координации. Автореф. докт. дис., СПб.: 2001.
105. Чиженкова Р.А. Структурно-функциональная организация сенсомоторной коры. М. Изд-во «Наука», 1986, 240 с.
106. Чистопольский И. А., Сахаров Д. А. Несинаптическая интеграция клеточных тел нейронов в ЦНС улитки. // *Рос. физиол. журн.* 2001, т.87, №11, с. 1540-1547.
107. Чораян О.Г. Нейронный ансамбль (идея, эксперимент, теория). Р-н-Д.: Изд-

во РГУ, 1990, 87 с/

108. Шевченко Ю.Г. Эволюция коры мозга приматов и человека. М. Изд-во. МГУ, 1971, 463 с.
109. Шеррингтон Ч. Физиологическое место и доминирующее положение головного мозга.// В кн.: Интегративная деятельность нервной системы. Л., «Наука», 1968, с. 291-332.
110. Шихгасанова И.Ш. Динамика формирования ассоциативных систем мозга кошки. Автореф. канд. дисс., Л.:1982.
111. Школьник-Яррос Е.Г. Нейроны и межнейронные связи. Зрительный анализатор. Л.: «Медицина», 1965, 227 с.
112. Abbadie C., Skinner K., Mitrovic I., Basbaum A.I. Neurons in the dorsal column white matter of the spinal cord: Complex neuropil in an unexpected location.// PNAS, 1999, v. 96, p. 260-265.
113. Aboitiz F, Morales D, Montiel J. The evolutionary origin of the mammalian isocortex: towards an integrated developmental and functional approach.// Behav. Brain. Sci. 2003, v. 26, N5, p. 552-585.
114. Adams J.C., Mugnaini E. Dorsal nucleus of the lateral lemniscus: a nucleus of GABAergic projection neurons.// Brain Res. Bull., 1984, v.13, p.585-590.
115. Aitkin L.M., Webster W.R. Medial geniculate body of the cat: organization and responses to tonal stimuli of neurons in ventral division.// J. Neurophysiol.,1972,v. 35, p.365-380.
116. Ahissar E. Kleinfeld, D. Closed-loop neuronal computations: focus on vibrissa somatosensation in rat.// Cereb. Cortex, 2003, v.13, p.53-62.
117. Aitkin L. M. The Auditory Cortex: Structural and Functional Bases of Auditory Perception. London: «Chapman and Hall», 1990. 780p.
118. Aitkin L.M., Webster W.R. Medial geniculate body of the cat: organization and responses to tonal stimuli of neurons in ventral division.// J. Neurophysiol.,1972,v. 35, p.365-380.
119. Amunts K., Schmidt-Passos F., Schleicher A., Zilles K. Postnatal development of interhemispheric asymmetry in the cytoarchitecture of human area 4.// Anat Embryol (Berl.), 1997, v.196, №5,393-402.
120. Andersen, R. A., Knight, P. L., Merzenich, M. M. The thalamocortical and corticothalamic connections of AI, All, and the anterior auditory field (AAF) in the cat: Evidence for two largely segregated systems of connections.// J. Comp. Neurol. 1980, v.194, p. 663-701.
121. Arai, R., Kani, K., Jakobovitz, D. M. Immunohistochemical localization of calretinin in the rat lateral geniculate nucleus and its retinogeniculate projection.// Brain Res. 1992, v.596, p. 215-222.
122. Asanuma, H., Functional role of sensory inputs to the motor cortex.// Progr. Neurobiol., 1981, v.16, p.241-250.
123. Avendano, C., Rausell, E., Reinoso-Suarez, F. Thalamic projections to areas 5a and 5b of the parietal cortex in the cat.// J. Neurosci., 1985, v.5,N6, p.1446-1470.
124. Bai W.Z., Ishida M., Arimatsu Y. Chemically defined feedback connections from infragranular layers of sensory association cortices in the rat. // Neuroscience, 2004,v.123,N1,p.257-267.
125. Benuskova L, Diamond ME, Ebner FF (1994) Dynamic synaptic modification threshold: computational model of experience-dependent plasticity in adult rat barrel cortex. // PNAS,1994, v.91,p.4791– 4795.
126. Benuskova L., Ebner F. F., Diamond M. E., Armstrong-Jamesk, M. Computational study of experience-dependent plasticity in adult rat cortical barrel-column.// Comput. Neural Syst., 1999, v.10, p.303–323.

127. Bellion, A., Wassef, M., Metin C. *Early Differences in Axonal Outgrowth, Cell Migration and GABAergic Differentiation Properties between the Dorsal and Lateral Cortex.*// *Cerebral Cortex*, 2003, v. 13, p.148-159.
128. Ben Hamed S., Duhamel J.-R., Bremmer F., Graf W. *Representation of the visual field in the lateral intraparietal area of macaque monkeys: a quantitative receptive field analysis.*// *Exp. Brain Res.*, 2001, v.140, p.127-144.
129. Berg R. W., Kleinfeld D. *Rhythmic whisking by rat: retraction as well as protraction of the vibrissae is under active muscular control.*// *J. Neurophysiol.*, 2003, v.89, p.104-117.
130. Berkley, K. J. *Spatial relationships between the terminations of somatic sensory and motor pathways in the rostral brainstem of cats and monkeys. I. Ascending somatic sensory inputs to lateral diencephalon.*// *J. Comp. Neurol.*, 1980, v. 193, p. 283-317.
131. Bolz J., Uziel D., Muhlfriedel S., Gullmar A., Peuckert C., Zarbalis K., Wurst W., Torii M., Levitt P. *Multiple roles of ephrins during the formation of thalamocortical projections: maps and more.*// *J. Neurobiol.*, 2004, v.59,N1,p.82-94.
132. Boma M., Fubara J., Casseday H., Covey E., Schwartz-Bloom R.,. *Distribution of GABAa, GABA_b and glycine receptors in the central auditory system of the big brown bat.*// *J. Comp. Neurol.*, 1996, v.369, p.83-92.
133. Brandner, S., Redies, H. *The projection of the medial geniculate body to field AI: organization in the isofrequency dimension.*// *J. Neurosci.*, 1990, v.10, p. 50-61.
134. Brotchie, P. R., Andersen, R.A., Snyder, L. H, Goodman, S. J. *Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli.*// *Nature*, 1995, v.375, p. 232-235.
135. Brugge, J. F., Reale, R. A. *Auditory cortex. In: Cerebral cortex. 1985, v.3: Association and auditory cortices (Peters A., Jones E.G., eds), pp. 229-271. NY: Plenum Press.*
136. Bureau I., Shepherd G.M., Svoboda K. *Precise development of functional and anatomical columns in the neocortex.*// *Neuron*, 2004, v.42,N5,p.789-801.
137. Buxhoeveden, D. P., Casanova, M. F. *The minicolumn hypothesis in neuroscience.*// *Brain*, 20026, v.125, p.935-951.
138. Buxhoeveden D.P., Casanova M.F. *The minicolumn and evolution of the brain.* *Brain Behav Evol.*, 2002a, v.60,N3, p.125-151
139. Buza P., Eysel U.T., Adorjan P., Kisvarday Z. F. *Axonal topography of cortical basket cells in relation to orientation, direction, and ocular dominance maps.*// *J. Comp. Neurol.*, 2001, v. 437, 259-285.
140. Cadusseau, J., Roger, M. *Afferent projections to superior colliculus in the rat, with special attention to the deep layers.*// *J.Hirnforsch.*, 1985, v.26, p.667-681.
141. Cai, D., DeAngelis, G. C., Freeman, R. D. *Spatiotemporal receptive field organization in the lateral geniculate nucleus of cats and kittens.*// *J. Neurophysiol.*, 1997, v.78, p.1045-1061.
142. Calford M.B., Aitkin L.M., Kenyon C.E., Webster W.R. *Sources of ascending input and organization of single unit properties of the MGB in the cat.*//*Austral. Physiol., Pharmacol., Soc.*,1980, v.11, p.199-206.
143. Carl C. H., Petersen C., Brecht M., Hahn T. *Synaptic Changes in Layer 2/3 Underlying Map Plasticity of Developing Barrel Cortex.*// *Science*,2004, v.304,p.739-751.
144. Castro-Alamancos, M. A., Connors, B. W. *Thalamocortical synapses.*// *Prog Neurobiol.*, 1997, v.51, p.581-606.
145. Catania K.C., Lyon D.C., Mock O.B., Kaas J.H. *Cortical organization in shrews: evidence from five species.*// *J. Comp. Neurol.*, 1999, v.410,N1,p.55-72.
146. Celio M.R. *Calbindin D-28k and parvalbumin in the rat nervous system.*// *Neuroscience*,1990, v.35, p.375-475.

147. Chernock, M. L., Larue, D. T., Winer, J. A. A periodic network of neurochemical modules in the inferior colliculus.// *Hearing Res.*, 2004, v.188, p.12-20.
148. Chevalier G., Mana S. Honeycomb-like structure of the intermediate layers of the rat superior colliculus, with additional observations in several other mammals: AChE patterning.// *J. Comp. Neurol.*, 2000, v.419, p.137-153.
149. Clopton, B. M., Winfield, J. A. Tonotopic organization of the inferior colliculus of the rat. // *Brain Res.*, 1973, v.56, p.355-358.
150. Conde, F., Lund, J. S., Jacobowitz, D. M., Baimbridge, K. G., Lewis, D. A. Local circuit neurons immunoreactive for calretinin, calbindin D-28k or parvalbumin in monkey prefrontal cortex: distribution and morphology.// *J.Comp. Neurol.*, 1998, v. 394, p. 95–116.
151. Cork, R.J., Baber, S.Z., Mize, R.R. Calbindin D 28-k – and parvalbumin – immunoreactive neurons form complementary sublaminae in the rat superior colliculus.// *J. Comp. Neurol.*, 1998, v. 394, p. 205-217.
152. Covenas, R., De Leon, M., Alonso, J. R., Arevalo, R., Lara, J., Aijon, J. Distribution of parvalbumin-immunoreactivity in the rat thalamus using a monoclonal antibody.// *Arch. Ital. Boil.*, 1995, v.133, p.263-272.
153. Covenas R., De Leon M., Narvarez J.A. Aguerre J.A., Gonzales-Baron S. Calbindin D 28-k-immunoreactivity in the cat diencephalons: an immunocytochemical study.// *Arch. Ital. Boil.*, 1991, v.129, p.199-210.
154. Crowley, J. C., Katz, L. C. Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input.// *Nat. Neurosci.*, 1999, v.2, p.1125–1130.
155. Dean, P., Redgrave, P., Sahibzaba, N., Tsuji, K. Head and body movements produced by electrical stimulation of superior colliculus in rats: effects of interruption of crossed tectoreticulospinal pathway.// *Neuroscience*, 1986, v.19, p.367-380.
156. DeFelipe J. Types of neurons, synaptic connections and chemical characteristics of cells immunoreactive for calbindin-D28K, parvalbumin and calretinin in the neocortex.// *J. Chem. Neuroanat.*, 1998, v.14, p.1-19.
157. DeFelipe J. Cortical interneurons: from Cajal to 2001.// *Prog. Brain Res.*, 2002, v. 136, p. 215-238.
158. DeFelipe, J., Faricas, I. The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs.// *Prog. Neurobiol.*, 1992, v.39, p.563-607.
159. DeFelipe J., Hendry S.H., Hashikawa T., Molinar M., Jones E.G. A microcolumnar structure of monkey cerebral cortex revealed by immunocytochemical studies of double bouquet cell axons.// *Neuroscience*, 1990, v.23, p.655-673.
160. DeFelipe J., Jones E.G. High resolution light and electron microscopic immunocytochemistry of colocalized GABA and calbindin D-28k in somata and double bouquet cell axons of monkey somatosensory cortex. // *Eur. J. Neurosci.*, 1992, v.4, p. 46-60.
161. Delacour J., Houcine O., Talbi B. “Learned” changes in the responses of the rat barrel field neurons. // *Neuroscience*, 1987, v.30, p.63–71.
162. Del Rio, M. R., DeFelipe, J. Double bouquet cell axons in the human temporal neocortex: relationship to bundles of myelinated axons and colocalization of calretinin and calbindin D-28k immunoreactivities.// *J. Chem. Neuroanat.*, 1997, v.13, p.243–251.
163. Di Chiara, G., Morelli, M., Imperato, A., Porceddu, M. L. A reevaluation of the role of the superior colliculus in turning behaviour.// *Brain. Res.*, 1982, v.237, p.61-77.
164. Dietrich W. D., Ginsberg M. D., Busto R., Smith D. W. Metabolic alterations in rat somatosensory cortex following unilateral vibrissal removal.// *J. Neurosci.*, 1985; v.5, p.874-880.

165. Ding Y., Casagrande V.A. The distribution and morphology of LGN K pathway axons within the layers and CO blobs of owl monkey VI. // *Vis. Neurosci.* 1997. V. 14. N 4. P. 691-704.
166. Donoghue, M. J., Rakic, P. Molecular gradients and compartments in the embryonic primate cerebral cortex.// *Cereb. Cortex*, 1999, v.9, p.586-600.
167. Drager U. C., Hubel D. N. Physiology of visual cells in mouse superior colliculus and correlation with somatosensory and auditory input.// *Nature.*, 1975a, v.253, p.203-204.
168. Drager U.,C., Hubel D. N. Responses to visual stimulation and relationship between visual, auditory and somatosensory input in mouse superior colliculus.// *J.Neurophysiol.*, 1975b, v.38, p.690-713.
169. Druga, R., Syka, J., Rajkowska, G., Projections of auditory cortex onto the inferior colliculus in the rat.// *Physiol. Res.*, 1997, v.46, p.215-222.
170. Duhamel J-R., Colby C. L, Goldberg M. E. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements.// *Science*, 1992, v.225, p.90-92.
171. Ebbesson S. O. The parcellation theory and its relation to interspecific variability in brain organization, evolutionary and ontogenetic development and neuronal plasticity.// *Cell Tis. Res.*, 1980, v.213, p.179-212.
172. Eccles J. C. The modular operation of the cerebral neocortex considered as the material basis of mental events.// *Neuroscience*, 1981,v. 6,p.1839-1856.
173. Edvards S. B., Ginsburgh C. L., Hencel, C. K., Stein, B. E. Sources of subcortical projections to the superior colliculus in the cat.// *J. Comp. Neurol.*, 1979, v.184, p. 309-330.
174. Ehret, G., Fischer, R. Neuronal activity and tonotopy in the auditory system visualized by c-fos gene expression.// *Brain Res.* 1991, v.567, p.350-354.
175. Erickson R.P., Hall W.C., Jane J.A., Snyder M., Diamond I.T. Organization of the posterior dorsal thalamus of the hedgehog.// *J Comp Neurol.*, 1967, v.131, №2, p.103-130.
176. Fairen A., De Felipe J., Regidor J. Nonpyramidal neurons.// *Cerebral cortex*, 1984, v.1, p.201-253.
177. Favorov O.V., Kelly D.G. Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates: I. Development of afferent connections. // *Cereb. Cortex.* 1994. V 4. N 4. P. 408-27.
178. Faye-Lund, H., Osen, K. K. Anatomy of the inferior colliculus in rat.// *Anat. Embryol.*, 1985, v.171, p.1-20.
179. Fitzpatric K.A., Imig T.J. Auditory cortico-cortical connections in the owl monkey.//*J.Comp.Neurol.*,1980,v.192,p.589-610.
180. Fortin M., Asselin M.-C., Gould P.V., Parent A. Calretinin-immunoreactive in the human thalamus.// *Neuroscience*, 1998, v.92, p.537-548.
181. Fournier G.N., Semba K., Rasmusson D.D. Modality- and region-specific acetylcholine release in the rat neocortex.// *Neuroscience*, 2004; v.126, p.257-62.
182. Fox, K., Schlaggar, B. L., Glazewski, S., O'Leary, D. D. Glutamate receptor blockade at cortical synapses disrupts development of thalamocortical and columnar organization in somatosensory cortex.// *PNAS*, 1996, v.93, p.5584-5589.
183. Gabriele, M. L., Henkel, C. K. Changes in development of afferent patterns in the inferior colliculus of the rat following unilateral cochlear ablation.// *Assoc. Res. Otolaryngol. Abstr.*, 2000, v.23,p.180.
184. Gabriele, M. L., Henkel, C. K. Developmental plasticity of afferents to the inferior colliculus in the rat: projection from the dorsal nucleus of the lateral lemniscus.// *Assoc. Res. Otolaryngol. Abstr.*, 1999, v.22,p.220.
185. Gabriele, M. L., Brunso-Bechtold, J. K., Henkel, C. K. Plasticity in the development of afferent patterns in the inferior colliculus of the rat after unilateral cochlear ablation.// *J. Neurosci.*, 2000, v.15, p.6939-6949.

186. Gao, P., Bermejo, R., Whisker, Z. P. Deafferentation and rodent whisking patterns: behavioral evidence for a central pattern generator.// *J. Neurosci.*, 2001, v.21, p.5374-5380.
187. Gao, P., Ploog, B. O., H. P. Zeigler Whisking as a “voluntary” response: operant control of whisking parameters and effects of whisker deafferentation.// *Somatosens. Motor Res.*, 2003, v.20, p.1-14.
188. Gao E., Suga N. Experience-dependent plasticity in the auditory cortex and the inferior colliculus of bats: Role of the corticofugal system.// *PNAS*, 2000, v. 97, p.8081–8086
189. Giolli R.A., Towns L.C. A review of axon collateralization in the mammalian visual system.//*Brain, Behav.,Evol.*, 1980,v.17,p.364-390.
190. Glezer, I. I., Hof, P. R., Morgan, P. J. Comparative analysis of calcium-binding protein-immunoreactive neuronal population in the auditory and visual systems of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) and the macaque (*Macaca fascicularis*).// *J.Chem. Neuroanat.*, 1998, v.15, p.203-237.
191. Glezer, I., Jakobs, M., Morgane, P. Implications of the “initial brain” concept for brain evolution in Cetacea.// *Behav. and Brain scienc.*, 1988, v.11, p.75-116.
192. Goldman P.S., Nauta W.J.H. Columnar distribution of corticocortical fibres in the frontal, association, limbic and motor cortex of the rhesus monkey.//*Brain Res.*,1977,v.122,p.393-404.
193. Gonzalez, H. Perez-Gonzalez B. Sources of GABAergic input to the inferior colliculus of the rat.// *J. Comp. Neurol.*, 1996, v.372, p.309–326.
194. Graf, W., Gerrits, N., Yatim-Dhiba, N., Ugolinam, G., Mapping the oculomotor system: the power of transneuronal labeling with rabies virus.// *Eur. J. Neurosci.*, 2002, v.15, p.1557-1562.
195. Graybiel A.M. The thalamo-cortical projection of the so-called posterior nuclear croup: a study with anterograde degeneration methods in the cat.//*Brain Res.*,1973,v.21,p.229-244.
196. Graybiel, A.M. A Stereometric Pattern of Distribution of Acetylthiocholinesterase in the Deep Layer of the Superior Colliculus.// *Nature*, 1978, v. 272, pp. 539–541.
197. Graybiel A.M., Illing R.B. Enkephalin-positive and acetylcholinesterase-positive patch systems in the superior colliculus have matching distributions but distinct developmental histories // *J. Comp. Neurol.* 1994. V. 340. P. 297-310.
198. Guic-Robles, E., Valdivieso, C., Guajardo, G., Rats can learn a roughness discrimination using only their vibrissal system.// *Behav. Brain Res.*, 1989, v.31, p.285-289.
199. Guire, E. S., Lickey, M. E., Gordon, B., Critical period for the monocular deprivation effect in rats: assessment with sweep visually evoked potentials.// *J. Neurophysiol.*, 1999; v.81, p.121-128.
200. Gupta, A., Wang, Y. Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex.// *Science*, 2000, v.287, p.273-278.
201. Haidarliu S., Ahissar E. Spatial organization of facial vibrissae and cortical barrels in the guinea pig and golden hamster.// *J. Comp.Neurol.*,1997,v.385,p.515–527.
202. Hand, P.J. Plasticity of the rat cortical barrel system.// In: *Changing concepts of the nervous system.*, ed. Morison, A. R., Strick, P. L., N. Y.: “Academic”, 1982, pp. 49–68.
203. Harley, C. A., Bielajew, C. H. A comparison of glycogen phosphorylase and cytochrome oxidase histochemical staining in rat brain.// *J.Comp.Neurol.*, 1992, v.322, p.377-389.
204. Harting J.K., Lieshout D.P. Projection from the rostral pole of the inferior colliculus to the cat superior colliculus.// *Brain Res.*, 2000, v.881,p.244–247.

205. Harting, J. K., Updyke, B. V., Van Lieshout, D. P. Corticotectal projection in the cat: anterograde transport studies of twenty-five cortical areas.// *J.Comp.Neurol.*, 1992, v.324, p.379-414.
206. Hassler, R., Mush-Clement, K. Architectonischer Aufbau des sensomotor und parietalen cortex der Katze // *J. für Hirnforschung*, 1964, v.6, p.377-418.
207. Hebb D. *The organization of behavior*. N-Y.: "J.Wiley&S", 1949, 164p.
208. Henderson, T. A., Woolsey, T. A, Jacquin, M. F. Infraorbital nerve blockade from birth does not disrupt central trigeminal pattern formation in the rat.// *Dev. Brain Res.*, 1992, v.66, p.146–152.
209. Henkel, C. K. Evidence of sub-collicular auditory projections to the medial geniculate nucleus in the cat: an autoradiographic and horseradish peroxidase study.// *Brain Res.*, 1983, v.259, p.21-30.
210. Hepp-Reymond M.-C. Functional organization of motor cortex and its participation in voluntary movements. In: *Comparative Primate Biology: Neurosciences*, edited by H. D. Sklis, and J. Erwin. New York: Liss A. R. Inc., 1988, vol. 4, p. 501-624.
211. Herrera M., Hurtado-Garca J. F., Colliia F., Lanciego J. Projections from the primary auditory cortex onto the dorsal cortex of the inferior colliculus in albino rats.// *Arch. Ital. Biol.*, 1994, v.132, p.147-164.
212. Hirsch J. A. Synaptic physiology and receptive field structure in the early visual pathway of the cat.// *Cereb. Cortex*, 2003, v.13, p.63-69.
213. Hubel, D. H., Wiesel, T. N. Functional architecture of macaque monkey cortex.// *Proc. R. Soc. Lond.*, 1977, v.198, p.1-59.
214. Huerta M.F., Harting J.K. *The mammalian superior colliculus: studies of its morphology and connections*.//*Comp. Neurology of the Optic Tectum*. N-Y.: "Plenum Press", 1984, p.687-773.
215. Hyvarinen, J. *The parietal cortex of monkey and man*. Berlin: «Springer Verlag», 1982, 202 p.
216. Illing, R.B. Graybiel, A.M., Convergence of afferents from frontal cortex and substantia nigra onto acetylcholinesterase_rich patches of the cat's superior colliculus// *Neuroscience*, 1985, v.14, p.455–482.
217. Imig T.J., Morel A. Tonotopic organization in ventral nucleus of medial geniculate body in the cat.// *J. Neurophysiol.*, 1985, v. 53, p.309-340.
218. Ishida, J. M., Rosa, M. G. P., Casagrande, V. A. Does the visual system of the flying fox resemble that of primates? The distribution of calcium binding proteins in the primary visual pathway of *Pterotus poliocephalus*.// *J.Comp. Neurol.*, 2000, v.417, p.73-87.
219. Jakobson S., Troyanovski P. Intralaminar, intrerlaminar, callosal and thalamocortical connections in frontal and parietal areas of the albino rat cerebral cortex.//*J.Comp.Neurol.*, 1965, v.124, p.131-142.
220. Jenkinson E. W., Glickstein M. Whiskers, barrels, and cortical efferent pathways in gap crossing by rats.// *J. Neurophysiol.*, 2000, v.84, p.1781-1789.
221. Jensen, K.F., Killackey, H.P. Terminal arbors of axons projecting to the somatosensory cortex of the adult rat. II. The altered morphology of thalamocortical afferents following neonatal infraorbital nerve cut.// *J. Neurosci.*, 1987, v.7, p.3544-3553.
222. Johnson, B. A., Ho, S. L., Xu, Z., Yihan, J. S., Yip, S., Hingco, E. E., Leon, M. Functional mapping of the rat olfactory bulb using diverse odorants reveals modular responses to functional groups and hydrocarbon structural features.// *J. Comp. Neurol.*, 2002, v.449, p.180-194.
223. Johnson, J. K., Casagrande, V. A. Distribution of calcium-binding proteins within visual pathways of a primate (*Galago crassicaudatus*).// *J. Comp. Neurol.*, 1996, v.356, p.238-261.
224. Jones E. G. Functional subdivisions and synaptic organization of the mammalian thalamus.// *Int. Rev. Fisiol.*, 1981, v.25, p.173-245.

225. Jones E. G. *GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates.*// *Cerebral cortex*, 1993, v.3, p.361-372.
226. Jones, E. G. *Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization.*// *Neuroscience*, 1998, v.85, p.238-261. Review.
227. Jones, E. G. *Microcolumns in the cerebral cortex.*// *PNAS*, 2000, v.97, p.5019-5021.
228. Jones E.G. *The thalamic matrix and thalamocortical synchrony.*// *Trends Neurosci.*, 2001, v.24, p.595-601.
229. Jones E. G., Hendry, H. C., Branden, C. *Cytochrome oxidase staining reveals functional organization of monkey somatosensory thalamus.*// *Exp. Brain. Res.*, 1986, v.62, p.438-442.
230. Jones E. G., Manger P. R., Woods T. M. *Maintenance of a somatotopic cortical map in the face of diminishing thalamocortical inputs.*// *PNAS*, 1997, v. 94, p.11003-11007.
231. Jones E. G., Powell T.P. *Electron microscopy of the somatic sensory cortex of the cat. Cell types and synaptic organization.*// *Phil.Tr.Res.Biol.Sci.*, 1970,v.257,p.1-11.
232. Kaas J.W., Hall J.T., Dimond J.T. *Cortical visual areas I and II in the hedgehog: relation between evoked potential maps and architectonic subdivisions.*//*J.Neurophysiol.*,1970,v.33,p.595-614.
233. Katz L. C., Shatz, C. J. *Synaptic activity and the construction of cortical circuits.*// *Science*, 1996, v.274, p.1133–1138.
234. Kawaguchi, Y., Kubota, Y. *Correlation of physiological subgroupings of nonpyramidal cells with parvalbumin- and calbindinD28k-immunoreactive neurons in layer V of rat frontal cortex.*// *J. Neurophysiol.*, 1993, v.70, p.387-396.
235. Kawaguchi, Y., Kubota, Y. *GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex.*// *Cereb. Cortex*, 1997, v.7, p.476-486.
236. Kawaguchi, Y., Kubota, Y., *Neurochemical features and synaptic connections of large physiologically-identified GABAergic cells in the rat frontal cortex.*// *Neuroscience*, 1998, v.85, p.677-701.
237. Keller A. *Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. [Review].*// *Cerebr. Cortex*, 1993,v. 3,p. 430–41.
238. King, A. J., Hutchings, M. E., *Spatial properties of acoustically responsive neurons in the superior colliculus of the ferret: a map of auditory space.*// *J. Neurophysiol.*, 1989. V.57.N.2.P.596-624.
239. King, A. J., Jiang, Z. D., Moore, D. R. *Auditory brainstem projections to the ferret superior colliculus: anatomical contribution to the neural coding of sound azimuth.*// *J. Comp. Neurol.*, 1998, v.390, p.342-365.
240. King, A. J., Palmer, A. R. *Cells responsive to free - field auditory stimuli in guinea - pig superior colliculus: distribution and response properties.*// *J. Physiol.*, 1983, v.342, p.361-381.
241. Kisvarday, Z. F., Gulyas, A., Beroukas, D., North, J. B., Chubb I. W., Somogyi, P. *Synapses, axonal and dendritic patterns of GABA-immunoreactive neurons in human cerebral cortex.*// *Brain*, 1990, v.113, p.793–812.
242. Kisvarday, Z. F., Martin, K. A. C., Freund, T. F., Maglyczky, Z., Whitteridge, D., Somogyi, P. *Synaptic targets of HRP-filled layer III pyramidal cells in the cat striate cortex.*// *Exp Brain Res.*, 1986, v.64, p.541-552.
243. Kojic, L., Dyck, R. H., Gu, Q. *Columnar distribution of serotonin dependent plasticity within kitten striate cortex.*// *PNAS*, 2000, v.97, N.4, p.1841-1844.
244. Kojic, L., Gu, Q., Douglas, R. M. *Laminar distribution of cholinergic and serotonergic dependent plasticity within kitten striate cortex.*// *Develop. Brain Res.*, 2001, v.126, p.157-162.
245. Kondo M., Sumino R., Okado H. *Expression of AMPA receptors in rat superior colliculus and effect of orbital enucleation.* // *Brain Res.* 2000. V. 883. N 2. P. 238-42.

246. Kornack D. R., Rakic P. Generation and migration of new neurons in the forebrain.// *Neuron*, 1995, v. 15, p.311–321
247. Krieg W. J. S. Connections of the cerebral cortex. Topography of the cortical areas.// *J. Comp. Neurol.*, 1946, v.84, p. 221-275.
248. Kubota, Y., Kawaguchi, Y. Two distinct subgroups of cholecystokinin-immunoreactive cortical interneurons.// *Brain Res.*, 1997, v.752, p.175-183.
249. Kudo M. Projections of the nuclei of the lateral lemniscus in the cat: an autoradiographic study.// *Brain Res.*, 1981, v.221, p.57-69.
250. Kudo M., Niimi, K. Ascending projections of the inferior colliculus of the cat: an autoradiographic study.// *Brain Res.*, 1980, v.220, p.56-70.
251. Lende R.A., Sadler K.M. Sensory and motor areas in neocortex of hedgehog.// *Brain Res.*, 1967, v.121, p.390-412.
252. Letinic, K., Zoncu, R., Rakic, P. Origin of GABAergic neurons in the human neocortex.// *Nature*, 2002, v.417, p.645–649.
253. Lewis, D. A., Lund, J. S. Heterogeneity of chandelier neurons in monkey neocortex: corticotrophin-releasing factor and parvalbumin immunoreactive populations.// *J. Comp. Neurol.*, 1990, v.293, p.599–615.
254. Li, H., Mizuno, N. Collateral projections from single neurons in the dorsal column nucleus to both the cochlear nucleus and the ventrobasal thalamus: a retrograde double-labeling study in the rat.// *Neurosci. Lett.*, 1997, v.222, p.87-90.
255. Li J.-L., Li Y.-O., Ji-Shuo A., Li J.-S., Kaneko T., Mizuno N. Calcium-binding protein-immunoreactive projection neurons in the caudal subnucleus of the spinal trigeminal nucleus of the rat.// *Neurosci. Res.*, 1999, v.35, p.225–240.
256. Li, L., Kelly, J. B., Inhibitory influence of the dorsal nucleus of the lateral lemniscus on binaural responses in the rat's inferior colliculus.// *J. Neurosci.*, 1992, v.12, p.4530–4539.
257. Linden J. F., Schreiner C. E. Columnar transformations in auditory cortex? A comparison to visual and somatosensory cortices.// *Cereb. Cortex*, 2003, v.13, p.83-89.
258. Livingstone, M. S., Hubel, D. H., Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex.// *J. Neurosci.*, 1984, v.4, p.309-356.
259. Lomber, S. G., Payne, B. R. Contributions of cat posterior parietal cortex to visuospatial discrimination.// *Vis. Neurosci.*, 2000, v.17, p.701-709.
260. Lucke J., von der Malsburg C. Rapid processing and unsupervised learning in a model of the cortical macrocolumn.// *Neural Comput.*, 2004, v.16, N3, p.501-533.
261. Lubke J., Egger V., Sakmann B., Feldmeyer D. Columnar organization of dendrites and axons of single and synaptically coupled excitatory spiny neurons in layer 4 of the rat barrel cortex.// *J. Neurosci.*, 2000, v.20, p.5300–5311.
262. Lubke, J., Roth, A., Feldmeyer, D., Sakmann, B. Morphometric analysis of the columnar innervation domain of neurons connecting layer 4 and layer 2/3 of juvenile rat barrel cortex.// *Cereb. Cortex*, 2003, v.13, p.1051-1063.
263. Lund, J. S. Local circuit neurons of macaque monkey striate cortex: I Neurons of laminae 4C and 5A.// *J. Comp. Neurol.*, 1987, v.159, p.305-334.
264. Luskin M.B. Neuronal cell lineage in the vertebrate central nervous system. // *FASEB J.*, 1996, v.8, p.722–730. Review.
265. Luskin M.B, Parnavelas JG, Barfield JA. Neurons, astrocytes, and oligodendrocytes of the rat cerebral cortex originate from separate progenitor cells: an ultrastructural analysis of clonally related cells.// *J. Neurosci.*, 1993, v.13, p.1730–1750.
266. Macci, G., Jones, E. G. Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of motor thalamus.// *J. Neurosurg.*, 1997, v.86, p.77-92.
267. Malmierca, M. S., Blackstad, T. W., Osen, K. K., Karagulle, T., Molowny, R. L. The central nucleus of the inferior colliculus in rat: a Golgi and computer reconstruction study of neuronal with and laminar structure.// *J. Comp. Neurol.*, 1993, v.333, p.1-27.

268. Mana, S., Chevalier, G. Honeycomb-like structure of the intermediate layers of the rat superior colliculus: afferent and efferent connections.// *Neuroscience*, 2001,v.103, p.673-693.
269. Mann, F., Zhukareva, V., Pimenta, A., Levitt, P., Bolz, J. Membraneassociated molecules guide limbic and nonlimbic thalamocortical projections.// *J. Neurosci.*, 1998, v.18, p.9409-9419.
270. Maravall, M., Koh, I. Y., Lindquist, B., Svoboda, K. Experience-dependent changes in basal dendritic branching of layer 2/3 pyramidal neurons during a critical period for developmental plasticity in rat barrel cortex.// *Cerebral Cortex*, 2004, v.14, p.655-664.
271. Marin-Padilla M. Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (*Felis domestica*): A Golgi study. I. The primordial neocortical organization.// *Ztschr. Anat. und Entw.*, 1971,v.134, p.117-145.
272. Markram H., Wang, Y., Gupta, A., Silberberg, G. Interneurons of the neocortical inhibitory system.// *Nat. Rev. Neurosci.* 2004, №10, p. 793-807.
273. Matsunami K., Kageyama T., Kubota K. Radioactive 2-deoxy-D-glucose incorporation into the prefrontal and premotor cortex of the monkey performing a forelimb movement.// *Neurosci Lett.* 1981, v.26, № 1, p.37-41.
274. Meister, M., Bonhoeffer, T. Tuning and topography in an odor map on the rat olfactory bulb.// *J. Neurosci.*, 2001, v.21, p.1351-1360.
275. Melzer P. A deoxyglucose study on auditory responses in the bat *Rhinolophus rouxi* // *Brain Res. Bull.* 1985, v. 15, p. 677-681.
276. Meredith, M. A., Clemo, H. R. Auditory cortical projections from the anterior ectosylvian sulcus (field AES) to the superior colliculus in the cat: an anatomical and electrophysiological study.// *J. Comp. Neurol.*, 1989, v.289, p.687-707.
277. Meredith, M. A., Stein, B. E. Spatial determinants of multisensory integration in cat superior colliculus neurons.// *J. Neurophysiol.*, 1996, v.75, p.1843-1857.
278. Miguel G.J.G., Carreira-Perpi Y. Cortical Columns.// In: *Encyclopedia of Cognitive Science*, Macmillan Publishers Ltd., 2002, p.111-121.
279. Middlebrooks J.C., Zook J.M. Intrinsic organization of the cat's medial geniculate body identified by projections to binaural response-specific bands in the primary auditory cortex. *J. Neurosci.*,1983,v.3, p.203-225.
280. Miguel-Hidalgo J. J., Senba E., Matsuani S., Takatsuji K., Fukuji H., Tohyama M. Laminar and segregated distribution of the immunoreactivities for some neuropeptides and adenosine deaminase in the superior colliculus of the rat // *J. Comp. Neurol.*, 1989,v.280,p. 410-423.
281. Miyashita-Lin, E. M., Hevner, R., Wassarman, K. M, Martinez. S, Rubenstein, J. L. Early neocortical regionalization in the absence of thalamic innervation.// *Science*, 1999, v.285, p.906-909.
282. Montagnini A., Treves A. The evolution of mammalian cortex, from lamination to arealization.// *Brain Res Bull.*, 2003,v.60,N4,p.387-393.
283. Morest, D. K. The neuronal architecture of the medial geniculate body of the cat.// *J. Anat.*, 1964, v.98, p.611-630.
284. Morest, D. K. The laminar structure of the medial geniculate body of the cat.// *J. Anat.*, 1965, v.99, p.143-160.
285. Morrison, J. H., Hof, P. R. The organization of the cerebral cortex: from molecules to circuits.// *Dis. Neurosci.*, 1992, v.9, p. 540-552.
286. Mountcastle, V. B. The columnar organization of the neocortex.// *Brain*, 1997, v.120, p.701-722.
287. Neimark, M. A., Andermann, M. L., Hopfield, J. J., Moore, C. I. Vibrissa resonance as a transduction mechanism for tactile encoding.// *J. Neurosci.*, 2003; v.23, p.6499-6509.

288. Nieto, M., Schuurmans, C., Britz, O., Guillemot, F. *Neural bHLH genes control the neuronal versus glial fate decision in cortical progenitors.*// *Neuron*, 2001, v.29, p.401–413.
289. Niimi, K., Naito, F., *Cortical projections of the medial geniculate body in the cat.*// *Exp. Brain Res.*, 1974, v.19, p.326-342.
290. Ohnuma, S., Philpott, A., Harris, W. A. *Cell cycle and cell fate in the nervous system.*// *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2001, v.11 p.66-73.
291. Oliver D.L. *Projections to the inferior colliculus from the anteroventral cochlear nucleus in the cat: possible substrates for binaural interaction.*// *J. Comp. Neurol.* 1987, v. 264,p.24-46.
292. Oliver, D. L., Beckius, G. E., Bishop, D. C., Kuwada, S. *Simultaneous anterograde labeling of axonal layers from lateral superior olive and dorsal cochlear nucleus in the inferior colliculus of cat.*// *J. Comp. Neurol.*, 1997, v.382, p.215-229.
293. Oliver, D. L., Kuwada, S., Yin, T. C. T., Haberly, L. B., Henkel, C. K. *Dendritic and axonal morphology of HRP-injected neurons in the inferior colliculus of the cat*// *J. Comp. Neurol.*, 1991, v.303, p.75-100.
294. Oliver D. L., Shneiderman A. *The anatomy of the inferior colliculus: a cellular basis for integration of monaural and binaural information.*// in: *Neurobiology of Hearing: The Central Auditory System.*, ed. Altschuler, R. A., Bobbin, R. P., Clopton, B. M., Hoffman D. W., New York, «Raven Press», 1991, pp. 195–222.
295. Pandya D. N., Kuypers H. G. *Cortico-cortical connections in the rhesus monkey.*// *Brain Res.*, 1969, v. 13, p.13-36.
296. Park, W-M., Kim, M-J., Jeon, C-J. *Ionotropic glutamate receptor GluR2/3-immunoreactive neurons in the cat, rabbit, and hamster superficial superior colliculus.*// *Neurosci. Res.*, 2004, v.49, p.139-155.
297. Parnavelas J.G., Barfield J.A., Franke E., Luskin M.B. *Separate progenitor cells give rise to pyramidal and nonpyramidal neurons in the rat telencephalon.*// *Cerebr. Cortex*, 1991,v. 1,p. 463–468.
298. Patterson, H. A. *Anterograde degeneration and retrograde axonal transport study of the cortical projections of the rat medial geniculate body.* Ph.D. Thesis, Department of Anatomy, Boston University Graduate School, Boston, 1976, 115pp.
299. Patton, P., Belkacem-Boussaid, K., Anastasio, T.J. *Multimodality in the superior colliculus: an information theoretic analysis.*// *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 2002, v.1, p.10-19.
300. Paxinas G., Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* //N-Y.: “Academic Press”, 1982, p.245.
301. Perrault T. J., Vaughan J. W., Stein, B. E., Wallace, M. T. *Superior colliculus neurons use distinct operational modes in the integration of multisensory stimuli.*// *J. Neurophysiol.*, 2005, v.92, p.1455-1461.
302. Peruzzi, D., Oliver, D. *Neurons of the rat inferior colliculus with GABA-like immunoreactivity can project to the medial geniculate body.*// *Soc. Neurosci. Abstr.*, 1996, v. 22, p. 425-426.
303. Peters A., Kara D. *The neuronal composition of area 17 of rat visual cortex:the organization of pyramidal cells.*// *J. Comp. Neurol.*, 1987. Vol.260, P.573-590.
304. Peters, A., Sethares, C. *The organization of double bouquet cells in monkey striate cortex.*// *J. Neurocytol.*, 1997, v.26, p.779-797.
305. Petrides, M., Iversen, S. D. *Restricted posterior parietal lesions in the rhesus monkey and performance of visual spatial tasks.*// *Brain.Res.*, 1979, v.161, p.63-71.
306. Philpot, B. D., Sekhar, A. K., Shouval, H. Z., Bear, M. F. *Visual experience and deprivation bidirectionally modify the composition and function of NMDA receptors in visual cortex.*// *Neuron*, 2001, v.29, p.157-169.

307. Pierson M., Snyder-Keller A. Development of frequency selective domains in inferior colliculus of normal and neonatal noise-exposed rats// *Brain Res.* 1994, v. 636, p. 55-67.
308. Polleux, F., Whitford, K. L., Dijkhuizen, P. A., Vitalis, T., Gosh, A. Control of cortical interneuron migration by neurotrophins and PI3-kinase signaling// *Development*, 2002, v129, p.3147-3160.
309. Port N.L., Sommer M.A., Wurtz M.H. Multielectrode Evidence for Spreading Activity Across the Superior Colliculus Movement Map//*J Neurophysiol.*,2000,v. 84, p. 344–357.
310. Preuss T.M. Taking the measure of diversity: comparative alternatives to the model - animal paradigm in cortical neuroscience// *Brain Behav. Evol.*, 2000, v.55,p.287-99.
311. Rakic, P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex//*J. Comp. Neurol.*, 1972, v.145, p.61-84.
312. Rakic, P. Neurons in rhesus monkey visual cortex: Systematic relation between time of origin and eventual disposition// *Science*, 1974, v.183, p.425-427.
313. Rakic P. Prenatal development of the visual system in rhesus Monkey// *Philos. Trans. R. Soc., Lond.*, 1977, v.278, p.245-260.
314. Rakic P. Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex// *PNAS*, 1995a, v.92, p.11323-11327.
315. Rakic P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution// *Trends Neurosci.*, 1995b, v.18, p.383-388.
316. Rakic P. A Century of progress in corticoneurogenesis: from silver impregnation to genetic engineering// *Cerebral Cortex*, 2006, V 16 Suppl.,p.13-17.
317. Rausell, E., Bickford, L., Manger, P. R., Woods, T. M., Jones, E. G. Extensive divergence and convergence in the thalamocortical projection to monkey somatosensory cortex// *J. Neurosci.*, 1998, V.18, p.4216-4232.
318. Rausell E., Jones E. G. Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex//*J. Neurosci.*, 1991, v.11, p.226-237.
319. Reale R.A., Imig T.J. Tonotopic organization in auditory cortex of the cat// *J. Comp. Neurol.*, 1980,v.182, p.265-291.
320. Reetz, G., Ehret, G. Inputs from three brainstem sources to identified neurons of the mouse inferior colliculus slice// *Brain Res.*, 1999, v.816, p.527-543.
321. Rockel, A. J., Hiorns R.W., Powell T.P. The basic uniformity of structure of the neocortex//*Brain*, 1980,v.103,p.221-244.
322. Rockel, A. J., Jones, E. G. Observations on the fine structure of the central nucleus of the inferior colliculus of the cat// *J. Comp. Neurol.*, 1973, v.147, p.61-92.
323. Roney K.J., Sheibel A.B., Shaw G.L. Dendritic bundles: survey of anatomical experiments and physiological theories//*Brain Res.*,1979, v.1, p.225-271.
324. Rose J.E., Woolsey C.N. The relations of thalamic connections, cellular structure and avokable electrical activity in the auditory regions of the cat//*J.Comp.Neurol.*,1949,v.91,p.441-466.
325. Rodman, H. R., Sorenson, R. M., Shim, A. J., Hexter, D. P. Calbindin immunoreactivity in the geniculo-extrastriate system of the macaque: implications for heterogeneity in the koniocellular pathway and recovery from cortical damage// *J.Comp. Neurol.*, 2001, v.431, p.168-181.
326. Rubenstein J. L., Anderson S., Shi L., Miyashita-Lin E., Bulfone A., Hevner R. Genetic control of cortical regionalization and connectivity//*Cereb. Cortex*, 1999, v.9, p.524-532.
327. Rushworth, M. F. S., Nixon, P. D., Passingham, R. E. Parietal cortex and movement// *Exp. Brain. Res.*, 1997, v.117, p.292-310.

328. Sack, A. T., Hubel, D., Prvulovic, D., Formisano, E., Jandl, M., Zanella, F. Maurer. E. K., Goebel, R., Dierks, T., Linden, D. E. J. *The experimental combination of rTMS and fMRI reveals the functional relevance of parietal cortex for visuospatial functions.* // *Cogn. Brain Res.*, 2002, v.13, p.85-93
329. Salinas, E., Abbot, L. F. *A model of multiplicative neural responses in parietal cortex.* // *PNAS*, 1996, v.93, N21, p. 11956-11961.
330. Sanudo-Pena, M. C, Julian Romero, K. T., Mackie, K., Walker, J. M. *Role of the superior colliculus in the motor effects of cannabinoids and dopamine.* // *Brain Res.*, 2000, v.853, p.207-214.
331. Sheibel M.E., Sheibel A.B. *Dendritic bundles in the ventral commissure of cat spinal cord.* // *Exp.Neurol.*, 1973,v.39,p.482-488.
332. Schierwagen, A., Claus, C. *Dendritic morphology and signal delay in superior colliculus neurons.* // *Neurocomp.*, 2001, N38-40, p. 343-350.
333. Schwaller B., Meyer M., Schiffmann S. *'New' functions for 'old' proteins: The role of the calciumbinding proteins calbindin D-28k, calretinin and parvalbumin, in cerebellar physiology. Studies with knockout mice.* // *Cerebellum*, 2002,v. 1, p.241–258
334. Shannon B.J., Buckner R.L. *Functional-anatomic correlates of memory retrieval that suggest nontraditional processing roles for multiple distinct regions within posterior parietal cortex.* // *J. Neurosci.*, 2004, v.24, p.10084-10092.
335. Shatz. C. J., Stryker, M. P. *Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retinogeniculate afferents.* // *Science*, 1988, v.242, p.87-89.
336. Schierloh A., Eder M., Zieglgansberger W., Dodt H.U. *Effects of sensory deprivation on columnar organization of neuronal circuits in the rat barrel cortex.* // *Eur.J.Neurosci.* 2004,v.20, p.1118-1124.
337. Schreiner C. E. *Order and disorder in auditory cortical maps.* // *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1995,v.5,p.489-496.
338. Sharma J., Angelucci A., Sur M. *Induction of visual orientation modules in auditory cortex.* // *Nature*, 2000,v.404,p.841-847.
339. Siegel, R. M. *Representation of visual space in area 7a neurons using the center of mass equation.* // *J. Comput. Neurosci.*, 1998, v.5, p.365-381.
340. Sikich L., Woolsey T. A., Johnson, E. M. *Effect of a uniform partial denervation of the periphery on the peripheral and central vibrissal system in guinea pigs.* // *J. Neurosci.*, 1986, v.6, p.1227-1240.
341. Simons, D. J., Land, P. W. *Neonatal whisker trimming produces greater effects in nondeprived than deprived thalamic barreloids.* // *J. Neurophysiol.*, 1994, v.72, p.1434 - 1437.
342. Siucinska E., Kossut M. *Short-lasting classical conditioning induces reversible changes of representational maps of vibrissae in mouse SI cortex--a 2DG study.* // *Cereb. Cortex*, 1996; v.6, p.506-513.
343. Smith P. *Anatomy and physiology of multipolar cells in the rat inferior collicular cortex using the in vitro brain slice technique.* // *J. Neurosci.*, 1992, v.12, p.3700-3715.
344. Soares-Mota M., Henze I., Mendez-Otero R. *Nitric oxide synthase-positive neurons in the rat superior colliculus: colocalization of NOS with NMDAR1 glutamate receptor, GABA, and parvalbumin.* // *J. Neurosci. Res.*, 2001, 64, 501-507.
345. Somogyi, P. *A specific axo-axonal neuron in the visual cortex of the rat.* // *Brain Res.*, 1977, v.136, p.345-350.
346. Somogyi P., Cowey, A. *Double bouquet cells.* // in: *Cerebral cortex.*, ed Peters, A., Jones, E. G. N. Y.: "Plenum", 1984, v.1, p.337-360.
347. Soriano E., Dumesnil N., Sotelo S., C.-Tannoudji M. *Molecular heterogeneity of progenitors and radial migration in the developing cerebral cortex revealed by transgene expression.* // *PNAS*, 1995, v.92,p.11676-11680.

348. Sousa-Pinto A. *Cortical projections of the medial geniculate body in the cat.*// *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, 1973, v.48, p.1-42.
349. Stein, B. E. *Neural mechanisms for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors.*// *Exp. Brain Res.*, 1998, v.123, N1-2, p.124-135.
350. Stein, J., Walsh, V. *To see but not to read; the magnocellular theory of dyslexia.*// *Trends Neurosci.*, 1997, v.20, p.147-152.
351. Stiebler Y., Ehret, G. *Inferior colliculus of the house mouse: I. A quantitative study of tonotopic organization, frequency representation and tone-threshold distribution.*// *J. Comp. Neurol.*, 1985, v.238, p.65-75.
352. Stoof, J. C., Kekebian, J. W. *Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology.*// *Life Sci.*, 1984, v.35, p.2281-2296.
353. Stryker, M. P., Harris, W. A. *Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex.*// *J. Neurosci.*, 1986, v.6, p.2117-2133.
354. Suga N. *Neuroethology of the auditory system of echolocating bats.*// *Auditory and somatosensory systems.* N.Y.: Wiley, 1981, p.45-60.
355. Suga N., Horikawa J. *Multiple time axis for representation of echo delays in the auditory cortex of mustached bat.*// *J. Neurophysiol.*, 1986, v.55, p.776-805.
356. Super, H., Soriano, E., Uyling, H. B. M. *The functions of the preplate in development and evolution of the neocortex and hippocampus.*// *Brain Res. Rev.*, 1998, v.27, p.40-64.
357. Swindale N. V. *Is the cerebral cortex modular?* // *Trends. Neurosci.* 1990, v.13, p.487-492.
358. Symonds L. L., Rosenquist A. C. *Laminar origins of visual corticocortical connections in the cat.*// *J. Comp. Neurol.*, 1984, v.229, p.39-47.
359. Takiguchi-Hayashi, K. *Early regional specification for a molecular neuronal phenotype in the rat neocortex.*// *PNAS*, 1992, v.89, p.8879-8883.
360. Tamamaki, N., Fujimori, K. E., Takauji, R. *Origin and route of tangentially migrating neurons in the developing neocortical intermediate zone.*// *J. Neurosci.*, 1997, v.17, p.8313-8323.
361. Tamas, G., Somogyi, P., Buhl, E. H. *Differentially interconnected networks of GABAergic interneurons in the visual cortex of the cat.*// *J. Neurosci.* 1998, v.18, p.4255-4270.
362. Thompson R. F., Johnson R. H., Hoopes J. J. *Organization of auditory, somatic sensory, and visual projection to association fields of cerebral cortex in the cat.*// *J. Neurophysiol.*, 1963, v.26, p.343-64.
363. Thomson, A. M., Bannister, A. P. *Interlaminar connections in the neocortex.*// *Cereb. Cortex*, 2003, v.13, p.5-14.
364. Tommerdahl M., Favorov O., Whitsel B.L., Nakhle B., Gonchar Y.A. *Minicolumnar activation patterns in cat and monkey SI cortex.*// *Cerebral Cortex*, 1993, v.3, p.399-411.
365. Tsunoda K., Yamane Y., Nishizaki, M., Tanifuji, M. *Complex objects are represented in macaque inferotemporal cortex by the combination of feature columns.*// *Nat. Neurosci.*, 2001, v.4, p.832-838.
366. Valverde, F. *A comparative approach to neocortical organization based on the study of the hedgehog (Erinaceus europaeus).*// in: *Ramon y Cajal's contribution to the neurosciences.*, ed. Grisolna, S., Geurri, C., Samson, F., Norton, S., Reinoso-Suarez. F., 1983, p. 149-170.
367. Van der Loos H., Dorfl J. *Does the skin tell the somatosensory cortex how to construct a map of the periphery?* // *Neurosci. Lett.*, 1978, v. 7, p.23-30.
368. Van Schaick H.S.A., Smidt M.P., Rovescalli A.C., Luijten M., Van Der Kleij A.A.M., Ason S., Kozak C.A., Nirenberg M., Burbach J.P.H. *Homeobox gene Prx3 expression in rodent brain and extraneural tissues.*// *PNAS.* 1997, v. 94, p. 12993-12998.

369. Vater, M., Braun, K. Parvalbumin, calbindinD-28k and calretinin immunoreactivity in the ascending auditory pathway of horseshoe bats.// *J. Comp. Neurol.*, 1994, v.341, p.534-558.
370. Vater, M., Kossl, M., Horn, A. K. E. GAD- and GABA-immunoreactivity in the ascending auditory pathway of horseshoe and mustached bats.// *J. Comp. Neurol.*, 1992, v.325, p.183-206.
371. Wagner, T. Lemniscal input to identified neurons of the central nucleus of mouse inferior colliculus: an intracellular brain slice study.// *Eur. J. Neurosci.*, 1996, v.8, p.1231-1239.
372. Wallace M.T. Spatial Relationship of Histochemically Demonstrable Patches in the Mouse Superior Colliculus.// *Exp. Brain. Res.*, 1986, v. 62, p. 241–249.
373. Wallace M. T., Ramachandran R., Stein B. E. A revised view of sensory cortical parcellation.// *PNAS*, 2004, v. 101, N 7, p. 2167-2172.
374. Wallace, M. T., Wilkinson, L. K., Stein, B. E. Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus.// *J. Neurophysiol.*, 1996, v.76, N2, p.1246-1266.
375. Wang, Y., Gupta, A., Toledo-Rodriguez, M., Wu, C. Z., Markram, H. Anatomical, physiological, molecular and circuit properties of nest basket cells in the developing somatosensory cortex.// *Cerebral Cortex*, 2002, v.12, p.395-410.
376. Willard, F. H., Ryugo, D. K. Anatomy of the central auditory system.// in: *The Auditory Psychobiology of the Mouse*. Ed. Willott, J. F., Thomas, Springfield, IL, 1983, p. 201–304.
377. Winer, J. A., Sally, S. L., Larue, D. T., Kelly, J. B. Origins of medial geniculate body projections to physiologically defined zones of rat primary auditory cortex.// *Hearing Res.* 1999, v.130, p.42-61.
378. Wong-Riley, M. T. T. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry.// *Brain Res.*, 1979, v.171, p.11-28.
379. Wong-Riley M.T.T., Welt C. Histochemical changes in cytochrome oxidase of cortical barrels after vibrissal removal in neonatal and adult mice.// *PNAS*, 1980, v.77, p.2333–2337.
380. Wong-Riley, M.T.T. Cytochrome oxidase: an endogeneous metabolic marker for neuronal activity.// *Trends. Neurosci.* 1989, v.12, p. 94-101.
381. Wong-Riley, M., Anderson, B., Liebl, W., Huang, Z., Neurochemical organization of the macaque striate cortex: correlation of cytochrome oxidase with Na-K-ATPase, NADPH-diaphorase, nitric oxide synthase, and N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1.// *Neuroscience*, 1998, v.83, p.1025-1045.
382. Woolsey, T. A., Loos, H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (S1) of mouse cerebral cortex.// *Brain Res.*, 1970, v.17, p.205-242.
383. Yin, T. C. T., Greenwood, M. Visual response properties of neurons in the middle and lateral suprasylvian cortices of the behaving cat.// *Exp. Brain. Res.*, 1992, v.88, N1, p.1-14.
384. Zhang M., Alloway K.D. Stimulus-induced intercolumnar synchronization of neuronal activity in rat barrel cortex: a laminar analysis.// *J Neurophysiol.*, 2004, v.92, p.1464-78.
385. Zhu Y., Zhu J.J. Rapid arrival and integration of ascending sensory information in layer I nonpyramidal neurons and tuft dendrites of layer 5 pyramidal neurons of the neocortex.// *J. Neurosci.*, 2004, v.24, p.1272-1279.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

Глава 1. Общие сведения о нейронных модулях в центральной нервной системе

- 1.1. Нейронные модули неокортекса
- 1.2. Нейронные модули подкорковых центров мозга

Глава 2. Модульная организация неокортекса млекопитающих разных систематических групп.

- 2.1. Структурная организация миниколонок теменной коры.
- 2.2. Общие принципы структурной организации миниколонок коры.
- 2.3. Экспериментальное выделение модулей в теменной коре мозга млекопитающих.
 - 2.3.1. Выделение модулей в теменной коре мозга кошки.
 - 2.3.2. Выделение модулей в теменной коре мозга крысы.
 - 2.3.3. Выделение модулей в теменной коре мозга летучей мыши.
- 2.4. Участие миниколонок в организации модулей теменной коры.

Глава 3. Модульная организация подкорковых центров головного мозга.

- 3.1. Медиальное коленчатое тело промежуточного мозга.
- 3.2. Нижнее двухолмие среднего мозга.
- 3.3. Верхнее двухолмие среднего мозга.

Заключение.

Литература.

Краснощекова Е.И. «Модульная организация нервных центров» СПб, изд-во СпбГУ, 2007, усл.печ.л.10.

В монографии рассмотрена одна из актуальных проблем современной нейробиологии - механизмы сочетания жестко структурированных и высоко пластичных компонентов нейронных объединений в центральной нервной системе. Приводятся данные по объективной оценке структурных показателей функциональной пластичности корковых модулей и упорядоченному представительству «ведущей» анализаторной системы в теменной ассоциативной коре животных с разной экологической специализацией. Выдвинута и обоснована оригинальная концепция о том, что функционально динамичные модули, состоящие из миниобъединений нейронов, свойственны не только неокортексу, но и подкорковым центрам. В монографии развивается представление о характере реализации процессов межсенсорной интеграции и сенсомоторной координации на уровне модулей в составе нервных центров.

Книга предназначена для биологов, медиков и психологов, изучающих теоретические и прикладные вопросы физиологии, морфологии и патологии центральной нервной системы.

Илл.24, табл.1, библиограф.назв.385

Об авторе: Краснощекова Елена Ивановна – доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии высшей нервной деятельности, заведующая лабораторией функциональной нейроморфологии биолого-почвенного факультета СпбГУ. Автор многочисленных работ по проблемам структурно-функциональной организации мозга человека и животных. E-m elfil@mail.ru