

УДК 611.81.1.018: 616.8-091.81

МОДУЛЬНАЯ ПАРАДИГМА И ПРОБЛЕМА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МОЗЖЕЧКА

С.Г. Калининченко

Тихоокеанский государственный медицинский университет (6900950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: модульная самоорганизация, кортиконуклеарный микрокомплекс, модели межнейронных связей.

THE MODULAR PARADIGM AND THE PROBLEM OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE TENTORIUM

S.G. Kalinichenko

Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Summary. It is discussed topical issues of the organization of neural ensembles implementing the basic functions of the tentorium. On the basis of literature data and own research of the author the position substantiates according to which the actual existence of the cerebellar cortex has functional modules coordinates and their morphological contours determined by the core of the exciting influence of afferent fibers and local interneuron connections. The dynamic characteristics of the modules are considered by the example of the formation of ergic compartments of neurons and parasagittal corticonuclear microcomplexes of the tentorium; it is suggested the generalized scheme of these communications.

Keywords: modular self-organization, corticonuclear microcomplex, models of interneuron connections

Pacific Medical Journal, 2016, No. 2, p. 42–48.

Начиная с первых попыток изучения коры мозжечка, исследователями движет главная цель – выявить скрытый порядок в сложном строении нейронной сети и использовать его для создания реалистичных функциональных моделей этого отдела мозга [11, 13, 22]. Типология нейронов всегда оставалась необходимым методологическим принципом данных изысканий, их первоэлементом, на основе которого сформировались современные представления о физиологии мозжечка [1, 16, 26]. Как установлено, взаимосвязи идентифицированных типов нейронов функционируют посредством модульных ансамблей по линии взаимодействия внешних афферентных связей мозжечка и их мишеней в коре [2, 9]. В фокусе интеграции гетерогенных популяций нейронов находятся различные нейрохимические и анатомо-гистологические механизмы. В настоящей работе рассмотрены основные подходы к решению вышеупомянутой цели и противоречия, возникающие при изучении структурно-функциональной организации мозжечка.

Модульная архитектура мозжечка

Кора мозжечка имеет строго упорядоченную организацию. В каждом ее сегменте формируется повторяющаяся нейронная цепь, в пределах которой происходит переработка мультимодальной возбуждающей информации. Как и в большинстве других отделов

центральной нервной системы, в коре мозжечка можно выделить несколько уровней модульной организации нейронов: анатомический, нейрохимический и функциональный.

Структурно-функциональный модуль включает клетки Пуркинье и интернейроны, взаимосвязанные для синхронного вовлечения в формирование эфферентного импульсного залпа [30]. Данная группа клеток пронизывает все слои коры и строится по вертикальной оси вдоль восходящих аксонов клеток-звезд. Анатомические границы модулей определяются парасагиттальной ориентацией и ареалом ветвления лиановидных волокон. Паттерны их распределения в ростокаудальном направлении позволяют разделить кору на дискретные зоны: переднюю (дольки I–V), центральную, заднюю и узелковую [28]. Модули состоят из клеток Пуркинье и интернейронов, которые неоднозначны по своему нейрохимическому профилю и, следовательно, могут выполнять полимодальные функции во внутренних и внешних связях коры мозжечка.

Нейрохимическое картирование коры мозжечка показывает регулярное сочетание нейронных ансамблей по признаку экспрессии различных макромолекул. Довольно эффективным маркером таких комплексов является белок зебрин (zebrin II), ассоциированный с цитоскелетом клеток Пуркинье [18]. С помощью методов молекулярного клонирования и геномного анализа этот белок распознан как дыхательный фермент альдолаза С [29, 33]. Хотя окончательная функция зебринина в нервных клетках остается неясной, выявление его хемоспецифической локализации позволяет представить кортикоцереbellум как совокупность чередующихся узких парасагиттальных полос (кластеров) зебрин-иммунопозитивных и, соответственно, зебрин-иммунонегативных нейронов Пуркинье. Согласно R. Hawkes и C. Gravel [19], количество одноименных компартментов у крыс составляет порядка 10^3 , а каждый из них содержит до 300 нейронов Пуркинье. Эта регулярная архитектура обнаруживается в передней и задней долях червя и полушарий, однако в центральной доле, клочке, околочлолке и узелке мозжечка нейроны Пуркинье демонстрируют тотальную экспрессию зебринина без разделения на отдельные группировки (рис. 1).

Нейрохимическая гетерогенность модулей реализована уже на уровне постмитотических клеток – носителей протокарты, или программы развития

Калининченко Сергей Георгиевич – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ТГМУ; e-mail: sgkalinichenko@gmail.com

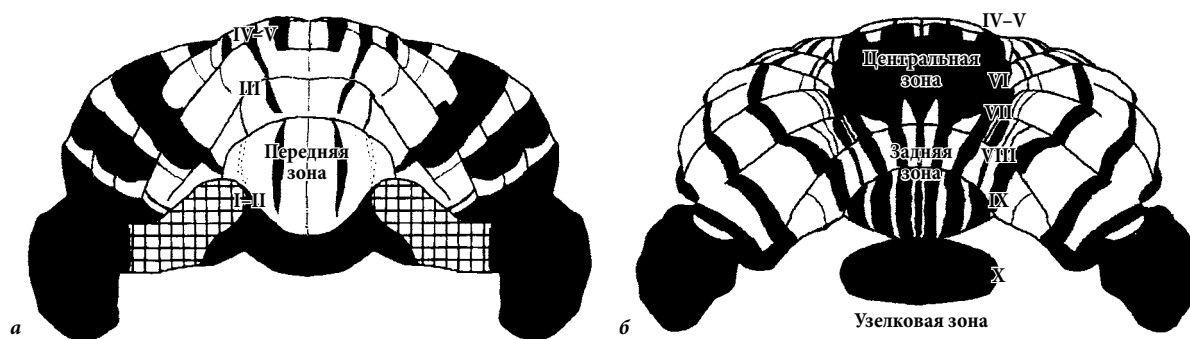


Рис. 1. Схема проекций зебрин-иммунопозитивных «полос» клеток Пуркинью на поверхность коры мозжечка мыши по С.Л. Armstrong и R. Hawkes [6]:

а – вид мозжечка спереди; б – вид мозжечка сзади. Каждая «полоска» клеток Пуркинью представляет совокупность модулей со специфическим паттерном афферентных и эфферентных связей. I–X – доли червя по номенклатуре Ларселла.

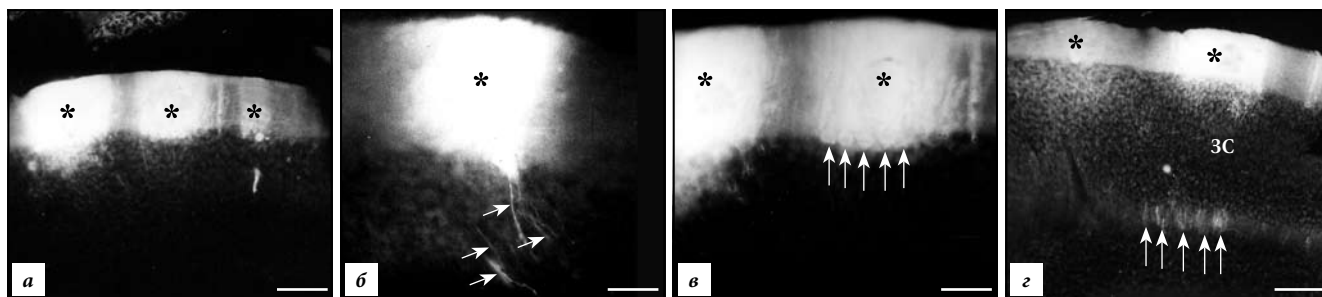


Рис. 2. Зональная организация нейронов Пуркинью в передней доле мозжечка крысы:

а – модули клеток Пуркинью маркируются как регулярные интенсивно флюоресцирующие полосы (звездочки); б – аксональные проекции внутримодульных нейронов Пуркинью (стрелки); в – детали модуля, включающего по ширине от 5 до 10 нейронов Пуркинью (стрелки); г – топографическое соответствие сагиттальных модулей нейронов Пуркинью (звездочки) и пучков лиановидных волокон (стрелки) в субкортикальном белом веществе. ЗС – зернистый слой. Сагиттальные срезы, окрашенные с помощью инъекции DI в нижний оливарный комплекс. Масштаб: а – 150 мкм; б, в – 50 мкм; г – 100 мкм.

кортикальных листков, которая реализуется с помощью домен-специфичных сигнальных молекул, ассоциированных с мембраной корковых нейроцитов [6]. Первоначально протокарта служит «матрицей» для формирования локальных связей между нейронами, однако позднее, с поступлением первичной афферентной информации, она преобразуется в соответствии с модальностью кортикопетальных проекций на отдельные citoархитектонические зоны. Каждый модуль, согласно механизму селекции, дифференцируется с помощью специфического афферентного волокна, которое находит комплементарную ему молекулярную протокарту в зебрин-иммунопозитивных парасагиттальных доменах растущей кортикальной пластинки [17]. Природа описанных взаимодействий остается неясной, однако есть основания полагать, что их опосредует обширное семейство кондукторных молекул, которые моделируют и направляют позиционный рост лиановидных и моховидных афферентов к соответствующей топографической карте своих мишеней в коре [23].

Модули зебриновых клеток – закономерное явление, возникающее на ранних этапах эволюции мозжечка. Их морфогенетическое постоянство в ряду от рыб до млекопитающих повторяет фенотипические признаки нейронов Пуркинью и соотносится с топографией проекций специфических кортикопетальных

волокон [6]. Однако не исключено, что кора имеет еще более тонкое деление с образованием минимальных топомических единиц. С помощью иммуноцитохимических методик и гибридизации *in situ* удалось доказать региональную специфичность мозжечка в отношении экспрессии цитохромоксидазы, ацетилхолинэстеразы, 5'-нуклеотидазы, синаптофизина, белков теплового шока, различных транскрипторных факторов и других макромолекул [2, 6]. Распределение этих маркеров также отражает морфологическую стратификацию мозжечка и соответствует его зональным компартаментам.

За детальным изучением модульной нейроархитектуры следуют сравнительные исследования различных афферентных систем, вскрывающие специфические черты функционирования определенных областей мозжечка уже на самых ранних стадиях кортикогенеза. Афферентные входы к модулям кортикоцереbellума носят направленный характер и адресуются ко многим пространственно разделенным участкам коры, а конstellации синергичных и антагонистичных межмодульных отношений обеспечивают динамичность их участия в различных актах сенсомоторного поведения [15].

Как показали наши исследования, введение микрокристаллов DI и DA в нейроны нижнего оливарного комплекса у крыс маркирует лиановидные афферентные

волокна в молекулярном и их коллатерали в зернистом слое коры. В белом веществе червя и полушарий мозжечка эти волокна группируются в сагиттальные пучки шириной 200–300 мкм, направляющиеся в пределах данного участка коры к определенным микромодулям нейронов Пуркинье. В результате, при окрашивании карбоцианинами последние приобретают вид регулярных полосок (рис. 2). Аксоны меченных карбоцианинами нейронов проецируются на участки белого вещества, в которых проходят соответствующие пучки лиановидных волокон. Можно полагать, что обнаруженные модули содержат неоднородные популяции клеток, сходных с теми, которые маркируются с помощью топографического маркера зебрин [18].

Разделение оливоцереbellарных волокон на дискретные, последовательно сменяющие друг друга серии, соответствует зонам А, В, С1, С2, С3, D1 и D2, идентифицированным ранее J. Voogd и его сотрудниками [32]. Каждая микрizona представляет собой топический компартмент, включающий восходящие волокна от определенных подъядер нижнего оливарного комплекса, и нисходящие системы волокон, избирательно иннервирующие нейроны собственных ядер мозжечка и вестибулярных ядер мозгового ствола.

Нейрофизиологические механизмы сборки, формирования и поддержания столь обширных объединений нейронов в единую рабочую систему отвечают авторитетной концепции кортиконуклеарного микрокомплекса, предложенной Masao Ito в 1991 г. Осуществляя мультисенсорную обработку информации, отдельные паттерны синхронно активных клеток Пуркинье объединяются в более крупные интегрированные единицы, соматотопически связанные с соответствующими группами своих мишеней в глубоких ядрах мозжечка и вестибулярных ядрах мозгового ствола. Такие объединения рассматриваются в качестве жесткого структурного элемента организации кортикоцереbellума, образующегося в пренатальном онтогенезе. М. Ito констатировал, что реверберация импульсов между элементами этих микрокомплексов служит нейрональной основой корковой пространственно-временной структуры памяти и процессов обучения. Подобные модули формируются в виде дискретных складок или листков кортикальной пластинки шириной 0,3–1 мм и длиной до 10 мм. У человека их количество во всей коре составляет от 5 до 15 тысяч [21]. Морфофункциональная специализация каждого листка как элементарной единицы сенсомоторной интеграции определяется характером кортикопетальных проекций и адресатом конечного эффекторного пути. Хотя основные типы функций, выполняемых корой мозжечка, сходны во всех листках, мозаика афферентных входов, организация внутрикоровых локальных цепей нейронов и проекции эфферентов, по-видимому, уникальны для каждого из них [2, 5]. Количество и рисунок кортикальных листков в ряду млекопитающих являются

своеобразным морфологическим индикатором различной функции сенсомоторного контроля у данного вида. Таким образом, распределенная система кортикоцереbellарных модулей выступает частью общемозговых систем, выходы которых конвергируют на разных уровнях ствола и спинного мозга и обеспечивают управление деятельностью определенных мышечных групп.

Модульные ассоциации NO-ергических интернейронов и их функция

Повторение модульных ансамблей через определенные интервалы (даже если отростки клеток частично перекрываются) неизбежно ведет к возникновению регулярной структуры, которую определяет строение внутренних связей. Повторяющиеся группы нейронов обнаруживаются при окрашивании срезов на NADPH-диафорузу (NADPH-d). У крысы и кролика они выявляются как скопления NADPH-d-позитивных клеток-зерен, которые закономерно чередуются с участками нейропиля, содержащими малоокрашенные нейроны (рис. 3, а). Зоны с высокой активностью энзима, диаметром от 300 до 500 и 800 мкм, находятся иногда на равновеликом расстоянии друг от друга, простираются в сагиттальном направлении перпендикулярно пиальной поверхности коры. Наиболее интенсивное окрашивание перикарионов клеток-зерен отмечается под слоем нейронов Пуркинье, оно усиливается также за счет высокой активности NADPH-d в розетках моховидных волокон. В молекулярном слое NADPH-d-позитивные модули располагаются над одноименными структурами клеток-зерен и, очевидно, представляют собой зоны финальной конвергенции их восходящих аксонов (рис. 3, б).

Периодический рисунок распределения NADPH-d-позитивных клеток-зерен и их ассоциации с определенными пучками мшистых волокон согласуются с концепцией модульной структуры коры, которая формируется из вертикальных колонок синхронно активных нейронов [8]. Эти модульные ассоциации получают одномодальные афференты и оказывают возбуждающее действие на сопредельные группы клеток Пуркинье. По данным R. Hawkes и R. W. Turner [20], зональная специализация диафоразных нейронов у мышей коррелирует с топографией зебриновых компартментов нейронов Пуркинье и почти с абсолютной точностью совпадает с границами рецептивных полей моховидных афферентных волокон. Если восходящие сегменты аксонов клеток-зерен фокусируют возбуждение на зебрин-иммунореактивные нейроны Пуркинье, то параллельные волокна, напротив, передают активность на зебрин-иммунонегативные нейроны, находящиеся «по бокам» от скоплений NO-ергических клеток-зерен. Наряду с образованием нейрхимических и функциональных микрзон феномен структурной упорядоченности клеток обеспечивает концентрацию возбуждения и ограничивает его иррадиацию на

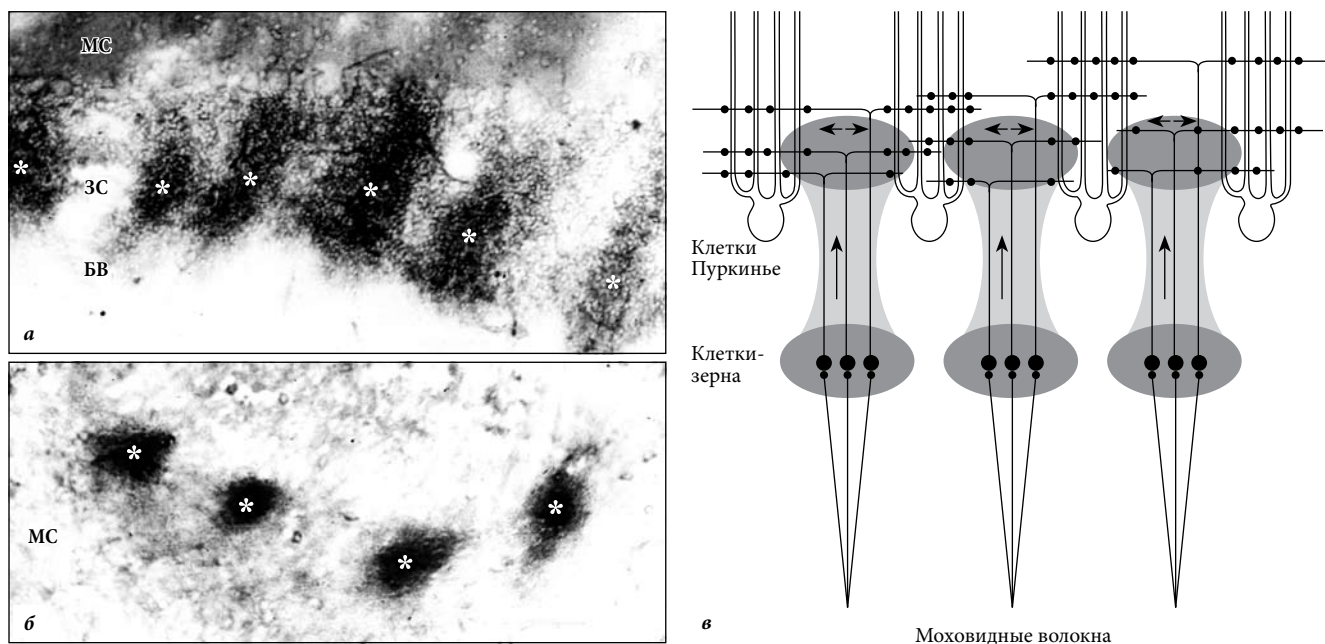


Рис. 3. NADPH-d-позитивные компартменты в коре мозжечка крысы:

а – модули NO-ергических клеток-зерен (звездочки) имеют форму дискретных полос, разделенных участками нейронила с низкой активностью энзима. Каждый модуль содержит скопления NADPH-d-позитивных розеток моховидных волокон; *б* – модульные структуры нейронов молекулярного слоя. Зоны с высокой активностью NADPH-d (звездочки) совпадают с топографией проекций восходящих аксонов клеток-зерен в молекулярном слое коры; *в* – схема модульной организации NO-ергических интернейронов в коре мозжечка крысы и кролика. Кластеры клеток-зерен, их восходящие аксоны и мишени формируют вертикальные колонки синхронно активных элементов. Диффузия NO происходит по ходу аксонов клеток-зерен и их обширной дивергенции в молекулярном слое коры. Оксид азота регулирует активность модульных нейронов и является значимым фактором в механизмах пластичности межнейронных связей. Зоны его диффузного действия заштрихованы. Стрелки – направление циркуляции нервного импульса. MC – молекулярный слой, ЗС – зернистый слой, БВ – субкортикальное белое вещество. Масштаб: *а* – 200 мкм; *б* – 100 мкм.

обширные участки коры, направляя афферентные импульсы в строго определенные нейронные цепи. Более того, регулярное распределение NO-ергических клеток создает условия для равномерной диффузии оксида азота в трехмерном пространстве нейронила.

Время эффективного действия оксида азота в цитоплазме нейронов Пуркинье составляет около 50 мс, однако в окружающем межклеточном веществе оно еще меньше – порядка 10 мс [2, 4]. За это время молекулы NO успевают заполнить сферическое пространство нейронила радиусом 14 мкм от источника их высвобождения. В этом объеме ткани содержится примерно 4136 шипиков клеток Пуркинье [2]. Следовательно, в течение 10 мс оксид азота способен модифицировать активность более 4000 аксошиповиковых синапсов параллельных волокон [21]. Его эффекты в этих взаимосвязях развиваются в соответствии с точной геометрией связей аксонов клеток-зерен, оказывая влияние на дальнейшее распространение волны возбуждения и передачу импульсов от параллельных волокон на дендриты нейронов Пуркинье. Этот неявный, но мощный фактор способствует пространственному разграничению и функциональной изоляции зон возбуждения и торможения клеток Пуркинье, вызванных стимуляцией модульных группировок клеток-зерен. Функциональное сопряжение и синхронизация активности клеток-зерен также связаны с парасинаптическим (объемным) действием оксида азота, которое может целиком контролировать кортикальный сегмент,

и выступает фактором саморегуляции активности нейронной сети.

Таким образом, диффузное действие оксида азота моделирует распространение возбуждающей активности клеток-зерен, которая определяется высокой степенью конвергенции моховидных волокон на их дендриты и обширной дивергенцией параллельных волокон в молекулярном слое коры. С учетом этих факторов распределение активности клеток-зерен в трехмерном пространстве нейронила можно представить в виде песочных часов со стянутой «талией» посередине (рис. 3, в).

Анатомо-функциональные координаты корковых модулей мозжечка

Проблема взаимодействия внутримодульных и внешних факторов нервной активности при ближайшем рассмотрении оказывается чрезвычайно многогранной и емкой. Модуль является полифункциональной единицей, принимающей импульсы из различных отделов мозга, обеспечивая широкие возможности для тонко сбалансированного взаимодействия близкорасположенных клеток Пуркинье с взаимоперпендикулярным размещением основных каналов ввода и вывода информации. Подобная организация коры ведет к формированию квазикристаллической структуры, взаимодействие между отдельными элементами которой определяется константами решетки [2, 30]. Осуществляя внутреннюю обработку информации,

каждый модуль функционирует как относительно автономная система, однако активность локальной сети модифицируется при взаимодействии с афферентными волокнами и другими модульными ансамблями [3]. Следовательно, система в целом обладает свойствами, отличными от тех, которые можно обнаружить у простого набора модулей, что дает основание говорить об эмерджентности форм функциональных взаимосвязей в пределах локального участка коры [2]. Отметим, что каждая корковая область является одной из надсистем в центральной нервной системе, и для интерпретации основных принципов ее организации требуется моделирование различных петель прямых и обратных связей по уровням взаимодействия от локальных цепей до крупномасштабных сетей [31]. Разнообразие типов модульной организации внутри корковых листков и между ними отображает, по-видимому, различные паттерны информационных процессов. Вследствие этого становится понятным внутри- и межвидовое разнообразие мозжечка. Эта гипотеза согласуется также с теориями операционных механизмов коры, которые не рассматривают структурные модули, но показывают, как сложные формы организации могут состоять из простых субъединиц, связывающих нейрональные входы с внутренними цепями обработки информации. Вовлечение корковых систем мозжечка в целостную деятельность большого мозга определяется текущей мотивацией и конкретной двигательной программой, направленной на удовлетворение этой мотивации. Двигательная программа, по сути, носит приспособительный характер и строится на основе принципа мультисенсорной конвергенции [27].

Наряду с входными и выходными системами, функциональное состояние мозжечка определяется специфическим взаимодействием возбуждающих и тормозных нейронов локальных цепей. Схематизирующий анализ этих событий и их адекватное моделирование требуют дополнительного совмещения различных подходов с учетом анатомической полярности межнейронных связей, субординированности, консолидации и пропорциональной соотношенности возбуждающих и тормозящих сигналов в нейронных сетях коры. Поскольку входящие в кору афферентные импульсы первоначально переключаются на структурах зернистого слоя, синаптические комплексы клеток-зерен предлагается рассматривать как элементарную единицу информационного процесса в коре мозжечка [12, 25]. Всплески одиночных разрядов в моховидном волокне активируют участок зернистого слоя диаметром 500–1500 мкм [24]. В ответ на эту стимуляцию клетки-зерна генерируют синхронные спайки и фокусируют их с помощью своих восходящих аксонов на определенные группы нейронов Пуркинье. Функциональные модули имеют форму регулярных вертикальных колонок, где уровень активации клеток Пуркинье постоянно коррелирует с уровнем активности подлежащих кластеров клеток-зерен [10]. Дискриминация активности между

соседними модулями достигается за счет ограничения иррадиации возбуждения вдоль параллельных волокон аксонов клеток-зерен. При этом гломерулы сохраняют кодовые признаки качества передаваемой информации, обеспечивая перенос соматотопической мозаики мшистых афферентов в структуру соответствующей микрозоны слоя клеток Пуркинье [15]. Эта структура широко принимает сенсорную информацию из различных источников и последовательно обрабатывает ее по разным параметрам на разных уровнях сложности [7].

Традиционная точка зрения о продольном направлении нейроциркуляторных процессов в коре мозжечка (on-beam interaction) не может быть признана вполне удовлетворительной. Согласно этой концепции, предложенной J.C. Eccles, M. Ito и J. Szentagothai [14], влияние мшистых кортикопетальных волокон на клетки-мишени осуществляется в прямоугольном пространстве нейропиля, ограниченном ходом параллельных волокон (на протяжении около 2 мм вдоль листка коры) и аксонами клеток-канделябров, распространяющими свои терминальные ветвления на 0,6 мм в плоскости, перпендикулярной параллельным волокнам. Четко сфокусированный приток импульсов, поступающих по моховидным волокнам, генерирует серию разрядов, идущих вдоль пучков аксонов клеток-зерен. В результате возникает полоска (beam) возбужденных нейронов Пуркинье шириной 2 мм, которую фланкируют зоны торможения (шириной 0,6 мкм), вызванные стимуляцией корзинчатых нейронов [14]. Оригинальная идея авторов о распространении возбуждения вдоль пучков одновременно активируемых параллельных волокон и возникающего при этом в билатеральной краевой зоне торможения, остается актуальной и в настоящее время, однако последствия активации корзинчатых нейронов и аксонов клеток-зерен для импульсного поведения клеток Пуркинье рассматриваются сейчас в совершенно новом свете. Оказалось, что воздействие параллельных волокон на нейроны Пуркинье носит, как правило, сугубо косвенный характер. Более существенное влияние на них оказывает фактор вертикальной организации восходящих аксонов клеток-зерен и взаимодействие последних с тормозными интернейронами. J.M. Bower [8], впервые изучивший это явление, обнаружил вертикальные модули, включающие небольшие группы клеток-зерен и вышележащие кластеры нейронов Пуркинье, взаимосвязанные посредством возбуждающих контактов. Эти элементы формируются как временные динамические констелляции нейронов, участвующие в приеме и передаче сигналов, поступающих по системе мшистых афферентных волокон [12].

Морфофункциональный дизайн коры мозжечка выглядит как однотипная структура, состоящая из комбинации слоистых и колончатых компартментов клеток. Взаимодействие между модулями реализуется с помощью параллельных волокон в медиолатеральном

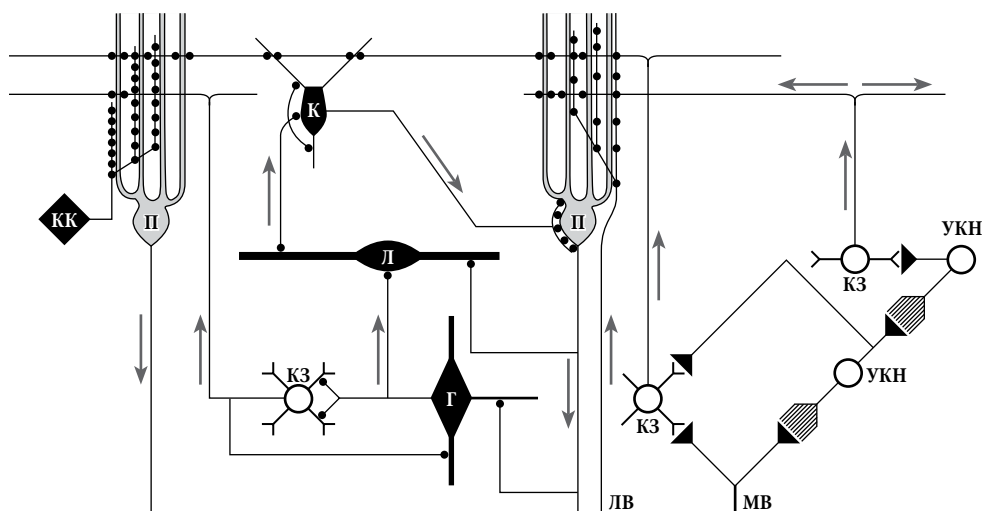


Рис. 4. Схема организации межнейронных связей в модуле коры мозжечка:

Г – клетка Гольджи, К – корзинчатая клетка, КЗ – клетки-зерна, КК – клетка-канделябр, Л – клетка Льюгаро, ЛВ – лиановидное афферентное волокно, МВ – моховидное афферентное волокно, П – клетка Пуркиньи, УКН – униполярный кисточковый нейрон. Тормозные ГАМК-ергические интернейроны выделены черным цветом, возбуждающие аспартат/глутамат-ергические интернейроны – белым. Эфферентные тормозные нейроны Пуркиньи обозначены серым цветом. Стрелки – направление циркуляции нервного импульса.

направлении, а в сагиттальной плоскости – посредством длинноаксонной системы корзинчатых клеток. Регистрация активности параллельных волокон показывает, что она значительно короче и слабее импульсации, поступающей на интернейроны молекулярного слоя и клетки Пуркиньи в результате растормаживающего действия корзинчатых нейронов. Синхронное суммирование синаптических потенциалов локального происхождения, преимущественно тормозных интернейронов молекулярного слоя, и, возможно, возбуждающих сигналов клеток-зерен в ходе возвратного торможения интегрирует влияние афферентных волокон и ограничивает распространение возбуждения, обеспечивая функциональную изоляцию парасагиттальных модулей клеток Пуркиньи [12].

Благодаря координирующей функции специфических тормозных кортикальных механизмов, жесткие структурно организованные нейронные ансамбли, обладающие распределенными выходами, могут включаться в обширные функциональные объединения. Так, уравнивание торможения в корковых макро- и микромодулях путем торможения корзинчатых нейронов по вертикали, могут осуществлять клетки Льюгаро, а синхронизацию торможения, или дезингибицию, по горизонтали обеспечивают клетки Гольджи. Активность внутримодульных нейронов регулируется также возвратным и прямым торможением, которое опосредуют, соответственно, клетки Гольджи и корзинчатые нейроны. Влияние афферентных волокон на нейроны различных кортикальных модулей определяется не только фазным состоянием их непосредственных мишеней (клеток-зерен и клеток Гольджи), но и траекторией парасагиттального ветвления возвратных коллатералей аксонов клеток Пуркиньи.

Топографическое распределение соматических проекций участков тела на кору мозжечка только частично

определяется анатомическими закономерностями. Не менее важную роль здесь играют функциональные механизмы, ведущим среди которых служит внутримодульное торможение. Оно способствует не только специализации корковых модулей, ограничивая приток к ним афферентной импульсации, но и устанавливает между ними сложные координационные отношения. Если внутримодульная активность регулируется возвратным и прямым торможением, то межмодульное взаимодействие осуществляется с помощью латерального торможения, которое опосредуют аксоны корзинчатых клеток. Этот механизм фокусирует возбуждение на нейронах данной кортикальной зоны и снижает его иррадиацию на соседние модули [2, 8].

Итак, модульная структура в своем функциональном смысле может быть представлена специфическим взаимодействием тормозных и возбуждающих типов нейронов, а распределение импульсов во внутри- и межмодульных пространствах определяется геометрией ветвления специфических афферентных волокон. Таким образом, возбуждение, поступающее по соответствующему кортикопетальному входу, ведет к формированию функциональных взаимосвязей (модулей) нервных клеток (рис. 4):

1. По входу моховидных волокон: 1) клетки-зерна → клетки Пуркиньи; 2) униполярные кисточковые нейроны → униполярные кисточковые нейроны → клетки-зерна → клетки Пуркиньи.

2. По входу лазающих волокон: 1) клетки Пуркиньи → клетки Льюгаро → корзинчатые клетки → клетки Пуркиньи; 2) клетки Гольджи → клетки-зерна → клетки Пуркиньи.

3. По входу моноаминергических афферентов: 1) клетки Льюгаро → корзинчатые клетки → клетки Пуркиньи; 2) клетки Льюгаро → клетки Гольджи → клетки-зерна.

Пространственная организация связей формируется согласно принципу межнейронной комплементарности, детерминирована домен-селективностью и медиаторной специфичностью эффекторов одних типов клеток к рецепторным мишеням других и характеризуется постоянством количественных соотношений нейрохимически гетерогенных нейронов. Подобный порядок связей между нейронами стабилизирует баланс медиаторов, обеспечивает равновесие возбуждающих и тормозных механизмов на уровне микромодулей, модулей, долек и долей коры мозжечка. Высокоупорядоченная структура коры и ансамбли избирательно связанных клеток с различной медиаторной характеристикой определяют закономерную нейрохимическую организацию коркового модуля и являются первым шагом в создании нейронных кодов, представляющих собой комбинацию пространственных межнейронных отношений.

Литература

1. Калинин С.Г., Охотин В.Е. Униполярные кисточковые клетки – новый тип возбуждающих интернейронов коры мозжечка и улитковых ядер мозгового ствола // *Морфология*. 2003. Т. 124, № 6. С. 7–21.
2. Калинин С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005. 319 с.
3. Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю. Самоорганизация нейронных систем и модульная архитектура головного мозга // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010. № 4. С. 8–11.
4. Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю., Мотавкин П.А. Морфофункциональная характеристика нейровазальных связей коры мозжечка // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015. № 1. С. 26–29.
5. Apps R., Hawkes R. Cerebellar cortical organization: a one map hypothesis // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10, No. 9. P. 670–681.
6. Armstrong C.L., Hawkes R. Pattern formation in the cerebellar cortex // *Biochem. Cell. Biol.* 2000. Vol. 78. P. 551–562.
7. Barmack N.H., Yakhnitsa V. Functions of interneurons in mouse cerebellum // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28, No. 5. P. 1140–1152.
8. Bower J.M. The organization of cerebellar cortical circuitry revisited. Implication for function // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 978. P. 135–155.
9. Cerminara N.L. Cerebellar modules: individual or composite entities? // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. P. 16065–16067.
10. Cerminara N. L., Aoki H., Loft M. [et al.]. Structural basis of cerebellar micircuits in the rat // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. P. 16427–16442.
11. Cerminara N.L., Apps R. Behavioural significance of cerebellar modules // *Cerebellum*. 2013. Vol. 10. P. 484–494.
12. Cohen D., Yarom Y. Cerebellar on-beam and lateral inhibition: two functionally distinct circuits // *J. Neurophysiol.* 2000. Vol. 83. P. 1932–1940.
13. D'Angelo E., Mazarrello P., Prestori F. [et al.]. The cerebellar network: from structure to function and dynamics // *Brain Res. Rev.* 2011. Vol. 66. P. 5–15.
14. Eccles J.C., Ito M., Szentagothai J. The cerebellum as a neuronal machine. NY: Springer-Verlag, 1967. 97 p.
15. Garwicz M. Micro-organisation of cerebellar modules controlling forelimb movements // *Prog. Brain Res.* 2000. Vol. 124. P. 187–199.
16. Glickstein M. Stratab V, Voogd J. Cerebellum: history // *Neuroscience*. 2009. Vol. 162. P. 549–559.
17. Hallem J.S., Thompson J.H., Gundappa-Sulur G. [et al.]. Spatial correspondence between tactile projection patterns and the distribution of the antigenic Purkinje cell markers anti-zebrin I and anti-zebrin II in the cerebellar folium crus IIA of the rat // *Neuroscience*. 1999. Vol. 93. P. 1083–1094.
18. Hawkes R. An anatomical model of cerebellar modules // *Prog. Brain. Res.* 1997. Vol. 114. P. 39–52.
19. Hawkes R., Gravel C. The modular cerebellum // *Prog. Neurobiol.* 1991. Vol. 36. P. 309–327.
20. Hawkes R., Turner R.W. Compartmentation of NADPH-dia-phorase activity in the mouse cerebellar cortex // *J. Comp. Neurol.* 1994. Vol. 346. P. 499–516.
21. Ito M. Cerebellar circuitry as a neuronal machine // *Prog. Neurobiol.* 2006. Vol. 78. P. 272–303.
22. Jörintell H., Bengtsson F., Schonewille M. [et al.]. Cerebellar molecular layer interneurons – computational properties and roles in learning // *Trends Neurosci.* 2010. Vol. 33, No. 11. P. 524–532.
23. Karam S.D., Burrows R.C., Logan C. [et al.]. Eph receptors and ephrins in the developing chick cerebellum: relationship to sagittal patterning and granule cell migration // *J. Neurosci.* 2000. Vol. 20. P. 6488–6500.
24. Kolb F.P., Arnold G., Lerch R. [et al.]. Spatial distribution of field potential profiles in the cat cerebellar cortex evoked by peripheral and central inputs // *Neuroscience*. 1997. Vol. 81. P. 1155–1181.
25. Llinás R.R., Walton K.D. Cerebellum // *The synaptic organization of the brain*. 4th ed. / G. Shepherd (ed.). NY: Oxford University Press, 1998. P. 255–288.
26. Oberdick J., Sillitoe R.V. Cerebellar zones: history, development, and function // *Cerebellum*. 2011. Vol. 10, No. 3. P. 301–306.
27. Ros H., Sachdev R.N., Yu Y. [et al.]. Neocortical networks entrain neuronal circuits in cerebellar cortex // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. P. 10309–10320.
28. Sanchez M., Sillitoe R.V., Attwell P.J. [et al.]. Compartmentation of the rabbit cerebellar cortex // *J. Comp. Neurol.* 2002. Vol. 444. P. 159–173.
29. Sugihara I., Shinoda Y. Molecular, topographic, and functional organization of the cerebellar cortex: a study with combined aldolase C and olivocerebellar labeling // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24, No. 40. P. 8771–8785.
30. Szentagothai J. Self-organization: the basic principle of neural functions // *Theor. Med.* 1993. Vol. 14. P. 101–116.
31. Tom J.H. Ruigrok. Ins and Outs of Cerebellar Modules // *Cerebellum*. 2011. Vol. 10. P. 464–474.
32. Voogd J. The human cerebellum // *J. Chem. Neuroanat.* 2003. Vol. 26. P. 243–252.
33. Walther E.U., Dichgans M., Maricich S.M. [et al.]. Genomic sequences of aldolase C (Zebrin II) direct lacZ expression exclusively in non-neuronal cells of transgenic mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95. P. 2615–2620.

Поступила в редакцию 30.09.2015.

Модульная парадигма и проблема структурно-функциональной организации мозжечка

С.Г. Калинин

Тихоокеанский государственный медицинский университет (6900950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Резюме. Обсуждаются актуальные вопросы организации нейронных ансамблей, реализующих основные функции мозжечка. На основе данных литературы и собственных исследований автора обосновывается положение, согласно которому реальное существование модулей коры мозжечка имеет функциональные координаты, а их морфологические контуры определяются активной зоной возбуждающего влияния афферентных волокон и локальных межнейронных связей. Динамические характеристики модулей рассмотрены на примере формирования нитроксидагических компарментов нейронов и парасагитальных кортиконуклеарных микрокомплексов мозжечка; предложена обобщенная схема этих коммуникаций.

Ключевые слова: модульная самоорганизация, кортиконуклеарный микрокомплекс, модели межнейронных связей.