

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. И.П. ПАВЛОВА РАН

На правах рукописи

МЕРКУЛЬЕВА

Наталья Сергеевна

**ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОННЫХ
ПОПУЛЯЦИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО ТАЛАМУСА МЛЕКОПИТАЮЩИХ
В ОНТОГЕНЕЗЕ**

Специальности: 1.5.5 – Физиология человека и животных

1.5.24 – Нейробиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени доктора биологических наук

Научный консультант:

Член-корр. РАН, д.б.н. Безprozванный Илья Борисович

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава 1. ВВЕДЕНИЕ	9
Глава 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	20
1. Проводящие каналы зрительной системы млекопитающих	20
1.1. Классификация нейронов ганглиозного слоя сетчатки	21
1.2. Гетерогенность популяции нейронов ганглиозного слоя сетчатки, организуемыми Конио/W проводящий канал	25
1.3. Классификация нейронов наружного коленчатого тела	27
1.4. Нейрохимические маркёры проводящих каналов	29
1.5. Основные подкорковые проекции проводящих каналов	31
1.6. Основные корковые проекции зрительных проводящих каналов	33
1.7. Основные функции зрительных проводящих каналов	35
2. Модули первичной зрительной коры млекопитающих	40
2.1. Модульная организация первичной зрительной коры	40
2.2. Онтогенез модулей первичной зрительной коры	49
3. Модель зрелорождающегося грызуна	57
3.1. Общее развитие	60
3.2. Вес и миелинизация головного мозга	61
3.3. Обоняние	64
3.4. Слух	66
3.5. Зрение	66
3.6. Моторный контроль	68

Глава 3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	72
1. Общая информация	72
1.1. Экспериментальные животные	72
1.1.1. Кошка домашняя	72
1.1.2. Каирская иглистая мышь	76
2. Оптическое картирование по внутреннему сигналу	80
2.1. Операция	81
2.2. Зрительная стимуляция и регистрация оптического ответа	84
2.3. Обработка и анализ оптических карт в задаче анализа популяционного оптического сигнала	87
2.4. Обработка и анализ оптических карт в задаче анализа внутренней структуры ориентационного модуля	89
2.5. Зависимость оптического сигнала от функционального состояния животного	94
3. Иммуногистохимическое исследование нейронных популяций зрительного таламуса	96
3.1. Перфузия и взятие гистологического материала	96
3.2. Иммуногистохимический протокол	97
3.3 Western блоттинг	98
3.3. Цифровая обработка изображений и анализ данных	99
4. Гистохимическое исследование ацетилхолинэстеразы	101
4.1. Перфузия и взятие гистологического материала	101

4.2. Гистохимический протокол	101
4.3. Цифровая обработка изображений и анализ данных	101
5. Трейсирование межнейронных связей с помощью липофильного карбоцианового трейсера DiI	103
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	104
1. Исследование популяционного сигнала первичной зрительной коры кошки	104
1.1. Амплитудные ориентационные карты зрительной коры в контроле	105
1.2. Амплитудные ориентационные карты зрительной коры при модификации зрительного окружения	114
2. Исследование внутренней структуры ориентационных модулей первичной зрительной коры кошки	125
3. Исследование геометрии ориентационных модулей первичной зрительной коры кошки при модификации зрительного окружения	132
4. Исследование нейрональных популяций зрительного таламуса кошки	135
4.1. NeuN – общий нейрональный маркёр	136
4.2. Парвальбумин – маркёр интернейронов	142
4.3. SMI-32 – маркёр релейных нейронов Y типа и уровня структурной пластичности	150

4.4. Кальретинин – маркёр интернейронов и релейных нейронов W типа	163
4.5. Поиск транзиторных связей перигеникулятного ядра	177
5. Исследование нейрональных популяций зрительного таламуса каирской иглистой мыши	180
5.1. Распределение нейронов, иммунопозитивных к NeuN	185
5.2. Распределение нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину	187
5.3. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину	194
5.4. Распределение нейронов, иммунопозитивных к декарбоксилазе глутаминовой кислоты	198
5.5. Распределение нейронов, иммунопозитивных к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов	203
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	209
1. Развитие первичной зрительной коры кошки	210
1.1. Ориентационный сигнал в зрительной коре	210
1.2. Внутренняя организация ориентационных модулей зрительной коры	215
2. Развитие нейронных популяций зрительного таламуса кошки	221
2.1. Общая нейрональная популяция, синтезирующая белок NeuN	224
2.2. Популяция тормозных интернейронов, синтезирующая парвальбумин	227

2.3. Популяция нейронов, синтезирующая нефосфорилированные домены тяжёлых нейрофиламентов	229
2.4. Популяция нейронов, синтезирующая кальретинин	234
2.5. Исследование распределения ацетилхолинэстеразы в зрительном таламусе кошки	239
2.6. Исследование клеток Кахаля-Ретциуса в первичной зрительной коре кошки	245
3. Нейрональные популяции зрительного таламуса каирской иглистой мыши	253
3.1. Деление комплекса наружного коленчатого тела	253
3.2. Нейроны комплекса наружного коленчатого тела, синтезирующие кальретинин	254
3.3. Нейроны комплекса наружного коленчатого тела, синтезирующие парвальбумин	255
3.4. Нейроны комплекса наружного коленчатого тела, синтезирующие декарбоксилазу глутаминовой кислоты	256
3.5. Нейроны комплекса наружного коленчатого тела, синтезирующие нефосфорилированные домены тяжёлых нейрофиламентов	257
ВЫВОДЫ	260
Приложение. Ритмическая световая стимуляция	262
1.1. Явление фоточувствительности	262
1.2. Характеристики провоцирующей зрительной стимуляции	264

1.3. Механизмы фоточувствительности	265
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	272

Список сокращений

АХЭ – ацетилхолинэстераза;

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота;

ЗЛ – заднелатеральные ядра;

ЗЛл – латеральное заднелатеральное ядро;

ЗЛм – медиальное заднелатеральное ядро;

ИГЯ – интергеникулятное ядро;

НКТ – наружное коленчатое тело;

НКТд – дорзальное ядро наружного коленчатого тела;

НКТв – вентральное ядро наружного коленчатого тела;

ПГЯ – перигеникулятное ядро;

СЕЛ – селективность;

СИНГ – сингулярность;

См – С магноцеллюлярный;

Сп – С парвоцеллюлярный;

ТТХ – тетродотоксин;

ЦНС – центральная нервная система;

ЦО – цитохромоксидаза;

GAD – glutamic acid decarboxylase.

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Зрительная система – доминирующий орган чувств у большинства приматов (отряд *Primates*), включая человека; на протяжении многих десятилетий классическим объектом для исследования структуры, функции и развития зрительной системы являлась кошка – представитель отряда хищные, *Carnivora* (Orban, 1984; Parrey, 2024). Зрительные системы хищных и приматов имеют много общих черт, среди которых высоко организованные параллельные каналы обработки информации: так называемые Магно/Парво/Конио системы – у приматов и Y/X/W системы – у хищных (Westland, Burke, 2002) и бинокулярное зрение (Mitchell, Duffy, 2014; Shinmyo et al., 2017). Тонкая организация основных звеньев зрительной системы: сетчатки, таламических ядер и зрительной коры, у хищных и приматов также имеет множество сходств (Меркульева, 2019, 2021; Михалкин, Меркульева, 2023), в том числе, корковые нейроны сгруппированы в соответствие со свойствами клеточного ответа и химизмом в структурно-функциональные единицы – модули (Hubel, Wiesel, 1962; Mountcastle, 1997; Меркульева, 2022).

Развитие зрительной системы состоит из двух этапов: независимого и зависимого от сенсорного опыта (Huberman et al., 2006; Sánchez-González et al., 2022). Формирование корковых модулей происходит под влиянием зрительного окружения, во время так называемого *критического периода* развития, характеризующегося высоким уровнем нейрональной пластичности (Kaschube et al., 2009; Tani et al., 2012). При этом начальное заложение корковых модулей происходит во время независимой от зрительного опыта стадии, охватывающей как пренатальный, так и докритический постнатальный период (Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2007).

Основной модулятор развития зрительной коры – таламический вход; главным образом, из дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд) (Ghodrati et al., 2017; Lien, Scanziani, 2018), которое начинает формироваться

рано: параллельно с развитием сетчатки. В частности, у кошки нейрогенез в НКТд происходит одновременно с генерацией ганглиозных клеток сетчатки: в период между эмбриональными (Е) днями E22 и E32 (Hickey, Hitchcock, 1984; Weber et al., 1986), а ретиногеникулятные волокна прорастают в область локализации НКТд в период между E32 и E37 (Shatz, 1983). Процесс сегрегации ретиногеникулятных аксонов по глазоспецифичным слоям НКТд почти полностью завершается к моменту рождения (Shatz, Kirkwood, 1984; Sretavan, Shatz, 1986). Начальное прорастание геникулятных волокон в первичную зрительную кору происходит в период между E35 и E50; при этом поначалу терминали геникулятных аксонов оканчиваются на нейронах временного образования – субпластинки (Shatz, Luskin, 1986; Ghosh, Shatz, 1994). Начиная с E50, терминали геникулятных аксонов выявляются в слое IV зрительной коры (Ramoa et al., 1988; Crair et al., 2001; Sengpiel, Kind, 2002). Примерно в это же время формируются корково-геникулятные проекции: в период с E30 по E36 их источником являются нейроны субпластинки; после – нейроны слоёв V/VI зрительной коры (McConnell et al., 1989). Корково-геникулятные аксоны изначально терминируются в пределах соседнего с НКТд перигеникулятного ядра (ПГЯ), которое обеспечивает его возвратное торможение (Fitzgibbon, 2002; Sherman, Guillery, 2002). Позже, в районе E55, появляются прямые проекции из зрительной коры в НКТд; они терминируются, по большей части, в интерламинарном пространстве ядра (McConnell et al., 1994).

Таким образом, начальный этап таламокорковых взаимодействий имеет место в конце пренатального периода – начале постнатального периода и не зависит от зрительного окружения. При этом, начиная с пионерских работ Т. Wiesel и Д. Hubel (1963, 1965), большинство исследований было направлено в сторону изучения критического периода развития зрительной системы. Как итог, сегодня можно наблюдать огромный пробел в знании о механизмах функционирования таламокорковых нейрональных сетей во время независимой от зрительного опыта стадии развития. И это несмотря на ряд

фактов в пользу формирования корковых модулей в отсутствие зрительного опыта: (1) обнаружение функционирующих колонок глазодоминантности у пренатальных приматов, т.е. до начала действия зрительного окружения (des Rosiers et al., 1978; Horton, Hocking, 1996); (2) обнаружение колонок глазодоминантности у хищных в возрасте, когда влияние зрительного окружения минимально: до открытия глаз (хорёк) или на момент открытия глаз (кошка) (Crair et al., 2001; Chiu, Weliky, 2001).

Более того, в частности, по причине существования доминирующей точки зрения о достаточно примитивной организации НКТд, таламический уровень, в противоположность корковому, скорее рассматривался как достаточно ригидный и мало пластичный. Например, Т. Rose и Т. Bonhoeffer (2018) отмечают, что тезис об отсутствии изменений функциональных свойств геникулятных нейронов у депривированных кошек, выдвинутый Т. Wiesel и D. Hubel (1963) более 50 лет назад, до сих пор имеет влияние на умы исследователей. Таким образом, механизмы функции и развития нейрональных сетей зрительного таламуса, особенно, их формирование во время докритического периода, требуют значительного переосмысления.

В последние годы объём исследований, посвящённых изучению зрительной системы кошки, значительно снизился. Параллельно с этим резко возрос объём работ с использованием в качестве животной модели грызунов (отряд *Rodentia*). Плюсы этой модели очевидны: более высокая стандартизация (использование определённой линии), более низкая стоимость содержания и ухода, меньшие траты на исследования (требуется меньше расходных материалов в силу меньшего размера образцов) и пр. Наиболее важным преимуществом моделей грызунов является возможность создания трансгенных животных, что позволяет точно воздействовать на ключевые молекулярные мишени, в том числе – редактировать геном (Martersteck et al., 2017; Gu et al., 2018). Ещё важный момент – рутинное использование грызунов в фармакологических исследованиях. При этом значительная часть данных, полученных на кошке, не повторена на иных животных моделях; а огромный

объём информации, получаемый с использованием растущей мощи молекулярно-генетических методов, очевидно, не был ранее получен при использовании кошки. Это диктует необходимость трансляции данных, полученных на кошке, на модель грызунов.

В последние годы в нейробиологию была введена новая животная модель – грызуны рода *Acomys* (иглистая мышь). Данные животные обладают несколькими важными особенностями физиологии, отличающими их не только от известных грызунов, но и от млекопитающих в целом. Среди наиболее ярких: высокий регенерационный потенциал – восстановление органов и тканей без образования соединительнотканного рубца, что показано при изучении регенерации кожи, ушных раковин, поперечнополосатой мускулатуры (Maden, 2018; Simkin et al., 2024), а также миокарда (Peng et al., 2021) и почек (Okamura et al., 2021). Есть единичные данные о возможной регенерации спинного мозга (Nogueira-Rodrigues et al., 2022) и сетчатки (Biswal et al., 2024).

Второй момент – иглистые мыши являются зрелорождающимися животными: лёгкие (Oosterhuis et al., 1984), печень (Lamers et al., 1985b), почки (Dickinson et al., 2005), тонкий кишечник (Lamers et al., 1985a) и поджелудочная железа (Lamers et al., 1985a) у новорождённых животных являются полностью развитыми. Глаза и уши иглистой мыши открыты к моменту рождения и полностью функционируют (D'Udine et al., 1980); локомоторное поведение также развито (Ireland et al., 2010). Таким образом, новорождённые животные способны активно избегать хищников, а также обладают высоко развитым импринтингом, что отличает их от незрелорождающихся грызунов (Porter, Etscorn, 1976; D'Udine, Alleva, 1983).

Примечательно, что некоторые особенности физиологии иглистых мышей роднят их с приматами. Например, надпочечники иглистой мыши синтезируют кортизол и дегидроэпиандростерон (Quinn et al., 2013, 2016), в отличие от крыс и мышей (van Weerden et al., 1992). Более того, у самок каирской иглистой мыши не эстральный, но менструальный цикл (Bellofiore et

al., 2017, 2021). Важно, что геном некоторых видов иглистых мышей: каирской иглистой мыши (*A. cahirinus*), арабской иглистой мыши (*A. dimidiatus*), иглистой мыши Кэмпбелла (*A. kempi*), иглистой мыши Персиваля (*A. percivali*) и золотистой иглистой мыши (*A. russatus*) секвенирован (Maxeiner et al., 2023), что делает эти виды ещё более востребованными моделями в широких областях физиологии и нейронаук.

При этом данные о структурно-функциональной организации и развитии головного мозга иглистой мыши крайне немногочисленны и разрознены, что резко контрастирует с огромным числом обзорных статей, посвящённых регенерации этого животного (Maden, 2017; Pinheiro et al., 2018; Seifert, Muneoka, 2018; Maden, Brant, 2019; Arenas Gómez et al., 2020; Sandoval, Maden, 2020; Gaire et al., 2021; Wehner, Becker, 2022; Avila-Martinez et al., 2023; Okamura et al., 2023; Tomasso et al., 2024). Это ещё раз указывает на критическую необходимость всестороннего изучения нейробиологии этого животного объекта. Касательно физиологии зрения иглистой мыши, есть данные в пользу того, что данные животные в большей степени полагаются на зрительные ключи, чем родственные с ними песчанка (Greenberg, 1986; Hagbi, Eilam, 2022) и крыса (Ross, Kirk, 2007). Таким образом, структурно-функциональная организация и развитие зрительной системы иглистых мышей – предмет будущих исследований.

Цели и задачи исследования

Целью работы являлось сравнительное исследование постнатального развития функциональных популяций нейронов зрительного таламуса и коры млекопитающих.

Задачи:

1. Оценить тонкую функциональную организацию ориентационных модулей первичной зрительной коры кошек методом оптического картирования по внутреннему сигналу.

2. Провести сравнительную оценку развития ориентационных модулей первичной зрительной коры кошки в норме и после модификации зрительного окружения: световой депривации разного уровня.
3. Оценить развитие общей популяции нейронов зрительных таламических ядер кошки: наружного коленчатого тела и перигеникулярного ядра, во время докритического и критического периодов онтогенеза.
4. Оценить формирование в онтогенезе тормозных функциональных популяций нейронов зрительного таламуса кошки.
5. Оценить онтогенетическое развитие популяций релейных нейронов зрительных таламических ядер кошки, организующих Y проводящий канал, отвечающий за восприятие движения.
6. Оценить онтогенетическое развитие популяций релейных нейронов зрительных таламических ядер кошки, организующих W проводящий канал, модулирующий функционирование остальных проводящих каналов.
7. Оценить структуру и онтогенетическое развитие функциональных популяций нейронов зрительных таламических ядер зрелорождающегося грызуна – каирской иглистой мыши (*Acomys cahirinus*).

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач была проведена сравнительная оценка структуры и постнатального развития ориентационных модулей первичной зрительной коры кошки, постнатального развития нейрональных популяций зрительного таламуса кошки, а также – сравнительная оценка структуры и постнатального развития нейрональных популяций зрительного таламуса кошки и каирской иглистой мыши. Для этого были разработаны алгоритмы анализа оптических ориентационных карт, в том числе, полученных во время разных временных точек регистрации (Merkulyeva et al., 2019, 2025). Для

оценки структуры нейрональных популяций зрительного таламуса использованы маркёры как общей нейрональной популяции (белок NeuN), так и селективные маркёры, позволяющие визуализировать локальные популяции релейных нейронов (нефосфорилированные домены тяжёлых цепей нейрофиламентов, маркирующие проводящий канал Y типа у хищных и приматов, Ca^{2+} -связывающий белок кальретинин, маркирующий проводящий канал W типа у приматов) и интернейронов (Ca^{2+} -связывающие белки кальретинин и парвальбумин, декарбоксилаза глутаминовой кислоты, маркирующие популяции тормозных интернейронов). При исследовании развития зрительного таламуса кошки основной акцент поставлен на следующих возрастных периодах: перинатальный (0-4 дней), период открытия глаз (10-14 дней), начало критического периода развития (21-ый день), пик нейрональной пластичности (28-35 дней), спад нейрональной пластичности (62-123 дня), зрелость (животные старше 6 месяцев).

Положения, выносимые на защиту

1. В пределах ориентационных модулей первичной зрительной коры незрелых кошек наибольший уровень отклика отмечен в функциональных локусах, отвечающих за преимущественное восприятие горизонтальных стимулов.
2. Модификация зрительного окружения не меняет внутреннюю организацию и общую геометрию ориентационных модулей первичной зрительной коры.
3. Популяции нейронов А-слоёв дорзального ядра наружного коленчатого тела кошки являются гетерогенными и до начала критического периода развиваются гетерохронно.
4. Во время докритического периода развития в пределах дорзального ядра наружного коленчатого тела кошки существует временная популяция релейных нейронов W типа, исчезающая с возрастом.

5. Во время докритического периода развития в пределах дорзального ядра наружного коленчатого тела кошки существует временная популяция тормозных интернейронов, исчезающая с возрастом.
6. Во время докритического периода развития в пределах перигеникулярного ядра кошки существуют как минимум две временные популяции нейронов, исчезающие с возрастом.
7. Третий зрительный проводящий канал (W канал) определяет формирование корковых модулей первичной зрительной коры до начала критического периода развития.
8. С возрастом в пределах зрительного таламуса зрелорождающегося грызуна – каирской иглистой мыши, выявлено существование временных популяций релейных нейронов и интернейронов, сходно с тем, как это показано для кошки.

Научная новизна работы

Впервые методом оптического картирования по внутреннему сигналу проведено сравнительное исследование развития тонкой организации ориентационных модулей первичной зрительной коры кошки в норме, при полной световой депривации и ритмической световой стимуляции. Впервые продемонстрировано сохранение внутренней организации ориентационных модулей после модификации зрительного окружения и обоснованы механизмы, лежащие в основе этого явления. Впервые проведено комплексное сравнительное исследование организации нейрональных сетей зрительного таламуса кошки во время докритического периода. Описано несколько популяций наружного коленчатого тела и перигеникулярного ядра, исчезающих по мере созревания зрительной системы (временные популяции), среди которых популяции как релейных нейронов, так и интернейронов. Выдвинута концепция развития таламокорковых отношений, согласно которой формирование корковых модулей во время ранней фазы развития: до начала критического периода, происходит при содействии третьего проводящего

канала (W канала). Впервые исследованы нейрональные популяции зрительного таламуса уникального животного объекта – зрелорождающегося грызуна с высоким регенеративным потенциалом – каирской иглистой мыши. Намечены ключевые особенности постнатального развития выявленных нейронов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данная работа объединяет данные о механизмах работы и развития зрительных проводящих каналов, связывая их с формированием и развитием корковых модулей. Таким образом, работа развивает область знаний, посвящённых структурно-функциональной организации и развитию зрительного таламуса и коры млекопитающих. Получены приоритетные данные об организации временных нейрональных популяций зрительного таламуса кошки, в том числе, нейронов, синтезирующих ряд Ca^{2+} -связывающих белков, фермент декарбоксилазу глутаминовой кислоты, тяжёлые нейрофиламенты. Выдвинута концепция, согласно которой формирование корковых колонок до начала критического периода развития происходит при содействии третьего проводящего канала (W канала), что позволяет иначе взглянуть на сохранность / ранимость корковых модулей при модификации внешнего сенсорного окружения. Выявленные закономерности функции и развития таламокорковых отношений важны, в частности, для коррекции математических моделей работы зрительной системы млекопитающих. Получены сравнительные данные об организации и развитии зрительного таламуса кошки и каирской иглистой мыши, что позволяет осуществлять трансляцию многочисленных данных о зрительной системе кошки, накопленных на протяжении нескольких десятилетий, на новый модельный объект.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертации были представлены на 12-ти международных конференциях [42nd Annual Meeting of the Society for

Neuroscience (New Orleans, USA, 2012), XXII Съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 2013), «Прикладная оптика-2014» (Санкт-Петербург, 2014), XI конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2015), Neurones 2015 IBRO&IRUN Neuroscience Forum (Krakow, Poland, 2015), научный форум в честь 100-летия Физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2017), FENS Regional Meeting (Pécs, Hungary, 2017), 4th, 5th, 6th, 7th, 8th IEEE International Conference «Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies» (Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2021, 2022, 2023)], 13-ти всероссийских конференциях с международным участием [МЕТРОМЕД-2011 (Санкт-Петербург, 2011), «От детектора признака к единому зрительному образу» (Москва, 2012), «Современные проблемы нейробиологии» (Ярославль, 2014), «Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных и висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2015), «Современные проблемы нейробиологии» (Ярославль, 2016), «Интегративная физиология» (Санкт-Петербург, 2019, 2020, 2022, 2023, 2024, 2025), «Совещание по эволюционной физиологии им. академика Л.А. Орбели» (Санкт-Петербург, 2020), XXIV съезд физиологического общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, 2023)] и 4-х российских конференциях [XVII научная школа-конференция молодых ученых (Москва, 2013), молодёжная конференция «Нейробиология интегративных функций мозга» (Санкт-Петербург, 2013), «Современные аспекты интегративной физиологии» (Санкт-Петербург, 2018), «Обработка и интеграция информации в сенсорных системах: от внешнего сигнала к сложному образу» (Москва, 2022)].

Публикации по теме диссертации

Основное содержание диссертации отражено в 26 научных статьях в рецензируемых изданиях, 4 главах в монографиях, 1 патенте и 31 тезисах.

Структура и объём диссертации

Диссертация содержит главы: Введение, Обзор литературы, Методы, Результаты исследований, Обсуждение результатов, Выводы, Список литературы. Список литературы включает 1049 источников. Диссертация изложена на 380 страницах, содержит 53 рисунка, 15 таблиц и 1 приложение.

ГЛАВА 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Значительная часть информации данной части диссертации была ранее представлена в моих обзорных публикациях (Меркульева, 2019, 2021, 2022а, 2022б; Merkulyeva, 2024).

ЧАСТЬ 1. ПРОВОДЯЩИЕ КАНАЛЫ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Зрительная система – доминирующий орган чувств у большинства приматов, включая человека; при этом классическим объектом для исследования структуры, функции и развития зрительной системы на протяжении многих десятилетий являлась кошка – представитель отряда хищные (Orban, 1984; Parrey, 2024). В последние годы данный объект активно замещается грызунами, что легко объяснимо как рутинным использованием грызунов в фармакологических исследованиях, так и развитием молекулярно-генетических технологий, позволяющих редактировать геном мелких млекопитающих. Однако кошка была и остаётся адекватным объектом для изучения функции зрения, поскольку хищные, как и приматы, обладают хорошо развитым бинокулярным зрением, а также – сходными особенностями организации зрительных структур: наличием модулей первичной зрительной коры (da Costa, Martin, 2010; Rockland, 2010) и слоистой организацией (ламинацией) одной из основных таламических зрительных структур – дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд) (Weyand, 2016; Ghodrati et al., 2017; Михалкин, Меркульева, 2023).

Проведение и обработка информации в зрительной системе млекопитающих осуществляется посредством серии каналов, берущих начало в ганглиозном слое сетчатки и оканчивающихся в определённых областях неокортекса. Морфологическая гетерогенность нейронов, организующих разные проводящие каналы, определяется, в первую очередь, размером их сомы, величиной дендритного ветвления и толщиной аксона; функциональная гетерогенность этих нейронов состоит в различных пространственно-

временных свойствах их рецептивных полей (Подвигин и др., 1986; Lennie, 1980; Livingstone, Hubel, 1988; van Essen et al., 1992; Merigan, Maunsell, 1993; Callaway, 2005; Kaplan, 2008; Nassi, Callaway, 2009; Ghodrati et al., 2017). Как итог, разные проводящие каналы принимают участие в различных аспектах зрительного восприятия: в пространственном зрении, анализе движения, предметном зрении, цветоощущении и пр. (Derrington et al., 1984; Livingstone, Hubel, 1987; Schiller, Logothetis, 1990; Merigan, Maunsell, 1993; Casagrande, 1994; Rima, Schmid, 2000; Bullier, 2001; Nassi, Callaway, 2009; Martin, Solomon, 2018).

Основными полагают три проводящих канала: X, Y и W – у представителей отряда хищные (*Carnivora*); Магно, Парво и Конио¹ – у приматов (*Primates*), включая человека (Lennie, 1980; de Monasterio, Gouras, 1975; Merigan, Maunsell, 1993; Kremers, 1999; Troy, Shou, 2002; Wässle, 2004; Tootell, Nasr, 2017) и тупай (*Scandentia*) (Diamond et al., 1993). У исследованных грызунов (*Rodentia*) (Perry, 1979; Peichl et al., 1987), зайцеобразных (*Lagomorpha*) (Peichl et al., 1987; Rockhill et al., 2002; Famiglietti, 2004), копытных (*Euungulata*) (Hebel, 1976; Peichl et al., 1987), сумчатых (*Marsupialia*) (Sanderson et al., 1984; Henry, Mark, 1992), морских млекопитающих семейства *Mustelidae* (Mass, Supin, 2000) также выявлено несколько типов зрительных нейронов ганглиозного слоя сетчатки. Информация о проводящих каналах у однопроходных отсутствует; возможно, параллельный способ организации проводящих зрительных путей – базовое свойство зрительной системы плацентарных млекопитающих.

1.1. Классификация нейронов ганглиозного слоя сетчатки

В основу классификации проводящих каналов положено деление клеток ганглиозного слоя сетчатки на *морфотипы*. У приматов: макака-резуса

¹ Как будет сказано ниже, одним из основных приёмников афферентов ганглиозных клеток сетчатки у хищных и приматов является шестислойное дорзальное ядро наружного колленчатого тела (НКТд). У приматов волокна ганглиозных клеток сетчатки оканчиваются в трёх слоях НКТд: крупноклеточных слоях (магноцеллюлярных, от лат. *magnus* – крупный), в мелкоклеточных слоях (парвоцеллюлярных, от лат. *parvus* – мелкий), и в слоях, состоящих из наиболее мелких нейронов (кониоцеллюлярных, от греч. *konio* – пыль). Именно эти слои и дали названия трём проводящим каналам у приматов: Парво, Магно и Конио.

(*Macaca mulatta*) и человекообразных обезьян (надсем. *Hominoidea*), S. Polyak (1936) выделил шесть морфотипов клеток ганглиозного слоя сетчатки: (1) клетки-зонтики (*parasol*) – крупные нейроны с широким плоским дендритным деревом; (2) кустистые клетки (*shrub*) – с крупным шаровидным ветвлением; (3) клетки-гирлянды (*garland*) – с очень длинными многократно ветвящимися дендритами; (4) гигантские клетки (*giant*) – самые крупные клетки, возможно, подтип *parasol* клеток; (5) клетки-лилипуты (*midget*) – самые мелкие клетки с ограниченным ветвлением; а также (6) мелкие нейроны с очень тонкими и редкими дендритами, не получившие определённого названия. Через 40 лет В. Boycott и Н. Wässle (1974) описали в ганглиозном слое сетчатки домашней кошки (*Felis catus*) 4 типа клеток: α – крупные клетки с широким дендритным деревом; β – мелкие клетки с узким дендритным деревом; γ – мелкие клетки с широким ветвлением дендритов; δ – клетки с более крупной сомой, чем у γ -клеток, и морфологией дендритов, напоминающей α -клетки. Несколько позже А. Leventhal и соавт. (1980) обнаружили у кошки ещё один тип ганглиозных клеток, посылающих аксоны в ретинорецептивную область таламического комплекса заднелатеральных ядер и подушки (LP-pulvinar комплекс); они были названы ϵ -нейронами.

Сходство между разными типами клеток ганглиозного слоя сетчатки у приматов и хищных было очевидным, и по аналогии с кошкой, *parasol* и *midget* нейроны ганглиозного слоя сетчатки приматов стали называть $P\alpha$ и $P\beta$ нейронами, соответственно, где приставка “P” означает “примат” (Perry, Cowey, 1981). Кроме *parasol* и *midget*, прочие названия типов клеток из классификации S. Polyak не прижились; клетки ганглиозного слоя сетчатки приматов, аналогичные γ , δ и ϵ -типам кошки, были названы $P\gamma$, $P\delta$ и $P\epsilon$ -нейроны, соответственно (Perry, Cowey, 1981; Perry et al., 1984). Численно, в сетчатке доминируют β (*midget*) нейроны, составляя около 80% – у приматов (Perry et al., 1984; Weller, Kaas, 1989) и 40-60% – у кошки (Fukuda, Stone, 1974; Wässle, 2004). Нейроны α (*parasol*) типа составляют у приматов и кошки по 10% от популяции клеток ганглиозного слоя сетчатки (Perry et al., 1984).

Процентное число прочих нейронов ганглиозного слоя сетчатки отрядоспецифично: у хищных (домашней кошки, иберийской дикой кошки (*Felis silvestris tartessia*) и морской выдры (*Enhydra lutris*)) оно составляет 40-60% от общей популяции ганглиозного слоя сетчатки (Fukuda, Stone, 1974; Stone et al., 1979; Stanford et al., 1983; Mass, Supin, 1987; Williams et al., 1993; Wässle, 2004), у приматов: макак-резус, яванский макак (*Macaca fascicularis*) – около 10% (de Monasterio, Gouras, 1975; Schiller, Malpeli, 1977; Perry et al., 1984; Weller, Kaas, 1989).

Параллельно с анатомическим делением, С. Enroth-Cugell и J. Robson (1966) разрабатывали функциональную классификацию ганглиозного слоя сетчатки кошки, согласно которой выделили 2 типа клеток: X и Y. Основопологающим признаком деления был тип ответа нейрона на такое положение стимула относительно рецептивного поля, когда характер изменения освещения в одной его половине был противоположен изменению освещения в другой его половине (“нуль-позиция”). X клетки в такой ситуации не отвечают на реверсию стимула, поскольку обладают линейной суммацией ответа; в противоположность им, Y клетки демонстрируют нелинейную зависимость своего ответа от положения стимула (Enroth-Cugell, Robson, 1966). Вскоре было отмечено, что скорость проведения импульса аксонами X/*midget* клеток ниже, чем аксонами Y/*parasol* нейронов: у кошки: 20-25 м/с vs 35-45 м/с (Fukada, 1971; Stone, Hoffmann, 1972; Berson, 1987), у макака-резус – 9-14 м/с vs 16-30 м/с (Schiller, Malpeli, 1977).

В это же время J. Stone и К.-Р. Hoffmann (1972) выявили в ганглиозном слое сетчатки кошки особую функционально группу ганглиозных клеток, имеющую самые медленно проводящие аксоны: 9 м/с. По аналогии с X/Y классификацией, эти клетки были названы W нейронами, где алфавитный порядок “W-X-Y” указывает на возрастающий градиент скорости проведения нервного импульса после стимуляции хиазмы (Stone, Hoffmann, 1972). Этот факт был подтверждён в иных исследованиях на кошке; диапазон скоростей проведения при этом несколько сместился, составив 3-15 м/с (Fukada, 1971;

Berson, 1987). Интересно, что более чем за 10 лет до публикации данных об X/Y/W нейронах сетчатки, G.H. Bishop и M.H. Clare (1955) описали в составе оптического нерва кошки несколько типов волокон, различающихся по скорости проведения нервного импульса; это описание в значительной мере сходно с характеристиками волокон клеток X, Y и W типов. В дальнейшем, подобные клетки были обнаружены и у приматов (Casagrande, 1994).

В ходе развития X/Y/W классификации, было отмечено, что для большинства Y нейронов у кошки и *parasol* клеток у приматов характерно кратковременное приращение активности на появление стимула в пределах рецептивного поля (*transient* ответ) (Enroth-Cugell, Robson, 1966; Cleland et al., 1971; Ikeda, Wright, 1972); для X и *midget* нейронов – длительная активность, продолжающаяся во всё время стимуляции (*sustained* ответ) (Cleland et al., 1971; Ikeda, Wright, 1972)². В те же годы было создано ещё несколько классификаций; в частности, деление нейронов на *brisk* (быстро реагирующих на стимуляцию) и *sluggish* (реагирующих на стимул с определённой задержкой) типы; согласно этому признаку, авторы подразделили *transient* и *sustained* нейроны на 2 подтипа: *brisk-transient* и *brisk-sustained*, и *sluggish-transient* и *sluggish-sustained* клетки (Cleland, Levick, 1974a,b). В серии работ, у кошки было обнаружено полное или частичное соответствие между клетками ганглиозного слоя сетчатки $\alpha/\beta/\gamma$ и Y/X/W типов (Boycott, Wässle, 1974; Leventhal, 1982; Stanford, Sherman, 1984), а также – между клетками ганглиозного слоя сетчатки $\alpha/\beta/\gamma$ и *transient (brisk-transient)*, *sustained (brisk-sustained)* и *sluggish* типов (Cleland, Levick, 1974b; Wilson, Stone, 1975; Stanford, 1987; Usrey, Reid, 2000). Отмечу, что неярко выраженный ответ клеток W типа, вкупе с мелким размером их сомы, затрудняет регистрацию потенциалов *in vivo* (Xu et al., 2005), и является одной из причин менее

² Каждый из обозначенных типов нейронов делится, в свою очередь, на 2 подтипа: ON (на засветку отвечают приращением импульсной активности) и OFF (на засветку отвечают снижением импульсной активности); данные подтипы впервые были выявлены S. Kuffler (1953).

значительного прогресса в изучении этих клеток, по сравнению с нейронами, дающими начало Х/Парво и Y/Магно каналам.

1.2. Гетерогенность популяции нейронов ганглиозного слоя сетчатки, организуемыми Конио/W проводящий канал

Исторически сложилось так, что при описании ретинального источника Конио/W проводящего канала у хищных речь идёт о некоей общей группе ганглиозных клеток сетчатки – нейронах W типа. Однако в сетчатке кошки было описано не менее 15 разных типов ганглиозных клеток, предположительно эквивалентных функциональной группе W нейронов (Kolb et al., 1981); впоследствии эти подтипы были охарактеризованы морфологически как γ , δ , ϵ , ζ , η , θ , ι , κ , λ нейроны (Boycott, Wässle, 1974; Leventhal et al., 1980; Berson et al., 1998; Berson et al., 1999; Isayama et al., 2000, 2009).

У приматов (*Macaca sp.*) выявлено не менее 6-8 типов ганглиозных клеток, проецирующихся в НКТд, но не относящихся к *parasol* и *midget* нейронам (Polyak, 1936; Dacey, Packer, 2003; Dacey et al., 2003). Среди них основным полагается тип малых 2-ярусных (*small bistratified*) нейронов³, отличительная особенность которых – 2 яруса дендритов, во внутренней и в наружной частях внутреннего плексиформного слоя сетчатки; эти нейроны обнаружены у многих видов: обыкновенной игрунки (*Callithrix jacchus*), бурого черноголового капуцина (*Cebus apella*), свинохвостого макака (*Macaca nemestrina*), яванского макака, макака-резуса, человека (Famiglietti, 1987; Dacey, 1993; Ghosh, Grünert, 1999; Silveira et al., 1999; Marshak, Mills, 2014). Сходная терминология используется лишь в единичных работах на хищных. Возможная причина тому – длительное время доминировавшее авторитетное мнение о том, что у кошки нет малых 2-ярусных нейронов, которые полагались характерной чертой сетчатки приматов (Boycott, Wässle, 1974).

³ Существует точка зрения, что малые 2-ярусные нейроны соответствуют “shrub” клеткам, описанным S.Polyak (Dacey, 1993).

При этом на сегодняшний день 2-ярусность ветвления дендритов ганглиозных клеток сетчатки показана для θ , ζ и η типов нейронов – у кошки (Isayama et al., 2000); у для θ и ι клеток – у хорька (*Mustela putorius furo*) (Isayama et al., 2009).

Если рассматривать функциональные классификации, то было выделено не менее 7 функциональных типов нейронов W типа (Troy, Shou, 2002), но наиболее изученными являются четыре. У кошки выделяют два основных класса W нейронов: тонические (W1) и фазические (W2) (Fukuda, Stone, 1974; Stone, Keens, 1980). Сома фазических W нейронов, диаметр их аксонов, а также скорость проведения по нему импульса меньше таковых у тонических W нейронов, которые по этим параметрам более сходны с X клетками (Berson, 1987; Stanford, 1987; Rowe, Palmer, 1995). Среди W нейронов отмечены особые подгруппы: среди фазических – «ON/OFF» клетки (возбуждаются как при усилении, так и при ослабевании освещённости) – в исследовании (Berson et al., 1998) описаны как ζ -клетки, и дирекционально-селективные нейроны (клеточный ответ прирастает при появлении движущегося объекта в пределах локальной (менее 6 град.) области рецептивного поля); среди тонических – цветокодирующие нейроны и клетки, подавляемые контрастом («*suppressed-by-contrast cells*»): амплитудная модуляция ответа у этих клеток снижается при повышении контраста предъявляемого стимула (Hoffmann, 1973; Fukuda et al., 1984; Berson, 1987; Stanford, 1987; Rowe, Cox, 1993; Rowe, Palmer, 1995). В сетчатке приматов, среди ганглиозных нейронов, не относящихся к Магно и Парво каналам, также выявлены дирекционально-селективные нейроны и «ON/OFF» клетки (de Monasterio, Gouras, 1975); на основании анализа морфологии последних (сетчатка свинохвостого макака) высказано предположение об их принадлежности к 2-ярусным ганглиозным нейронам (Dacey, 1993). Таким образом, очевидно, что рассматривать Конио/W проводящий канал как однородную систему нельзя.

Что касается филогенетического аспекта, то в работах Т. Isayama и соавт. (2000, 2009) проводится параллель между одним из типов 2-ярусных нейронов

(1 клетками) хищных и 2-ярусными дирекционально-селективными ганглиозными нейронами европейского кролика (*Oryctolagus cuniculus*) (Famiglietti, 1992; Yang, Masland, 1992; Vaney, 1994). При этом общее сходство между W нейронами сетчатки кошки и 2-ярусными ганглиозными нейронами сетчатки кролика отмечено ещё в самых ранних работах (Hoffmann, 1973). Эти данные позволяют полагать филогенетическую древность ганглиозных клеток сетчатки, организующих W/Конио проводящий канал.

1.3. Классификация нейронов наружного коленчатого тела

Основной объем ретинальных афферентов следует в дорзальное ядро наружного коленчатого тела (НКТд). У хищных, афференты X и Y нейронов оканчиваются в слоях A, A₁ (X клетки – преимущественно в их центральных зонах, Y клетки – в краевых дорзальных и вентральных) и в крупноклеточном (магноцеллюлярном) слое C (слой Cm); афференты W нейронов – в вентральных мелкоклеточных (парвоцеллюлярных) слоях C (слои Cp) (Wilson et al., 1976; Mitzdorf, Singer, 1977; Stone et al., 1979; Raczkowski, Rosenquist, 1983; Hassler, Hajdu, 1985). У приматов, афференты *midget* и *parasol* нейронов ганглиозного слоя сетчатки оканчиваются в дорсальных парвоцеллюлярных и вентральных магноцеллюлярных слоях, соответственно (Perry et al., 1984; Blakemore, Vital-Durand, 1986; Michael, 1988; Conley, Fitzpatrick, 1989; Merigan et al., 1991; Kremers, 1999). Афференты нейронов ганглиозного слоя сетчатки, формирующих Конио/W канал, в зависимости от таксономического положения животного, оканчиваются или во вставочных (*intercalated*, I) и кониоцеллюлярных (*koniocellular*, K) слоях – у представителей полу-обезьян (группа *Prosimian*, или *Strepsirrhini*), или также в поверхностных (*superficial*, S) слоях – у настоящих обезьян (группа *Simian*, или *Anthropoidea*) (Itoh et al., 1982; van Essen, Maunsell, 1983; Perry et al., 1984; Blakemore, Vital-Durand, 1986; Conley, Fitzpatrick, 1989; Merigan et al., 1991; Casagrande, 1994; Feig, Harting, 1994; Martin et al., 1997; Hendry, Reid, 2000; White et al., 2001; Shostak et al., 2002; Wässle, 2004; Szmajda et al., 2008; Baldwin, Krubitzer, 2018).

Стоит сразу оговориться, что несмотря на достаточно высокую степень гомологии между проводящими каналами у хищных и приматов на уровне ганглиозного слоя сетчатки, гомология между ними на уровне НКТд признана не всеми. Во-первых, имеются данные о гетерогенности популяции клеток ганглиозного слоя сетчатки приматов, проецирующихся в парвоцеллюлярные слои: показано, что в дополнение к *midget* нейронам, в этих слоях оканчиваются волокна как минимум ещё двух типов клеток (Rodieck, Watanabe, 1993). Во-вторых, есть мнение о том, что у приматов в пределах НКТд есть два функционально различных типа X нейронов: в магноцеллюлярных слоях (составляют основной процент от популяции) и в парвоцеллюлярных слоях (составляют наибольший процент от популяции), в то время как Y нейроны магноцеллюлярных слоёв (составляют 15-25% от популяции) являют собой отдельный тип клеток (Kaplan, Shapley, 1982; Blakemore, Vital-Durand, 1986), гомологичный нейронам слоёв A и A1 у кошки (Kaplan, Shapley, 1982). Более того, некоторыми авторами показано полное отсутствие Y нейронов (оцениваемых по тесту на «нуль-позицию») в магноцеллюлярных слоях НКТд приматов (Usrey, Reid, 2000). Данные различия между проводящими каналами хищных и приматов не должны удивлять, поскольку с таксономической точки зрения, приматы удалены от хищных намного дальше, чем от грызунов и зайцеобразных (Kaas, 2013).

Не столь проста и ситуация с хищными. В ранних работах было показано, что ганглиозные нейроны разных функциональных типов у кошки в большей степени связываются с геникулятными релейными нейронами своего типа (Cleland et al., 1971; Wilson et al., 1976). Но ещё до появления функционального деления геникулятных нейронов на Y/X типы, существовала их морфологическая классификация, основанная на методике импрегнации серебром по-Гольджи и предложенная R.W. Guillery (1966). Он выделил 4 типа релейных клеток НКТд: нейроны I типа, обладающие крупной сомой и длинными дендритами, пересекающими границы соседних слоёв; нейроны II типа, которым свойственны многочисленные гроздеподобные выросты на

коротких дендритах; нейроны III типа, для которых характерна сома очень маленького размера и аксоны, не выходящие за пределы своего слоя; и нейроны IV типа, преимущественно локализующиеся в вентральных слоях НКТд и обладающие гладкими дендритами, которые ориентированы параллельно слоям. Очень скоро было выявлено определённое соответствие между X/Y классификацией и делением R.W. Guillery: между типами I/II и Y, типами II/III и X, и типами IV и W (Friedlander et al., 1981). Однако позже, во-первых, было обнаружено, что X и Y клетки у кошки, а также клетки парвоцеллюлярных и магноцеллюлярных слоёв НКТд являют собой неоднородные популяции. Во-первых, у кошки были выявлены X клетки особого подтипа (так называемые *lagged X-cells*), характерным свойством которых, отличающим их от X клеток ганглиозного слоя сетчатки и от *nonlagged X* геникулятных нейронов, был особый ранний ответ на зрительную стимуляцию: не возбуждение, но торможение, что приводило к временной задержке основной волны импульсации (Mastronarde, 1987a,b; Humphrey, Weller, 1988). Несколько позже сходный тип ответа был обнаружен у подгруппы Y нейронов (*lagged Y-cells*) (Mastronarde et al., 1991); затем – у группы нейронов парвоцеллюлярных и магноцеллюлярных слоёв макака-резуса (Saul, 2008). Во-вторых, было показано, что многие из X нейронов обладают морфологией не II типа, но I типа, согласно делению R.W. Guillery (Humphrey, Weller, 1988). Таким образом, положение о переключении различных клеток ганглиозного слоя сетчатки исключительно на геникулятных клетках своего типа несколько упрощена. Однако, несмотря на это и на все обозначенные выше нюансы, определённая степень гомологии между зрительными проводящими каналами у хищных и приматов на уровне ганглиозного слоя сетчатки принято большинством исследователей.

1.4. *Нейрохимические маркёры проводящих каналов*

Факт существования параллельных каналов обработки зрительной информации требует возможности селективного маркирования нейронов в

составе этих каналов. На сегодняшний день выявлено два специфических маркера нейронов в составе Y (Магно) канала, позволяющих визуализировать их в сетчатке и НКТд: (1) антитела *SMI-32* к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов (Sternberger, Sternberger, 1983), (2) антитела *CAT-301*, антигеном для которых являются поверхностные протеогликаны, образующие перинейрональную сеть (Hockfield et al., 1983). Это мнение основано на том, что оба антитела метят: у приматов – нейроны магноцеллюлярных слоёв НКТд (*SMI-32*: Gutierrez et al., 1995; Chaudhuri et al., 1996; *CAT-301*: Hockfield et al., 1983), у кошки – нейроны НКТд и медиального интерламинарного ядра (входит в комплекс НКТ), имеющие морфологию клеток I типа по классификации R.W. Guillery (*SMI-32*: Bickford et al. 1998; van der Gucht et al., 2001; *CAT-301*: Sur et al., 1988; Hockfield, Sur, 1990), а также крупные нейроны ганглиозного слоя сетчатки, имеющие шаровидное дендритное древо, т.е. морфологию клеток Y/α типа (Burnat et al., 2012). Ещё одним презумптивным маркером нейронов Y (Магно) канала полагают нейрональный кальмодулин-связывающий протеин *PCP4* (*Purkinje cell protein 4*) (Harashima et al., 2011), экспрессирующийся в магноцеллюлярных слоях НКТд приматов и в Y нейронах НКТд хорьков (Kawasaki et al., 2004).

Относительно недавно был предложен маркер нейронов X (Парво) канала: показано, что транскрипционный фактор *FoxP2* экспрессируется в пределах ганглиозного слоя сетчатки и НКТд только в популяции X нейронов: у хорьков (Iwai et al., 2013; Sato et al., 2017), кошки (Duffy et al., 2014), а в НКТд приматов – в популяции нейронов парвоцеллюлярных слоёв (Iwai et al., 2013). Однако анализ изображений, представленных на рисунках работы (Duffy et al., 2014), показывает, что яркие иммунопозитивные нейроны в значительном количестве присутствуют и в слоях Сп, которые, как известно, содержат почти исключительно W нейроны, но не X клетки (см. выше).

Маркерами нейронов W/Конио канала на уровне НКТд у приматов (Casagrande, 1994; Hendry, Yoshioka, 1994; Soares et al., 2001), тупай (Diamond et al., 1993) и восточной серой белки (*Sciurus carolinensis*) (Felch, Van Hooser,

2012) полагают: (1) Ca^{2+} -связывающий белок *кальбиндин-28kDa* и (2) α -субъединицу кальмодулин-зависимой протеинкиназы II типа (CamKII α). У приматов и тупай, нейроны, иммунопозитивные к этим маркёрам, локализуются в пределах вставочных, поверхностных и кониоцеллюлярных слоёв НКТд (Diamond et al., 1993; Hendry, Yoshioka, 1994; Johnson, Casagrande, 1995; Yan et al 1996; Goodchild, Martin, 1998; Rodman et al., 2001; Soares et al., 2001; Baldwin, Krubitzer, 2018). Данный факт был подтверждён в ходе оптогенетического исследования с использованием праймера к CamKII α (Klein et al., 2016). При этом у хищных: кошки и хорька, нейроны, иммунопозитивные к *кальбиндину-28kDa*, локализуются во всех слоях НКТд, не ограничиваясь только Сп слоями (Sanchez-Vives et al., 1996; Merkulyeva et al., 2025). Данные по распределению в НКТд кошки CamKII α отсутствуют.

Отмечу, что несмотря на различия в распределении кальбиндин-иммунопозитивных нейронов в НКТд у представителей разных отрядов, в мезэнцефалической зрительной структуре – передних холмиках, оно имеет значительно сходство. Как у хищных (кошка, хорёк) (Mize et al., 1992; Mize, 1996, 1999; Behan et al., 2002), так и у приматов (бурый черноголовый капуцин) (Soares et al., 2001), иммунопозитивные нейроны выявлены в верхнем сером слое, относящемся к W/Конио каналу. Интересно, что у восточной серой белки – грызуна с высокоспециализированным зрением, иммунопозитивные к кальбиндину нейроны также выявлены в верхнем сером слое передних холмиков, а также – в слое №3 НКТд, содержащем W нейроны (Felch, Van Hooser, 2012).

1.5. Основные подкорковые проекции зрительных проводящих каналов

Самыми локальными являются проекции нейронов в составе X / Парво канала. У кошки проекции ганглиозных нейронов X типа обнаружены, помимо НКТд, в специфическом для отряда хищные подразделения комплекса ядер НКТ – медиальном интерламинарном ядре, как и проекции нейронов Y и W типов (Itoh et al., 1981; Rowe, Dreher, 1982; Sur et al., 1987; Berson et al., 1999).

При этом нейроны Y / Магно и W / Конио каналов организуют обширные связи с мезэнцефалическими и диэнцефалическими структурами мозга.

У кошки, проекции Y и W нейронов выявлены в таламическом комплексе заднелатеральных ядер и подушки (ЗЛ-пульвинар комплексе) (Leventhal et al., 1980; Mason, 1981; Mize, 1996; Itoh et al., 1982), при этом большинство проекций терминируется на границе подушки и латерального ЗЛ-ядра (ЗЛл) (Leventhal et al., 1980; Mason, 1981). Интересно, что в этой же области ЗЛл ядра обнаружили особую популяцию клеток, получающих прямые колликулярные входы (Abramson, Chalupa, 1985). Наши данные о постнатальном развитии паттерна распределения фермента ацетилхолинэстеразы в комплексе ЗЛ ядер тоже указывают на возможную связь между этой частью ЗЛл ядра и колликулярными проекциями (Меркульева и др., 2015, 2020). Возможно, эта зона ответственна за интеграцию между ретинальными и колликулярными входами на диэнцефалическом уровне. У приматов нейроны Магно и Конио каналов организуют проекции в собственно ядра подушки (Cowey et al., 1994); наибольший объём получает медиальное ядро нижней части подушки (Itaya, Van Hoesen, 1983; Nakagawa, Tanaka, 1984; Cowey et al., 1994; O'Brien et al., 2001; Warner et al., 2010).

Значительный объём проекций Y и W нейронов сетчатки кошки приходит в передние холмики (Cleland, Levick, 1974a; Fukuda, Stone, 1974; Stone, Keens, 1982; Wässle, 1982; Hoffmann, 1973; Hassler, Hajdu, 1985; Berson, 1987; Chen et al., 1996; Mize, 1996, 1999). Данная картина сходна с таковой для нейронов Магно и Конио каналов у приматов (Schiller, Malpeli, 1977; Harting et al., 1978, 1991; Benevento, Yoshida, 1981; Perry, Cowey, 1984; Stepniewska et al., 2000).

У кошки волокна Y и W нейронов сетчатки обнаружены в перигеникулярном ядре (ПГЯ) (Hassler, Hajdu, 1985; Sur et al., 1987). Перигеникулярное ядро является частью таламического ретикулярного ядра и расположено дорзальнее от НКТд (Guillery, Harting, 2003; Murphy, Sillito, 1996;

Sanchez-Vives et al., 1996). Основной функцией ПГЯ является возвратное торможение НКТд (Dubin, Cleland, 1977; Fitzgibbon, 2002; Friedlander et al., 1981; Sherman, Guillery, 2002). ПГЯ также принимает участие в переводе синхронизированной низкочастотной активности во время сна в несинхронизированную высокочастотную активность во время бодрствования, то есть в регуляции цикла «сон-бодрствование» (Ahlsén et al., 1978; Uhlich et al., 1991; Kim et al., 1995; Lee, McCormick, 1997).

И у кошки, и у приматов волокна ганглиозных нейронов W-типа (ϵ -тип – у кошки, γ -тип – у приматов) также обнаружены в ядрах добавочной оптической системы: дорзальное терминальное, латеральное терминальное, медиальное терминальное (Farmer, Rodieck, 1982; Telkes et al., 2000) и комплексе претектума (Ballas et al., 1981; Perry, Cowey, 1984; Koontz et al., 1985; Leventhal et al., 1985). Нейроны добавочной оптической системы реагируют на движущиеся зрительные стимулы и являются контрольным элементом глазодвигательной системы (Giolli et al., 2006).

Специфическая мишень для нейронов, организующих W / Конио каналы – комплекс супрахиазматических ядер. У кошки проекции к нему организованы нейронами W-типа (Koontz et al., 1985; Chen et al., 1996; Murakami et al., 1989; Pu, 1999). У приматов – так называемыми “внутренне-фоточувствительными ганглиозными клетками сетчатки” (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*), синтезирующими меланопсин (Do, Yau, 2010; Schmidt et al., 2011).

1.6. Основные корковые проекции зрительных проводящих каналов

Основным приёмником геникулятных афферентов со стороны всех проводящих каналов является первичная зрительная кора (поля 17 и 18 – у кошки, или поля V1 и V2 – у приматов). У кошки большинство терминалей геникулокорковых аксонов X и Y клеток оканчивается в слоях III, IV и VI (Gilbert, Wiesel, 1983; McGuire et al., 1984; Freund et al., 1985; Kawano, 1998). Терминали аксонов W клеток – в слоях I, III и V (LeVay, Gilbert, 1976;

Leventhal, 1979; Kawano, 1998; Anderson et al., 2009). У приматов, аксонные терминалы нейронов парвоцеллюлярных слоёв оканчиваются в поле V1 в слоях II/III, IVA и IVС β , аксонные терминалы нейронов магноцеллюлярных слоёв – в слоях II/III, IVB, IVС α и VI (Hubel, Wiesel, 1977; Levitt et al., 1994; Boyd et al., 2000; Kogan et al., 2000). Входы из кониоцеллюлярных слоёв следуют в слои I и III, полностью избегая нижний этаж коры (Fitzpatrick et al., 1983; Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Casagrande, 1994; Ding, Casagrande, 1997; Casagrande et al., 2007).

Вне первичной зрительной коры, основной объём волокон X клеток у кошки следуют в поле 21a, Y клеток – в заднемедиальную супрасильвиеву область (PMLS); данные области полагаются «высшими» центрами X и Y каналов (Pettigrew, Dreher, 1987; Katsuyama et al., 1996; Minville, Casanova, 1998; Boyd, Matsubara, 1996, 1999; Stewart et al., 2000; Sherk, Fowler, 2002). Волокна геникулятных нейронов W типа обнаружены в полях 19, 20a, 20b, 21a, областях PMLS, PLLS (заднелатеральная супрасильвиева область) и VLS (вентролатеральная область) (Updyke, 1975; Dreher et al., 1980; Raczkowski, Rosenquist, 1980; Kawano, 1998; Anderson et al., 2009). У приматов, в силу значительного развития зрительных областей коры и неокортекса в целом, в состав зрительных проводящих каналов входит значительно больше областей коры. Волокна из магноцеллюлярных слоёв приходят в области V3, V4, MT (*medial temporal area* или V5), MST (*medial superior temporal area*), FST (*fundus of the superior temporal sulcus*), STP (*superior temporal polysensory area*), PO (*parieto-occipital area*), LOP (*lateral occipital peripheral area*), VIP (*ventral intraparietal area*), LIP (*lateral intraparietal area*), волокна из парвоцеллюлярных каналов – в области V3, V4, FST, DP (*dorsal prelunate area*), ITC (*inferior temporal cortex areas*) (Maunsell, van Essen, 1983; Merigan et al., 1991; Van Essen et al., 2001; Wandell et al., 2007; Kaas, 2013; Kaas et al., 2018; Setogawa et al., 2021). «Высшим» центром Магно системы полагают расположенные области VIP и LIP, нейроны которых обладают большими рецептивными полями, чувствительностью к направлению движения и

бинокулярной диспаратности (Van Essen et al., 2001; Wandell et al., 2007; Kaas, 2013), «высшим» центром Парво системы – области в составе ИТС, нейроны которых чувствительны к ориентации и цвету объекта и формируют популяцию «нейронов-детекторов», реагирующих на целостное изображение лица или буквенные символы (Sugase-Miyamoto et al., 2011; Setogawa et al., 2021). Проекции кониоцеллюлярных нейронов обнаружены в области V3, V4, MT, ИТС (Yukie, Iwai, 1981; Lysakowski et al., 1988; Hernández-González et al., 1994; Beck, Kaas, 1998; Boyd, Matsubara, 1999; Rodman et al., 2001; Sincich et al., 2004).

1.7. Основные функции зрительных проводящих каналов

На уровне сетчатки и НКТд, нейроны проводящих каналов у хищных и приматов различаются по серии функциональных характеристик, среди которых наиболее изучены пространственное и временное разрешение, контрастная чувствительность и цветооппонентность (наличие входов со стороны колбочек разных типов).

Ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало Y/Магно и X/Парво каналам, и соответствующие нейроны НКТд характеризуются дендритными деревьями разного размера: широким – у нейронов Y/Магно канала, и узким – у нейронов X/Парво канала: 200-700 $\mu\text{м}$ vs 70-300 $\mu\text{м}$ (Cleland et al., 1971; Wilson et al., 1976; Bullier, Norton, 1979; Blakemore, Vital-Durand, 1986; Sur et al., 1987; Lee et al., 2011). Диаметр дендритного дерева нейронов W/Конио канала составляет 25-400 $\mu\text{м}$ – у приматов (Dacey, 1993; Silveira et al., 1999), 180–300 $\mu\text{м}$ – у хорька (Isayama et al., 2009) и 180–800 $\mu\text{м}$ – у кошки (Boycott, Wässle, 1974; Fukuda et al., 1984), т.е. занимает промежуточные значения. Как итог, пространственное разрешение нейронов Y/Магно канала ниже, чем у нейронов X/Парво канала: 1,5 цикл/угл.град. vs 2,5-4,5 цикл/угл.град – у кошки (Hoffmann et al., 1972; Cleland et al., 1973; Wilson et al., 1976; Bullier, Norton, 1979; Ikeda, Tremain, 1979) и 12,8 цикл/угл.град. vs 18-20 цикл/угл.град – у макака-резуса (Crook et al., 1988; Lee et al., 2011). Пространственное

разрешение W/Конио нейронов занимает промежуточные значения (Xu et al., 2002).

Аксоны нейронов в составе разных каналов миелинизированы в разной степени, что определяет соответствующий диаметр нервного волокна: 2,0-4,5 $\mu\text{м}$ – у нейронов Y/Магно канала vs 1,0-2,5 $\mu\text{м}$ – у нейронов X/Парво канала (Sur et al., 1987; Walsh et al., 1999). В итоге, данные нейроны отличаются по скорости проведения ими нервного импульса: 30-40 м/с vs 15-23 м/с (Fukada, 1971; Hoffmann et al., 1972; de Monasterio, Gouras, 1975; Schiller, Malpeli, 1977) и по временному разрешению: на уровне сетчатки: верхним пределом для нейронов Y(Магно) канала являются временные частоты 50-100 Гц, для нейронов X(Парво) канала – 30 Гц; на уровне НКТд оптимальными для нейронов Y(Магно) канала являются частоты 7-15 Гц, для нейронов X(Парво) канала – 5-9 Гц (Livingstone, Hubel, 1987; Reid, Shapley, 1992; Hawken et al., 1997; Kremers, 1999; Usrey, Reid, 2000; Lee et al., 2011). Скорость проведения нервного импульса аксонами нейронов W/Конио канала ниже, чем у нейронов Y/Магно и X/Парво каналов (Stone et al., 1979; Casagrande, 1994), и составляет у кошки 3–15 м/с (Fukada, 1971; Stone, Hoffmann, 1972; Berson, 1987), у макака-резус – 11,5 м/с (Schiller, Malpeli, 1977). Скорость проведения нервного импульса W нейронами составляет 3-15 м/с (Fukada, 1971; Berson, 1987). При этом, как было показано у мармозетки (*Callithrix jacchus*), в определённых условиях частота импульсации нейронов кониоцеллюлярных слоёв НКТд легко переходит из медленных ритмов: дельта (0,3-5 Гц) и тета (5-10 Гц) диапазонов, в альфа-бета диапазон (10-15 Гц) (Cheong et al., 2011).

Контрастная чувствительность нейронов Y(Магно) канала выше, чем у нейронов X/Парво канала: для достижения уровня активности, равного половине от максимального, первым требуется предъявление стимулов с величиной контраста 9–15%, вторым – 25–35% (Kaplan, Shapley, 1986; Kaplan et al., 1987; Silveira et al., 2004). В целом нейроны X/Парво канала не отвечают на стимулы, имеющие контраст ниже 10%, в то время как нейроны Y(Магно) канала продолжают реагировать и при понижении контраста до 2% от

максимального (Purpura et al., 1988). Данные относительно контрастной чувствительности нейронов W/Конио канала крайне противоречивы.

Цветооппонентностью обладают нейроны X/Парво и W/Конио каналов. Первое показано только для приматов: нейроны Парво канала получают комбинированные входы от красных (L, длинноволновых), зелёных (M, средневолновых) и синих (S, коротковолновых) колбочек (de Monasterio, Gouras, 1975; Derrington et al., 1984; Usrey, Reid, 2000; Lee et al., 2011). При этом наличие входов от S колбочек является характерным признаком W/Конио канала как у приматов (Dacey, Lee, 1994; Ghosh, Grünert, 1999; Tailby et al., 2008), так и у хищных: кошки (Cleland, Levick, 1974b; Rowe, Palmer, 1995; Guenther, Zrenner, 1993). Отмечу, что некоторые ночные приматы: толстохвостный галаго (*Galago crassicaudatus*), галаго Гарнетта (*Otolemur garnettii*), совиная обезьянка (*Aotus trivirgatus*), лишены S-колбочек, что, в частности, показано с использованием специфических антител (108В или SWS) (Wikler, Rakic, 1990; Jacobs et al., 1996; Martin, Grünert, 1999), однако базовые свойства их малых 2-ярусных нейронов сетчатки сходны с таковыми у дневных приматов (Pietersen et al., 2014). Есть данные, указывающие на то, что цветовосприятие через систему S колбочек является наиболее древним механизмом цветовосприятия в ряду млекопитающих (Dacey, Lee, 1994; Martin et al., 1997; Martin, Lee, 2014; Neitz, Neitz, 2017).

Таким образом, в целом, Y/Магно канал отвечает за пространственное зрение (восприятие движущихся объектов, пространственное отношение между объектами), X/Парво канал – за предметное зрение (описание деталей объекта, цветовосприятие) (Merigan, Maunsell, 1993; Kaplan, 2008; Nassi, Callaway, 2009; Troy, Shou, 2002; Skottun, 2015; Masri et al., 2020). Функции W/Конио канала далеки от полного понимания, но связывают с цветовосприятием (см. выше), восприятием движения (Sur, Sherman, 1982; Di Stefano et al., 1985; Rowe, Palmer, 1995; Stepniewska et al., 1999; Sincich et al., 2004; Nassi, Callaway, 2006a; Eiber et al., 2018; Mundinano et al., 2019), при этом эта функция может лежать в основе особых механизмов быстрого восприятия

человеком информации о движущихся стимулах, находящихся вне компетенции Магно канала (Cropper, Derrington, 1996; Morand et al., 2000), а также – контролем саккадической супрессии: подавления зрительного восприятия во время саккад (Casagrande, 1994; Xue et al., 1994; Anderson et al., 2009). В целом, функция третьего проводящего канала выходит за рамки чисто зрительной; данный канал скорее нужно полагать модуляторным. Одно из свидетельств тому – малое число ретинальных терминалей на W нейронах НКТд кошки: 2-4% от суммы всех терминалей (Raczkowski et al., 1988).

Заключение. Таким образом, существуют анатомические и физиологические критерии выделения ганглиозных клеток сетчатки и релейных нейронов НКТд нескольких, как минимум, трёх типов. При этом специфические молекулярные маркёры, сходные между представителями разных исследованных отрядов млекопитающих, выявлены только для популяции Y (Магно) нейронов; существование общих маркёров X (Парво) нейронов следует рассматривать с известной степенью осторожности, существование общих маркёров W (Конио) нейронов требует верификации. Аналогия между разными каналами у разных млекопитающих – предмет горячих дебатов, поскольку существуют доводы как *pro* (van Essen, Maunsell, 1983; Crook et al., 2008; Crook et al., 2014), так и *contra* (van Essen, Maunsell, 1983; Dreher et al., 1996), иногда – даже в пределах единой работы. В любом случае, следует понимать, что гомологичные каналы вероятнее всего подверглись значительным филогенетическим модификациям в силу особенностей образа жизни и поведения животных разных отрядов. Схема строения зрительных проводящих каналов представлена на Рисунке 1.

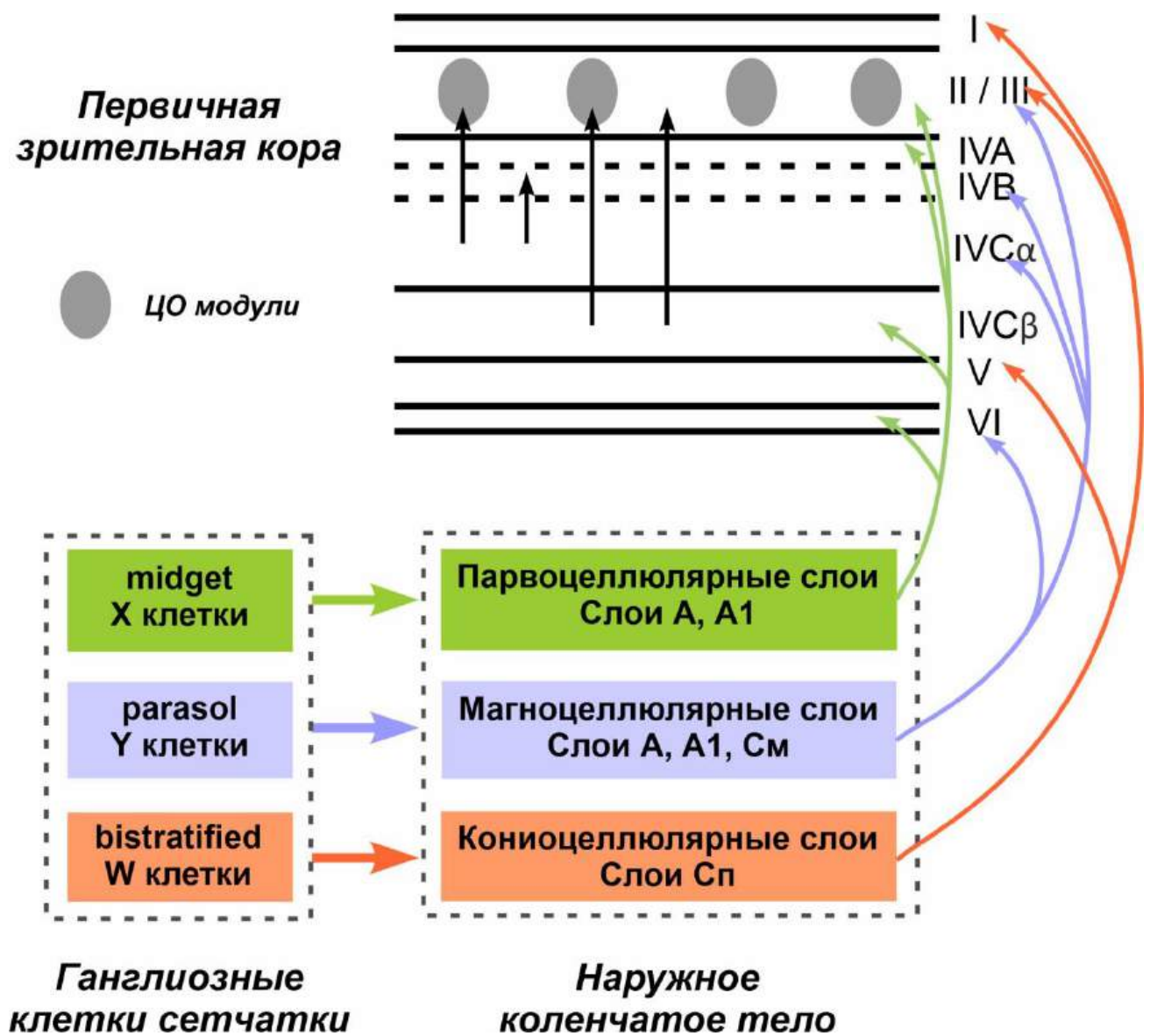


Рисунок 1. Схема строения зрительных проводящих каналов у хищных и приматов. Представлено три основных уровня: ганглиозные клетки сетчатки, наружное коленчатое тело, первичная зрительная кора. Цветом обозначены: Парво / X канал (зелёный), Магно / Y канал (синий) и Конио / W канал (красный). Римскими цифрами обозначены слои коры. Серые овалы – цитохромоксидазные (ЦО) модули.

ЧАСТЬ 2. МОДУЛИ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

2.1. Модульная организация первичной зрительной коры

Началом эры изучения корковых модулей, вероятно, следует считать исследования S. Ramon y Cajal (1909) и R. Lorente de No (1938), описавших группы вертикально расположенных нейронов, проходящих через все слои коры, и предположивших, что эти группы (*колонки*) являются её *структурной* единицей. Клетки в составе этих узких (30-50 μm) колонок (впоследствии названных *микро-* или *миниколонками*) имеют множество связей по вертикальной оси и малое их число – по горизонтальной (Краснощёкова, 2007; Mountcastle, 1957, 1997; Szentágothai, 1983; Favorov, Kelly, 1994; Buxhoeveden, Casanova, 2002). Существует предположение (Mountcastle, 1957, 1997; Buxhoeveden, Casanova, 2002), что миниколонка образуется на базе *онтогенетической колонки* – структурной единицы, сформированной во время кортикогенеза мигрирующими вдоль радиальной глии нейронами и происходящей от единой прогениторной клетки (Rakic, 1988). Однако одним из камней преткновения в данном случае является выявленная неопределённость относительно наличия или отсутствия у нейронов, происходящих из единого клона, способности тангенциально распространяться за пределы колонки после митотических делений (Rakic, 1995, 2008).

Следующий дискуссионный момент, связанный с миниколонкой – её роль как *функциональной*, а не только структурной единицы коры. Первооткрывателем в этой области стал V.B. Mountcastle (1957), изучавший колонки соматосенсорной коры. Примером функциональных миниколонок зрительной коры полагали *ориентационные колонки* – узкие вертикальные колонки нейронов, предпочитающие определённую ориентацию стимула. Источником этого предположения стали работы D. Hubel и T. Wiesel (1974), в которых они показали 22 смены предпочитаемой ориентации стимула при

тангенциальном прохождении электрода через 32 корковые миниколонки. Однако, во-первых, позже было показано, что многие нейроны зрительной коры у кошки и макаки имеют широкие ориентационные настройки (Hetherington, Swindale 1999; Ringach et al., 2002). Во-вторых, появляется всё больше данных в пользу динамичности ориентационной настройки (Лазарева и др., 2013; Shevelev et al., 1993, 1998; Shapley et al., 2003; Sharon et al., 2007; Ghisovan et al., 2009; Patterson et al., 2013). В-третьих, даже если бы одна ориентационная колонка соответствовала одной онтогенетической колонке, всё равно, как пишет Р. Rakic (2008, с. 12100) «...функциональная колонка взрослой коры должна состоять из нескольких онтогенетических колонок...»⁴.

V. Mountcastle (1997) предложил рассматривать в качестве функциональной единицы коры *макроколонки* (или *модули*)⁵ – периодически расположенные в тангенциальной плоскости коры группы из нескольких миниколонок, объединённых системами коротких горизонтальных связей и охватывающих 400-500 $\mu\text{м}$. В соответствие с этим определением, одним из примеров макроколонок является круговая совокупность ориентационных миниколонок, охватывающих полный набор ориентаций стимула от 0° до 180° – так называемый *ориентационный пинвил* (от англ. *pinwheel* – вертушка или «колесо со спицами») или *ориентационная гиперколонка* (Maldonado et al., 1997; Ohki et al., 2006). В пределах ориентационной гиперколонок смена предпочитаемой ориентации происходит плавно, за исключением особых областей: зон *разрыва* (или *фракталов*) – по границам соседних ориентационных гиперколонок, и небольшого локуса *сингулярности* – в самом центре ориентационной гиперколонок (Hübener et al., 1997; Maldonado et al., 1997; Mountcastle, 1997; Swindale et al., 2003). Отдельные ориентационные колонки в системе ориентационной гиперколонок имеют ещё одно название –

⁴ “...any functional column ... must consist of several ontogenetic columns (polyclones), depending on their function...”

⁵ Термин «модуль» имеет несколько толкований; в этом обзоре он понимается как синоним термина «колонка» (Rockland, 2010; Kaas, 2013).

изо-ориентационные домены (Bonhoeffer et al., 1995; Maldonado et al., 1997). В недавнем исследовании J.Kremkow и соавт. (2016) выявлена пространственная взаимосвязь между *изо-ориентационными* доменами и кластерами таламических афферентов ON и OFF типов.

На базе ориентационных колонок сформированы *дирекциональные колонки* (*изо-дирекциональные домены*) (Shmuel, Grinvald, 1996; Weliky et al., 1996), нейроны в составе которых объединены предпочтением определённого направления движения стимула. Как и ориентационные колонки, они объединяются в концентрические структуры (Shmuel, Grinvald, 1996; Vanni et al., 2010), которые, как метко отметили J.Horton и D.Adams (2005), следовало бы называть *дирекциональными гиперколонами*; однако определённого термина эти структуры до сих пор не имеют.

Один из наиболее изученных типов макроколонок у хищных и приматов – *колонки глазодоминантности*, сформированные упорядоченным ветвлением в слоях IV и VI афферентных волокон, приходящих из единого глазодоминантного слоя НКТд (Hubel, Wiesel, 1962; LeVay et al., 1975; Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Anderson et al., 1988; Tootell et al., 1988a; Antonini, Stryker, 1993). Эти колонки впервые обнаружили D. Hubel и T. Wiesel (1962) при электрофизиологическом картировании зрительной коры, выявив регулярную смену индекса глазодоминантности при тангенциальном смещении микроэлектрода. В составе одной глазодоминантной колонки выделяют 2 зоны: монокулярное ядро (центральная часть колонки, содержащая монокулярные клетки) и бинокулярные края (краевые области колонки, содержащие значительное число бинокулярных клеток) (Horton, Hocking, 1998). В зависимости от таксономического положения животного, и от использованного метода визуализации колонок, в тангенциальной плоскости они напоминают или однородные полосы, или цепочки овальных образований (Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Anderson et al., 1988; Tootell et al., 1988a).

С колонками глазодоминантности тесно связаны локализуемые в поверхностных слоях коры *цитохромоксидазные (ЦО) блобы*⁶ (от англ. *blob* – капля, пятно) – локусы с высоким уровнем активности дыхательного митохондриального фермента цитохромоксидазы (Horton, Hubel, 1981; Tootell et al., 1985; Wong-Riley et al., 1993; Murphy et al., 1995, 2001; Lachica, Casagrande, 1992). У приматов ЦО модули тяготеют к монокулярным ядрам колонок глазодоминантности (Horton, Hubel, 1981; Bartfeld, Grinvald, 1992; Livingstone, Hubel, 1982), у хищных сходная, но менее выраженная, взаимосвязь также существует (Murphy et al., 1995; Crair et al., 1997a,b; Kaschube et al., 2003; Hübener et al., 1997).

Цитохромоксидазные модули были впервые обнаружены на тангенциальных срезах первичной зрительной коры приматов Старого Света в начале 80-х гг (Hendrickson et al., 1981; Horton, Hubel, 1981; Carrol, Wong-Riley, 1984), и поначалу полагались связанными с обработкой информации о цвете, поскольку в их центрах были выявлены цветооппонентные нейроны (Livingstone, Hubel, 1982; Tootell et al., 1985; Tootell et al., 1988b,c,d; Hubel, 1986). В дальнейшем сходные модули показали в первичной зрительной коре приматов Нового Света (Preuss, Kaas, 1996; Valverde Salzmänn et al., 2012). У них также, как и у приматов Старого Света, ЦО модули колокализуются с ещё одним типом макромодулей – расположенными в поверхностных слоях коры *цветовыми патчами*, нейроны в составе которых объединены сходной цветооппонентностью (Landisman, Ts'o, 2002; Valverde Salzmänn et al., 2012). Однако вскоре ведущая роль ЦО модулей в цветовосприятии была поставлена под сомнение. И в первую очередь по причине того, что ЦО модули были выявлены также и у животных со слабо развитым или даже неразвитым цветовым зрением: ночных приматов совиной обезьянки (*Aotus sp.*) (Horton, 1984) и толстохвостого (*Galago crassicaudatus*) (Lachica, Casagrande, 1992; DeBruyn et al., 1993) и сенегальского (*Galago senegalensis*) галаго (Condo,

⁶ Поскольку в русскоязычной литературе термин «ЦО блоб» вызывает непонимание, далее по тексту буду использовать термин «ЦО модуль».

Casagrande, 1990), а также – у кошки (Murphy et al., 1995). История с кошкой довольно интересна: ЦО модули на горизонтальных срезах мозга кошки были обнаружены К. Murphy и соавт. ещё в 1990 г (опубликовано в виде тезисов, Murphy et al., 1990); однако полнотекстовая статья вышла в свет лишь спустя 5 лет. Это неудивительно, т.к. кошка – животное со слабо развитым цветовым зрением (Weinrich, Zrenner, 1983); и господствующее на тот момент объяснение с цветооппонентными нейронами, так хорошо объясняющее функцию ЦО модулей у приматов с высоко развитым цветовым зрением, не могло объяснить факт наличия этих модулей у кошки.

Долю вопросов к возможной связи ЦО модулей с цветовым зрением приносил тот факт, что и у кошки, и у приматов, в пределах этих колонок терминируются периодически упорядоченные терминали геникулокорковых аксонов, принадлежащих Y/Магно каналу (Livingstone, Hubel, 1982; Tootell et al., 1988b; Boyd, Matsubara, 1996), т.е. афференты системы, не связанной с цветовым зрением. На пространственную и функциональную связь между ЦО модулями и элементами Y/Магно канала также указывают данные по пространственному совпадению ЦО модулей и *пространственно-частотных доменов* (ещё одного типа модулей, нейроны в составе которых объединены сходством пространственно-частотных настроек), нейроны в составе которых настроены на низкие пространственные частоты стимула (Tootell et al., 1985; Tootell et al., 1988b,c,d; Silverman et al., 1989; Hübener et al., 1997; Shoham et al., 1997; Everson et al., 1998; Yabuta, Callaway, 1998; Boyd, Matsubara, 1999; Issa et al., 2000). Более того, было показано, что, по крайней мере у кошки, Y нейроны характеризуются высоким уровнем спонтанной активности, а, следовательно, и высоким уровнем активности ЦО (Kageyama, Wong-Riley, 1986), что также позволяло полагать значительный вклад этих «не-цветовых» нейронов в функционирование ЦО модулей. Ещё больше вопросов возникает, если в эту систему уравнений добавить W/Конио проводящий канал. Дело в том, что помимо таламических аксонов от Y/Магно канала, в центрах ЦО модулей у хищных и приматов также ветвятся геникулокорковые волокна

W/Кониоцеллюлярных нейронов НКТд (Fitzpatrick et al., 1983; Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Lachica, Casagrande, 1992; Hendry, Yoshioka, 1994; Kawano, 1998; Casagrande et al., 2007).

Ещё одним проявлением общего модульного принципа организации первичной зрительной коры является структура межнейронных горизонтальных связей, объединяющих макромодули в единую систему; нейроны, иницирующие эти связи, сгруппированы в регулярно расположенные *кластеры (патчи)* (Gilbert, Wiesel, 1983; Luhmann et al., 1990; Callaway, Katz, 1991; Durack, Katz, 1996; Galuske, Singer, 1996; Stewart et al., 2000), которые часто совпадают с ЦО модулями (Gilbert, Wiesel, 1989; Malach et al., 1993, 1994; Boyd, Casagrande, 1999; Boyd, Matsubara, 1999; Conway et al., 2000). При локальных введениях трейсеров видно, что эти кластеры (их число составляет 10–30) лежат на некоей воображаемой окружности; данный паттерн получил наглядное наименование «ромашка» (*Daisy*) (Douglas, Martin, 2004). При этом не стоит думать, что близко расположенные нейроны имеют большее число связей друг с другом, чем удалённые нейроны: существуют данные о том, что наибольшее число связей имеют нейроны (92%), удалённые на расстояние от 200 $\mu\text{м}$ и более; и этот процент остаётся высоким (76%) при удалении нейронов на расстояние до 800 $\mu\text{м}$ (Stepanyants et al., 2009). В целом расстояние между центрами всех макроколонок (модулей): ориентационных и дирекциональных гиперколонок, колонок глазодоминантности и ЦО модули в среднем составляет 1000 $\mu\text{м}$ (LeVay et al., 1975; Shatz et al., 1977; Löwel, Singer, 1987; Hübener et al., 1997; Ruthazer et al., 1999; Rathjen et al., 2003). Данные по взаимной пространственной упорядоченности разных корковых модулей позволяют предположить, что все они связаны в единую систему и центрируются относительно ЦО модулей, расположенных в монокулярных центрах колонок глазодоминантности.

Факт существования колонок в зрительной коре ставит много вопросов относительно их филогении. Во-первых, колонки глазодоминантности показаны и у животных с перемешанными геникулокорковыми проекциями:

беличьей обезьянки (Kaskan et al., 2007). Во-вторых, определённые типы колонок зрительной коры (кластеры горизонтальных связей) выявлены у обыкновенной и малайской тупай (*Tupaia glis*, *T. belangeri*) (Rockland, Lund, 1982; Sesma et al., 1984), которые филогенетически ближе к отрядам *Rodentia* (Грызуны) и *Lagomorpha* (Зайцеобразные), вовсе не имеющим функциональных колонок в зрительной коре (Kaschube et al., 2010).

Следует отметить большое количество терминов, которыми в научной литературе обозначают нейронные объединения коры: колонки (мини-, микро-, макро-, гипер-), домены, модули, патчи и пр., и дискуссионность употребления каждого из них. Под термином «колонка» понимается группа нейронов, вертикально ориентированная в плоскости коры и проходящая через большинство её слоёв. Это определение явно соответствует ориентационным и глазодоминантным колонкам; но спорно для групп нейронов, предпочитающих определенное направление движения стимула или его узкий пространственно-частотный спектр, т.к. эти группы располагаются лишь в поверхностных слоях коры. В соответствии с этим, последние зачастую обозначаются терминами «домены» или «патчи», которые указывает на группирование элементов, но при этом не предполагают их строгой вертикальной организации (Shmuel, Grinvald, 1996; Issa et al., 2000).

Теперь о термине «модуль». У этого термина существует две основные трактовки: (1) синоним термина «колонка» (Шевелёв, 2010; Kaas, 2012); (2) обозначение крупной структурно-функциональной единицы коры, объединяющей в своём составе две колонки глазодоминантности (правого и левого глаза) и полный набор ориентационных колонок: «...любой участок первичной зрительной коры величиной примерно 2х2 мм должен иметь все механизмы, необходимые для полной обработки определенного участка поля зрения...» (Хьюбел, 1990). В данной работе для сохранения единообразия формулировок, все клеточные ансамбли, объединённые предпочтением к определённому параметру зрительного стимула или сходным химизмом,

будут называться «модулями». Схема строения основных модулей зрительной коры представлена на Рисунке 2.

Рисунок 2. Три основных типа модулей первичной зрительной коры хищных (кошка, А) и приматов (макак-резус, В). Б – схема строения зрительной коры с указанием на ней колонок глазодоминантности (зелёным и сиреневым обозначены колонки левого и правого глаза) и ориентационных колонок (обозначены тонкими линиями на увеличенной вставке). ОРИ – изо-ориентационные колонки. Примеры ориентационных колонок, колонок глазодоминантности и цитохромоксидазных моделей взяты из (Hubel, 1986; Blasdel, 1992; Obermayer, Blasdel, 1993; Hübener et al., 1997; Murphy et al., 2001).

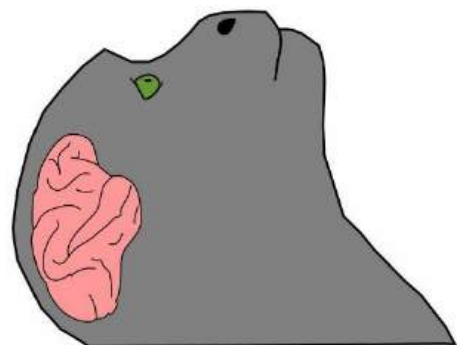
А

кошка

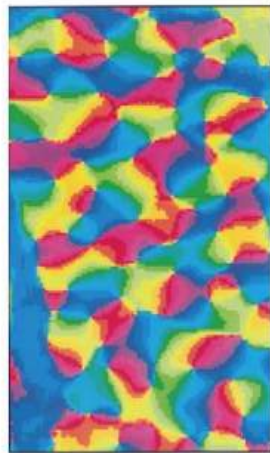


Б

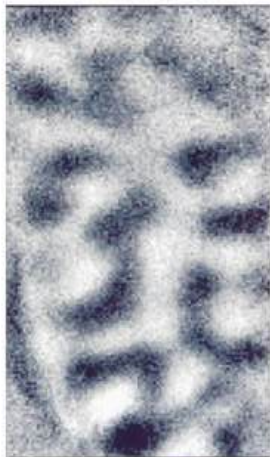
макак-резус



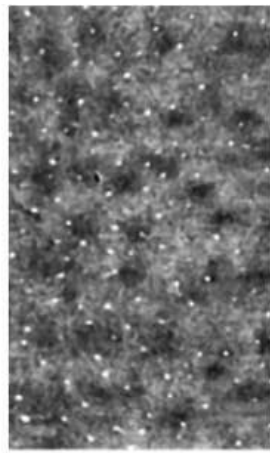
Ориентационные



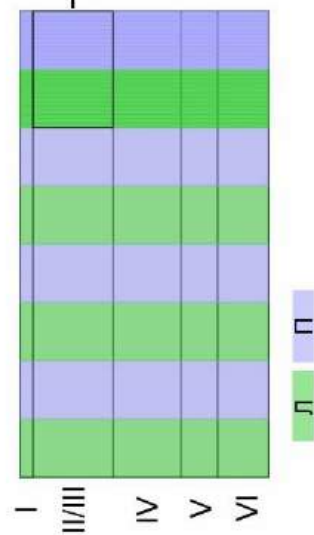
Глазодоминантные



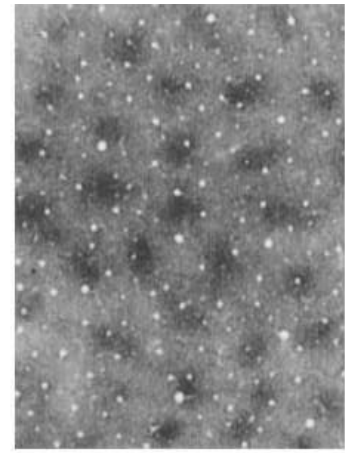
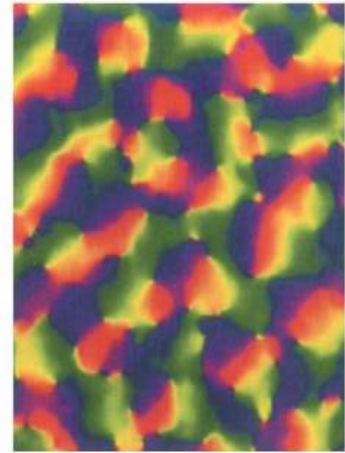
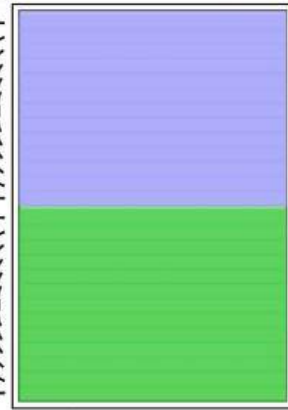
Цитохромоксидазные



Б



ОРИ



2.2. Онтогенез модулей первичной зрительной коры

Развитие зрительной системы состоит из двух этапов: независимого и зависимого от сенсорного опыта (Daw, 2006; Hooks, Chen, 2006; Huberman et al., 2006). Первый этап обуславливает формирование общей структуры ретиноталамических и таламокортикальных межнейронных связей, ретинотопики (Sengpiel, Kind, 2002; Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2006).

Последующий этап, характеризующийся высоким уровнем нейрональной пластичности, определяет созревание межнейронных связей под действием зрительного окружения. Определённые экспериментальные манипуляции (монокулярная и бинокулярная депривация, выращивание в темноте и пр.) в этот период приводят к длительным (зачастую, необратимым) изменениям структуры и функции зрительной коры (Wiesel, Hubel, 1963; Hubel et al., 1977; LeVay et al., 1978, 1980); в соответствие с этим, данный период был назван *критическим*. У кошки критический период начинается с 3-ей постнатальной недели и длится до 3-4-го месяца (Wiesel, Hubel, 1963; Blakemore, Van Sluyters, 1975; Crair et al., 1998), у макаки – начинается сразу после рождения и заканчивается в районе первого года (Boothe et al., 1988; Horton, Hocking, 1997), у человека – начинается с 6-8-ой постнатальной недели и заканчивается в возрасте 5-7 лет (Bradley, Freeman, 1982; Mayer, Dobson, 1982; Lewis, Maurer, 2005). До сих пор наибольшее внимание уделялось зависимой от зрительного опыта фазе развития.

Наибольшее число работ в области исследования формирования корковых модулей посвящено колонкам глазодоминантности: в силу простоты экспериментальных манипуляций и наличия селективного таламического входа к этим структурам. В нейроанатомических исследованиях 70-80-х гг, с помощью метода интраокулярного введения транссинаптических аксональных трейсеров, в коре кошки был выявлен чередующийся паттерн ветвления таламокортикальных волокон из разных слоёв НКТд (Hubel et al., 1977; LeVay et al., 1978, 1980; McGuire et al., 1984) – субстрат колонок глазодоминантности. Было показано, что этот периодический паттерн

появляется у котят лишь на 3-й постнатальной неделе; а до того таламокортикальные волокна в коре полностью перекрыты (LeVay et al., 1978; McGuire et al., 1984). Совпадение моментов появления колонок глазодоминантности и начала критического периода, а также данные о том, что монокулярная депривация оказывает на развитие глазодоминантности более сильное повреждающее воздействие, чем бинокулярная депривация (Wiesel, Hubel, 1965a, 1965b), на тот момент указало на полную зависимость процесса заложения колонок от сенсорного опыта и послужило отправной точкой создания *конкурентной модели развития колонок*. Согласно ей, главный фактор развития колонок – определяемое уровнем нейрональной активности соревнование между таламокортикальными афферентами разных глазодоминантных слоёв НКТд за синаптическое пространство в коре (Hubel et al., 1977), определяемое принципом Хебба (Hebb, 1949).

В настоящее время в литературе нет единого мнения относительно времени начала формирования колонок глазодоминантности. Анатомическими исследованиями показано, что начало сегрегации геникулятных афферентов у кошки имеет место только с 19–21-го постнатального дня (LeVay et al., 1978; McGuire et al., 1984; Antonini, Stryker, 1993). Однако, во-первых, функционирующие колонки глазодоминантности были обнаружены у пренатальных приматов, т.е. до начала действия зрительного окружения (Rakic, 1976, 1977; des Rosiers et al., 1978; Horton, Hocking, 1996). Во-вторых, методами оптического картирования, мечения 2-деоксиглюкозой и антероградного трейсирования, глазодоминантные колонки были обнаружены у хищных в возрасте, когда влияние зрительного окружения минимально: до открытия глаз (хорьки) или на момент открытия глаз (кошки) (Crair et al., 1998, 2001; Crowley, Katz, 2000; Rathjen, Löwel, 2000; Chiu, Weliky, 2001). В-третьих, появилось множество данных в пользу сохранения геометрии корковых модулей (колонок глазодоминантности, ЦО модулей, ориентационных колонок, кластеров инициальных нейронов) при различных способах модификации зрительного окружения во время критического

периода развития: монокулярной депривации (Horton, Hocking, 1998a,b; Murphy et al., 2001), бинокулярной депривации (Luhmann et al., 1990; Callaway, Katz, 1991; Ruthazer, Stryker, 1996; Murphy et al., 2001), выращивании в полной темноте (Luhmann et al., 1990; Murphy et al., 2001), косоглазии (Kaschube et al., 2003). Подобные факты доказывают независимость от зрительного опыта процесса начального заложения корковых колонок. В соответствие с этим, можно предположить, что развитие корковых колонок состоит из двух фаз: (1) фазы заложения, происходящей под контролем внутренних сигналов, и (2) фазы дальнейшего формирования, соответствующей критическому периоду, определяемому сенсорным опытом.

Примером врожденного и не зависящего от сенсорного опыта процесса является сегрегация ретинальных аксонов в глазоспецифичных слоях НКТд и начальное прораствание геникулятных волокон в слой IV зрительной коры, которые происходят у кошки с 40 по 65 пренатальный день (E40-E65) (Ramoal et al., 1988; Crair et al., 2001; Sengpiel, Kind, 2002), у хорьков – в первые 3 постнатальные недели (Linden et al., 1981; Issa et al., 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Katz, Crowley, 2002), у макаки – в период E65-E80 (Warland et al., 2006). Механизмы этой начальной фазы развития колонок на сегодняшний день полностью не раскрыты; однако было предположено, что значительную роль в этом процессе играет спонтанная нейрональная активность. Яркий пример – так называемые “*ретинальные волны*”: периодические вспышки коррелированной активности ганглиозных клеток сетчатки, возникающие ещё до того, как фоторецепторные клетки получают способность воспринимать свет (Willshaw, von der Malsburg, 1976; Mastronarde, 1983; Wong et al., 1993). Эти вспышки активности возникают каждые 2 минуты и распространяются по сетчатке подобно волнам, что и послужило причиной их названия (Feller et al., 1997). Поскольку возникновение ретинальных волн в разных глазах несинхронно, а один и тот же локус зрительного пространства отображается в симметричных локусах двух НКТд, было предположено, что они запускают попеременную активацию геникулятных нейронов, получающих входы от

разных глаз, и как следствие – сегрегацию изначально перекрывающихся входов от разных глаз (Mastronarde, 1983; Meister et al., 1991; Wong et al., 1993; Wong, 1999; Penn et al., 1998; Feller, Scanziani, 2005). Доказательством этого предположения стали данные о нарушении нормального развития слоёв НКТд и корковых колонок у кошки и хорька после билатерального или унилатерального введения во время позднего пренатального или раннего постнатального онтогенеза тетродотоксина (TTX) – блокатора потенциал-зависимых Na^+ -каналов (Stryker, Harris, 1986; Penn et al., 1998; Huberman et al., 2006). Координированную деполяризацию ганглиозных клеток сетчатки полагают также критичной для организации тормозных интернейронных сетей таламуса (Golding et al., 2014). Генератором ретинальных волн являются *ацетилхолиновые амакриновые клетки (starburst cells)* сетчатки (Feller et al., 1997); блокада ацетилхолиновой передачи приводит к нарушению нормальной сегрегации слоёв НКТд (Penn et al., 1998); сходные результаты показаны у животных, нокаунтных по гену, кодирующему $\beta 2$ субъединицу никотинового ацетилхолинового рецептора (Rossi et al., 2001; Muir-Robinson et al., 2002). Эти факты ещё раз подтверждают предположение о роли спонтанной коррелированной активности в формировании колонок на ранних этапах развития.

Контраргументом гипотезы о роли ретинальных волн в развитии корковых колонок стали результаты исследований, выявивших сохранение в коре периодического паттерна распределения колонок глазодоминантности и ЦО модулей у животных, бинокулярно энуклеированных до того возраста, когда геникулятные аксоны начинают прорасти в кору: хорьки – в возрасте между P0 и P18 (Crowley, Katz, 1999), макаки – в возрасте E81 и E120 (Kuljis, Rakic, 1990). Не отрицая того факта, что ретинальные волны могут играть важную контролирующую роль в процессе сегрегации, авторы тем не менее предположили, что формирование корковых колонок не обязательно требует специфических паттернов коррелированной ретинальной активности, но скорее опирается на внутренние молекулярные сигналы самой коры (Crowley,

Katz, 1999). Это предположение было усилено данными о существовании в первичной зрительной коре когерентной активности клеточных ансамблей, расположены на расстоянии около 1000 мк друг от друга, на сроках развития, предшествующих началу критического периода (Crowley, Katz, 1999; Chiu, Weliky, 2001, 2002; Sengpiel, Kind, 2002; Cai et al., 2005; Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2006; Huberman et al., 2006). Параллельно с этим в развивающейся коре были обнаружены молекулярных маркёры, синтезируемые ещё до прорастания геникуло-кортикальных афферентов – своеобразные внутренние детерминанты, что положило начало развитию *молекулярной модели формирования корковых колонок* (Crowley, Katz, 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Feller, Scanziani, 2005). Одними из основных кандидатов на роль этих маркеров на сегодняшний день принято считать многочисленные транскрипционные факторы и эфриновые рецепторы (Cabelli et al., 1997; Frisén et al., 1999; Feller, Scanziani, 2005), что отображено во множестве информативных обзоров (Flanagan, Vanderhaeghen, 1998; Sur, Rubenstein, 2005; Sansom, Livesey, 2009; Barber, Pierani, 2016; Cramer, Miko, 2019). В целом эфриновые рецепторы и их лиганды отвечают за развитие онтогенетических колонок во время радиальной миграции; у мышей мутантных по эфриновым рецепторам класса A (*Efna knockout mice*), развитие этих корковых колонок изменено: по причине нарушения латеральной дисперсии клеток (Torii et al., 2009).

Согласно молекулярной модели, геникулятные афференты от глазоспецифичных слоев НКТд никогда не бывают полностью перекрытыми в коре, т.к. с самого начала приходят в некоторые генетически детерминированные локусы (Crowley, Katz, 1999; Sengpiel, Kind, 2002; Cai et al., 2005; Feller, Scanziani, 2005). И одним из сильнейших аргументов в пользу молекулярной гипотезы является сохранение сегрегации колонок глазодоминантности при бинокулярной энуклеации (Crowley, Katz, 1999; Katz, Crowley, 2002; Feller, Scanziani, 2005).

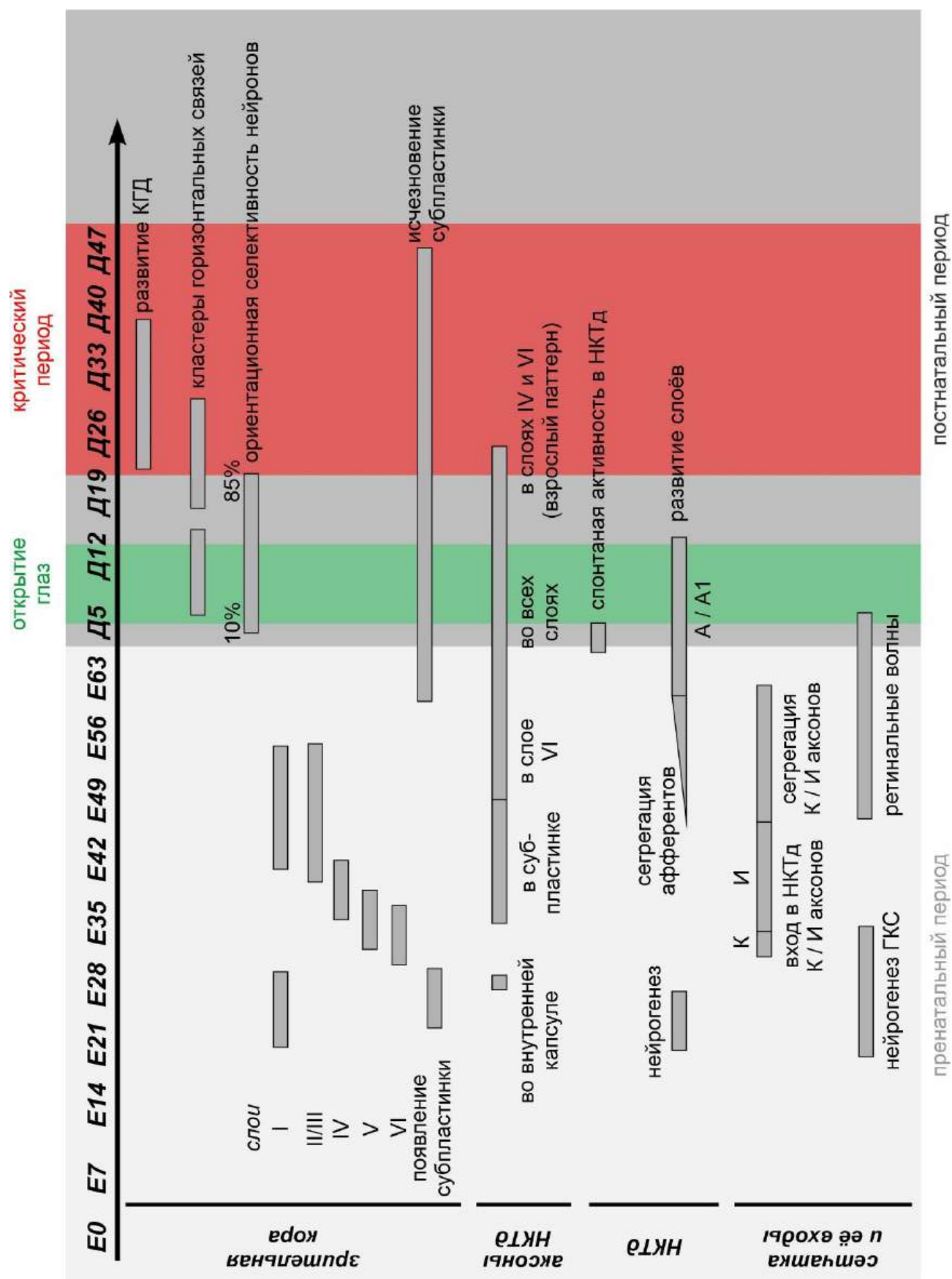
Однако, сопоставляя конкурентную и молекулярную модели развития колонок, стоит отметить, что, во-первых, энуклеацию в выше обозначенных исследованиях (Kuljis, Rakic, 1990; Crowley, Katz, 1999) проводили уже *после* того срока, когда ретинальные волокна полностью прорастут в НКТд (у хорьков это период E43-E47 (Cucchiaro, Guillery, 1984), у макаки – период E65-E110 (Rakic, 1977). Таким образом, к моменту энуклеации ретинальные волны уже могли оказать влияние на формирующееся НКТд и иные таламические и неталамические зрительные ядра. Во-вторых, как справедливо отмечено в работе (Feller, 2002), бинокулярная энуклеация является не совсем корректной парадигмой для изучения роли ретинальной активности, поскольку в пределах НКТд это приводит к появлению другого типа распространяющейся активности, вызванной обратными связями из коры; при этом активность соседних нейронов коррелирована с высокой степенью. И, в-третьих, значительную роль в механизмах онтогенетического формирования корковых колонок отводят плотным контактам (*gap junction*) между нейронами, глиальными клетками. Плотные контакты вовлечены в генерацию ретинальных волн (Kandler, Katz, 1995; Wong et al., 1998), а также – в построение колонок: в развивающейся коре выявлены упорядоченные ансамбли глиальных клеток, связанных плотными контактами (Kandler, Katz, 1995; Bittman et al., 1997; Roerig, Feller, 2000), показано взаимодействие между тормозными нейронами, связанными плотными контактами, и ориентационными колонками (Fukuda et al., 2006). Отличительная особенность плотных контактов – независимость от химической синаптической передачи, вследствие чего введение ТТХ не оказывает влияния на их функцию (Kandler, Katz, 1995). Таким образом, ретинальные волны, как минимум, участвуют в механизмах заложения корковых модулей; вероятно, имея при этом главенствующую роль.

Схема развития зрительной системы кошки представлена на Рисунке 3.

Заключение

Первичная зрительная кора млекопитающих с высокоразвитым зрением имеет модульное строение; модули закладываются во время независимой от сенсорного опыта стадии развития, однако окончательно формируются во время критического периода. Модули зрительной коры приматов более упорядочены и имеют более стройную геометрию, чем модули зрительной коры хищных.

Рисунок 3. Схема развития зрительной системы кошки [модификация (Issa et al., 1999)]. A/A1 – A-слои дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд). Е – эмбриональный день. ГКС – ганглиозные клетки сетчатки. И и К – ипсилатеральный и контралатеральный вход. КГД – колонки глазодоминантности. Д – постнатальный день. Римскими цифрами обозначены слои первичной зрительной коры. Серыми прямоугольниками обозначен период, во время которого происходит обозначенное явление. Серыми клиньями обозначено нарастание процесса. 10% и 85% – процентное число нейронов первичной зрительной коры, обладающих ориентационной селективностью. Зелёным обозначен период открытия глаз, красным – критический период постнатального развития. Отмечу, что правая граница критического периода варьирует, в зависимости от типа экспериментального воздействия.



ЧАСТЬ 3. МОДЕЛЬ ЗРЕЛОРОЖДАЮЩЕГОСЯ ГРЫЗУНА

Как было сказано выше, в последние годы кошка, как объект изучения зрения, активно замещается грызунами. Плюсы этих моделей очевидны: более высокая стандартизация (использование определённой линии), более низкая стоимость содержания и ухода, меньшие траты на исследования (требуется меньше расходных материалов в силу меньшего размера образцов) и пр. Наиболее важным преимуществом моделей грызунов является возможность создания трансгенных животных, что позволяет точно воздействовать на ключевые молекулярные мишени.

В частности, использование модели *Rbfox1*^{-/-} мышей (нокаутных по гену РНК-связывающего протеина *Rbfox1*, регулирующего тканеспецифический альтернативный сплайсинг), позволило выявить значительное нарушение восприятия нокаутными животными глубины, с сохранением общей морфологии сетчатки, и предположить роль данного белка в регуляции синаптических взаимодействий между амакриновыми клетками и ганглиозными клетками сетчатки (Gu et al., 2018). У модели *ephrin-A5*^{-/-} мышей (нокаутных по гену рецептора тирозинкиназы к эфрину A5, ответственного за структурное деление нейрональных популяций и формирование сегментарного деления головного мозга), выявлено нарушение сегрегации ретинальных проекций (Frisén et al., 1998). В масштабном исследовании (Martersteck et al., 2017) с использованием 26 линий мышей и транссинаптических вирусных трейсеров выявлена тонкая организация НКТ грызунов и особенности сегрегации ретинальных афферентов в пределах его разных функциональных зон. Использование модели с замещением кодирующей части раннего гена *Arc* зелёным флуоресцентным белком (GFP, *green fluorescent protein*), *Arc-GFP*, позволило выявить роль этого гена в процессе развития ориентационной селективности нейронов первичной зрительной коры (Wang et al., 2006). И таких примеров – многие десятки. Эти факты диктуют необходимость наиболее полного переноса данных, полученных на кошке, на модели грызунов.

В последние годы в нейробиологии появилась новая модель – иглистая мышь (*Acomys*). Данные животные обладают несколькими важными особенностями физиологии, отличающими их не только от известных представителей отряда *Rodentia*, но и от млекопитающих в целом. Среди наиболее ярких – высокий регенерационный потенциал, не свойственный прочим изученным млекопитающим: восстановление органов и тканей без образования соединительнотканного рубца. Наиболее изученной является регенерация кожи, ушных раковин, поперечнополосатой мускулатуры (Matias Santos et al., 2016; Maden, 2018; Jiang et al., 2019; Simkin et al., 2024), а также миокарда (Peng et al., 2021) и почек (Okamura et al., 2021). Есть единичные данные о возможной регенерации спинного мозга (Streeter et al., 2020; Nogueira-Rodrigues et al., 2022) и сетчатки (Bills et al., 2024; Biswal et al., 2024). Также получены данные касательно более высокой резистентности иглистой мыши к генотоксичности, оксидативному стрессу и воспалению, по сравнению с лабораторной мышью (Ghebryal et al., 2023). Важный момент, возможно, определяющий высокий регенераторный потенциал центральной нервной системы иглистых мышей – наличие намного большего числа пролиферативных единиц в зубчатой фации гиппокампа взрослых, что показано при использовании маркёров Ki-67 и даблкортина: содержание иммунопозитивных к этим маркёрам клеток в 10 и 2 раза больше, чем у мышей (Maden, Varholick, 2020). Сходное превышение числа пролиферативных единиц показано при сравнении южноафриканской иглистой мыши (*A. spinosissimus*) с не лабораторными грызунами: каменной мышью Намаква (*Micaelamys namaquensis*), красной скальной крысой (*Aethomys chrysophilus*) и песчанкой Брантса (*Tatera brantsii*) (Cavegn et al., 2013). Таким образом, иглистая мышь является удобной моделью для регенеративной медицины.

Иглистая мышь является зрелорождающимся животным: лёгкие (Oosterhuis et al., 1984), печень (Lamers et al., 1985b), почки (Dickinson et al., 2005), тонкий кишечник (Lamers et al., 1985a) и поджелудочная железа (Lamers et al., 1985a) у новорождённых животных являются полностью развитыми.

Глаза и уши иглистой мыши открыты к моменту рождения и полностью функционируют (Flückiger, Operschall, 1962; D'Udine et al., 1980); локомоторное поведение также развито (Ireland et al., 2010). Таким образом, новорождённые животные способны активно избегать хищников, а также обладают высоко развитым импринтингом, что отличает их от незрелорождающихся грызунов (Porter, Etscorn, 1976; D'Udine, Alleva, 1983).

Примечательно, что некоторые особенности физиологии иглистой мыши роднят это животное с приматами. Например, надпочечники каирской иглистой мыши синтезируют кортизол и дегидроэпиандростерон (Quinn et al., 2013, 2016), в отличие от крыс и мышей (van Weerden et al., 1992). Более того, у самок каирской иглистой мыши не эстральный, но менструальный цикл (Bellofiore et al., 2017, 2021; McKenna et al., 2022).

Не могу не отметить, что геном некоторых видов иглистых мышей: каирской иглистой мыши (*A. cahirinus*), арабской иглистой мыши (*A. dimidiatus*), иглистой мыши Кэмпса (*A. kempi*), иглистой мыши Персиваля (*A. percivali*) и золотистой иглистой мыши (*A. russatus*)—секвенирован (Maxeiner et al., 2023), что делает эти виды ещё более востребованными моделями в широких областях физиологии и нейронаук. Вид каирская иглистая мышь (*Acomys cahirinus*) встречается в статьях наиболее часто; большинство информации, представленной ниже, будет касаться именно этого вида.

При этом данные о структурно-функциональной организации и развитии головного мозга каирской иглистой мыши крайне немногочисленны и разрознены, что резко контрастирует с огромным числом обзорных статей, посвящённых регенерации этого животного (Maden, 2017; Pinheiro et al., 2018; Seifert, Muneoka, 2018; Maden, Brant, 2019; Arenas Gómez et al., 2020; Sandoval, Maden, 2020; Gaire et al., 2021; Wehner, Becker, 2022; Avila-Martinez et al., 2023; Okamura et al., 2023; Tomasso et al., 2024). Яркой иллюстрацией вышесказанного является результат анализа публикаций, содержащих ключевые слова «*acomys*» и «*neuron*» или «*spiny mouse*» и «*neuron*», в базе данных PubMed. Итогом является всего 124 и 133 публикации,

соответственно, среди которых большая часть – статьи, в которых слова «*acomys*» и «*spiny mouse*» встречаются в списке цитируемой литературы. Для сравнения, поиск по следующим ключевым словам: «*cat*» и «*neuron*» выдаёт 72902 публикации.

Ниже систематизированы имеющиеся данные по оригинальным статьям и проведено их сравнение с данными, полученными для незрелорождающихся лабораторных грызунов: бурой крысы (*Rattus norvegicus*), домовый мыш (Mus musculus), золотистого хомяка (*Mesocricetus auratus*) и монгольской песчанки (*Meriones unguiculatus*), а также – со зрелорождающейся морской свинкой (*Cavia porcellus*). Основные данные представлены в Таблице 1.

3.1. Общее развитие

Беременность каирской иглистой мыши длится примерно в 2 раза дольше, чем у незрелорождающихся лабораторных грызунов: 38-42 дня (Dieterlen, 1963; Brunjes, 1983, 1989) vs 21-24 дня – у бурой крысы (в дальнейшем, крыса), 19-22 дней – у домовый мыш (в дальнейшем, мыш), 24-26 дней – у монгольской песчанки (в дальнейшем, песчанка) и 15-16 дней – у золотистого хомячка (в дальнейшем, хомяк) (Dieterlen, 1963; Wolfensohn, Lloyd, 2003; Otto et al., 2015; Bartkowska et al., 2022). Поэтому принято считать, что статус новорождённой каирской иглистой мыши примерно соответствует таковому у крысы в возрасте 16-22 постнатальных дней (Oosterhuis et al., 1984; Brunjes, 1988, 1989a; Tessitore, Brunjes, 1988). Ещё один важный момент, связанный со зрелорождением – малый размер помёта у каирской иглистой мыши: в среднем, 1-2 детёныша, хотя может рождаться до пяти (Frynta et al., 2011). Это резко контрастирует с данными по прочим грызунам: 11-14 (в среднем, 12) детёнышей – у крысы (Pritchett-Corning et al., 2009), 4-12 (в среднем, 9) – у мыш (Pritchett-Corning et al., 2009; Whary et al., 2015), 4-12 (в среднем, 7) – у хомяка (Miedel et al., 2015) и 1-12 (в среднем, 5) – у песчанки (Batchelder et al., 2012).

3.2. Вес и миелинизация головного мозга

Вес мозга новорождённой каирской иглистой мыши составляет 53-60% от веса взрослого животного (D'Udine, Gozzo, 1983; Michalek et al., 1984; Dmitrieva et al., 1987), что намного больше, чем у прочих грызунов: 10-15% – у крысы (D'Udine, Gozzo, 1983; Michalek et al., 1984; Dmitrieva et al., 1987), 18-25% – у мыши (Kobayashi, 1963; D'Udine, Gozzo, 1983; Dmitrieva et al., 1987), 8% – у хомяка (Callison et al., 1973) и 16% – у песчанки (Watanabe, Schain, 1980; Wilkinson, 1986) (Таблица 1). Детёныши морской свинки (*Cavia porcellus*), как и каирской иглистой мыши, рождаются с открытыми глазами и ушами и также полностью мобильны (Shomer et al., 2015). Вес этих новорождённых составляет 58-65% от веса взрослых (Dobbing, Sands, 1970; Edwards et al., 1976). Особенности гестации морской свинки сходны с таковыми у каирской иглистой мыши: длительный срок: 59-72 дня (Edwards et al., 1976; Dobbing, Sands, 1970; Shomer et al., 2015; Kalusa et al., 2021) и малоплодность: 2-5 детёнышей в помёте (Shomer et al., 2015) (Таблица 1). Таким образом, длительный период гестации, как и малоплодность, хорошо коррелируют с большим весом головного мозга новорождённых. Прекращение прироста веса головного мозга у каирской иглистой мыши происходит в районе Д21-28 (Michalek et al., 1984), в то время как у крысы – в районе Д48 (Michalek et al., 1984), у хомяка – в районе Д20 (Callison et al., 1973), у песчанки – в районе Д14-30 (Watanabe, Schain, 1980; Wilkinson, 1986).

Головной мозг новорождённой каирской иглистой мыши хорошо миелинизирован. Средний-высокий уровень миелинизации отмечен у части моторных и сенсорных структур, в том числе, спиноцеребеллярного, руброспинального и тектоспинального трактов (Tessitore, Brunjes, 1988). Средний-слабый уровень миелинизации отмечен у кортикоспинального тракта, оптического тракта и мозолистого тела (Tessitore, Brunjes, 1988). При этом у новорождённой крысы (Tessitore, Brunjes, 1988; Bjelke, Seiger, 1989; Rozeik, Schulz-Harder, 1990; Hamano et al., 1996), мыши (Sturrock, 1980;

Таблица 1. Ключевые особенности структуры и развития центральной нервной системы зрелорождающихся грызунов: каирской иглистой мыши (*Acomys cahirinus*, AC) и морской свинки (*Cavia porcellus*, CP) и незрелорождающихся грызунов: бурой крысой (*Rattus norvegicus*, RN), домовою мышью (*Mus musculus*, MM), золотистым хомяком (*Mesocricetus auratus*, MA) и монгольской песчанкой (*Meriones unguiculatus*, MU). нд – нет данных. # – данные о продолжительности жизни взяты из (Suter et al., 1979; Batchelder et al., 2012; Miedel, Hankenson, 2015; Otto et al., 2015; Shomer et al., 2015; Haughton et al., 2016; Bellofiore et al., 2021; Bartkowska et al., 2022), ## – данные о максимальной продолжительности жизни взяты из (de Magalhães, Costa, 2009). КСТ – кортикоспинальный тракт. МТ – мозолистое тело; НСП – наружный слуховой проход.

	AC	CP	RN	MM	MA	MU
Общие характеристики						
Период гестации, дни	38-42	59-72	21-24	19-22	15-16	24-26
Продолжит. жизни, лет#	3-4	3-4	2-3	1-2	2-3	2-5
Максимальная продолжит. жизни, лет##	5,9	12,0	3,8	4,0	3,9	6,3
Вес мозга у Д0, % от взрослых	53-60%	58-65%	10-15%	18-25%	8%	16%
Миелинизация МТ, день	Д0	Д0	Д11-25	Д11	Д8	нд
Обоняние						
Нейрогенез, обонятельные луковицы, день	E18	нд	E12-16	E10-15	E11-14	нд

<i>Нейрогенез, обонятельная кора, день</i>	E18	нд	E14-17	E13,5	E14	нд
<i>Реакция на обонятельный стимул, день</i>	Д0	Д1	Д4-9	Д4	Д3-7	Д4 или Д18
<i>Объём обонятельных луковиц у Д0, % от взрослых</i>	67%	нд	7-14%	4%	нд	нд
Слух						
<i>Открытие НСП, день</i>	Д0	Д0	Д11	Д11	Д14-15	Д15-17
Зрение						
<i>Нейрогенез, слуховая кора, день</i>	E18	нд	E12-14	E12,5-13,5	E11-13	нд
<i>Открытие глаз, день</i>	Д0	Д0	Д10-17	Д10-14	Д14-16	Д17-21
<i>Объём НКТ у Д0, % от взрослых</i>	48%	нд	9%	33% на Д5	нд	11%
<i>Миелинизация оптического тракта, день</i>	Д0	нд	Д8 или Д14	Д6	Д5	нд
Моторный контроль						
<i>Координированная локомоция, день</i>	Д0	Д2-4	Д12-15	Д10-14	Д12-15	Д9-14
<i>Локомоция на rotarod, день</i>	Д10-15	нд	Д18-25	Д25-30	нд	нд

Статус мозжечка	5	5	4	3	1	нд
Масса мозжечка на Д0, % от взрослых	43%	нд	4%	8%	нд	9,9%
Миелинизация мозжечка, день	Д0	нд	Д14	Д12-14	Д7	нд
Миелинизация КСТ, день	Д0-3	Е52	Д13	Д8-12	Д7-10	нд

Delassalle et al., 1981) и хомяка (Reh, Kalil, 1982; Lent, Jhaveri, 1992) в этих структурах выявлен лишь минимальный уровень миелинизации.

Что касается мозолистого тела, начало его миелинизации отмечено у крысы в возрасте Д11-Д25 (Gravel et al., 1990), у мыши – в возрасте Д11 (Sturrock, 1980). У хомяка единичные миелинизированные волокна обнаруживаются на Д8, а интенсивный процесс миелинизации начинается в Д12 (Lent, Jhaveri, 1991). У новорождённой морской свинки, сходно с каирской иглистой мышью, отмечен значительный уровень миелинизации (Wender, Hierowski, 1960; Dobbing, Sands, 1970; Auclair, Hopwood, 2007). «Взрослый» паттерн миелинизации спиноцеребеллярного, руброспинального и тектоспинального трактов и оптического тракта у каирской иглистой мыши выявлен в возрасте Д3 (Tessitore, Brunjes, 1988), у крысы и мыши – в районе Д21-Д25 (Delassalle et al., 1981; Tessitore, Brunjes, 1988; Doretto et al., 2011). Эти факты хорошо согласуются с высоким уровнем развития сенсорных и моторных способностей у каирской иглистой мыши к моменту рождения.

3.3. Обоняние

Нейрогенез в обонятельных луковицах каирской иглистой мыши начинается на эмбриональный день 18 (Е18) (Brunjes et al., 1989), у крысы – на

E12-E16 (Bayer, 1983), у мыши – на E10-E15 (Brunjes, Frazier, 1986; Chen et al., 2017) и у хомяка – на E11-E14 (Grafe, 1983) (Таблица 1). Нейрогенез в первичной обонятельной коре каирской иглистой мыши происходит на E18 (Brunjes et al., 1989), у крысы – на E14-E17 (Bayer, 1986), мыши – на E13,5 (Hsing et al., 2020) и у китайского хомяка (*Cricetulus griseus*) – на E14 (ten Donkelaar, Dederen, 1979). В некоторых литературных источниках указано, что нейрогенез каирской иглистой мыши запаздывает на неделю относительно нейрогенеза крыс и мыши (Dieterlen, 1963; Brunjes, 1989). Однако при сравнении этих данных следует учитывать не день после зачатия, но положение этого дня относительно длительности гестации: в таком случае станет очевидным, что нейрогенез в обонятельных структурах у каирской иглистой мыши не запаздывает, но опережает таковой у незрелорождающихся грызунов, поскольку приходится не на вторую, но на первую половину гестации.

К моменту рождения каирская иглистая мышь обладает хорошо развитыми обонятельными луковицами, сопоставимыми с таковыми у крыс в возрасте Д14 и у песчанок – в возрасте Д21 (Leon et al., 1984). Объём обонятельных луковиц у новорождённой каирской иглистой мыши составляет 67% от такового у взрослых (Brunjes, 1983). При этом у новорождённых крыс объём обонятельных луковиц составляет 7-14% (Smith, 1935; Rosselli-Austin, Altman, 1979), у мыши – около 4% (Pomeroy et al., 1990). Объём внутреннего, плексиформного и гломерулярного слоёв у новорождённой каирской иглистой мыши составляет 55%, 33% и 47% от такового у взрослых (Brunjes, 1983). При этом у мыши – только 6%, 2,5% и 2,5% (Hinds, Hinds, 1976). Взрослого уровня обонятельные луковицы каирской иглистой мыши достигают к возрасту Д10 (Brunjes, 1983, 1989), в то время как у крысы интенсивный рост луковиц наблюдается в период Д28-Д30 (Smith, 1935; Rosselli-Austin, Altman, 1979), у мыши – Д14-Д20 (Hinds, Hinds, 1976; Pomeroy et al., 1990).

Как итог, каирская иглистая мышь способна различать обонятельные стимулы к моменту рождения (Porter, Etscorn, 1976; Janus, Holman, 1989), что

значительно раньше, чем у крысы (Д4-Д9) (Gregory, Pfaff, 1971; Sczerzenie, Hsiao, 1977), мыши (Д4) (Schafer, Schmidt, 1985) и хомяка (Д3-Д7) (Gregory, Bishop, 1975; Crandall, Leonard, 1979). Данные по песчанке сильно разнятся и варьируют от Д4 (Cornwell-Jones, Azar, 1982) до Д16-Д18 (Yahr, Anderson-Mitchell, 1983). Морские свинки демонстрируют сходные способности в возрасте Д1 (Carter, Marr, 1970) (Таблица 1).

3.4. Слух

Единственный имеющийся материал о развитии слуховой системы каирской иглистой мыши – данные о сроках открытия наружного слухового прохода. Как было сказано выше, слуховые проходы каирской иглистой мыши открыты к моменту рождения (Flückiger, Operschall, 1962; D’Udine et al., 1980), как и у морской свинки (Anbuhl et al., 2017). При этом у крысы и мыши проход открывается в возрасте Д11 (Chen et al., 2017; Zhang et al., 2001), у хомяка – в возрасте Д14-Д15 (Schweitzer, 1987; Da Silva et al., 1989), у песчанки – Д15-Д17 (Smith, Kraus, 1987; Cassidy et al., 1992). Каирская иглистая мышь начинает слышать от момента рождения (Brunjes, 1990), в то время как крысы – начиная с Д11 (Geal-Dor et al., 1993), мыши – с Д11-Д12 (Ehret, 1976; Kraus, Aulbach-Kraus, 1981), хомяки – Д18 (Schweitzer, 1987) и песчанки – Д12 (Echteler et al., 1989) (Таблица 1).

3.5. Зрение

Единственные данные касательно пренатального развития зрительной системы каирской иглистой мыши – данные о сроках нейрогенеза в зрительной коре: E18 (Brunjes et al., 1989). У крысы нейрогенез в зрительной коре начинается на E12-E14 (Brückner et al., 1976), у мыши – E12,5–E13,5 (Polleux et al., 1997), у хомяка – на E11-E13 (Crossland, Uchwat, 1982) (Таблица 1). Как и с нейрогенезом в обонятельных луковицах, данные отличия скорее свидетельствуют о более раннем заложении нейронов у каирской иглистой мыши по сравнению с не зрелорождающимися грызунами (если учитывать не срок зачатия, но длительность гестации).

В отличие от незрелорождающихся грызунов, каирская иглистая мышь рождается с открытыми глазами (Flückiger, Operschall, 1962; Dieterlen, 1963; D'Udine et al., 1980). У крысы глаза открываются на Д10-Д17 (Dieterlen, 1963; Otto et al., 2015; Bartkowska et al., 2022), у мыши – на Д10-Д14 (Chen et al., 2017; Bartkowska et al., 2022), у хомяка – на Д12-Д16 (Dieterlen, 1963; Miedel, Hankenson, 2015; Bartkowska et al., 2022), у песчанки – на Д17-Д21 (Dieterlen, 1963; Wilkinson, 1986; Cassidy et al., 1992). У новорождённой морской свинки глаза открыты (Dobbing, Sands, 1970) (Таблица 1).

Не могу не отметить, что согласно модели, предсказывающей события развития у разных видов млекопитающих: мыши, крысы, каирской иглистой мыши, хомяка, европейского кролика, домашнего хорька, кошки, макаки-резуса, человека, глаза у каирской иглистой мыши должны открываться не к моменту рождения, но на 45-46 день после зачатия, то есть на Д6-Д9 (Clancy et al., 2001), что полностью противоречит всем имеющимся фактическим данным, включая наши собственные. Более того, эта модель также предсказывает, что новорождённая каирская иглистая мышь соответствует по уровню развития кошке в возрасте Д2 (Clancy et al., 2001). При этом хорошо известно, что кошка в этом возрасте является полностью незрелой с полностью закрытыми глазами и способна лишь к ползанию, но не к ходьбе (Villablanca, Olmstead, 1979; Bradley, Smith, 1988). Таким образом, результаты модели Clancy и коллег (2001), касающиеся каирской иглистой мыши, совершенно не соответствуют реальности. Справедливости ради отмечу, что предсказания для крысы, мыши и хомяка соответствуют фактическим данным. По-видимому, слабым местом модели являются зрелорождающиеся животные.

Объём зрительной коры у новорождённой каирской иглистой мыши составляет 70% от такового у взрослых животных (Brunjes, 1985a, 1985b). При этом у крыс в возрасте Д8 объём зрительной коры не превышает 50% от такового у взрослых (Bähr, Wolff, 1985). Наиболее интенсивный рост зрительной коры у каирской иглистой мыши наблюдается в первые 10 постнатальных дней (Brunjes, 1985a, 1985b). При этом у мыши он

продолжается в течение всего первого месяца жизни (Heumann, Rabinowicz, 1982) (Таблица 1).

Оптический тракт у новорождённой каирской иглистой мыши миелинизирован (Tessitore, Brunjes, 1988), в отличие от крыс, у которых его миелинизация наблюдается на Д8 (Colello et al., 1994) или Д14 (Hamano et al., 1996). Согласно данным с использованием трансгенных мышей с бактериальным геном LacZ, внедрённым рядом с промотором базового миелинового белка, начало миелинизации у мыши приходится на Д6 (Foran, Peterson, 1992). У песчанки миелинизированные сегменты оптического тракта выявлены на Д5 (Jhaveri et al., 1992). Взрослый паттерн миелинизации оптического тракта у каирской иглистой мыши наблюдается на Д5 (Tessitore, Brunjes, 1988), у крыс – на Д20 (Tessitore, Brunjes, 1988), у песчанок – на Д14 (Jhaveri et al., 1992), у мышей – на Д23 (Foran, Peterson, 1992) (Таблица 1). Вместе взятые, эти данные указывают на то, что поведение новорождённой каирской иглистой мыши в значительной степени основывается на использовании зрительных ключей.

К сожалению, данные о зрительном поведении каирской иглистой мыши почти полностью отсутствуют. Есть два факта: первое, в одних и тех же условиях, каирская иглистая мышь способна лучше различать глубину, чем песчанка (Greenberg, 1986; Hagbi, Eilam, 2022). Второе, по сравнению с крысой, иглистая мышь Уилсона (*A. wilsoni*) характеризуется большим отношением длины глаза к длине тела (Ross, Kirk, 2007), несмотря на то что оба вида являются ночными животными.

Таким образом, структурно-функциональная организация и развитие зрительной системы иглистых мышей – предмет будущих исследований.

3.6. Моторный контроль

Среди структур, отвечающих за моторный контроль, у каирской иглистой мыши изучено только две: мозжечок и кортикоспинальный тракт. Рассмотрю обе структуры. Масса мозжечка у новорождённой каирской

иглистой мыши составляет 43% от таковой у взрослого животного (Dmitrieva et al., 1987), что значительно больше, чем у крысы (4%), мыши (8%) и песчанки (9,9%) (Watanabe, Schain, 1980). Белое вещество мозжечка и спиноцеребеллярный тракт новорождённой каирской иглистой мыши хорошо миелинизированы (Tessitore, Brunjes, 1988). У новорождённой крысы миелинизация спиноцеребеллярного тракта происходит на Д7, а белого вещества мозжечка – на Д14 (Tessitore, Brunjes, 1988; Hamano et al., 1996). У мышей в возрасте 10 дней обнаруживается лишь минимальное количество миелина в головном мозге, миелинизация белого вещества мозжечка начинается на Д12-Д14 (Uzman, Rumley, 1958; Weiner et al., 1998). У хомяка миелинизация белого вещества мозжечка начинается на Д7 (Oster-Granite, Herndon, 1976) (Таблица 1).

В сравнительном исследовании статуса развития мозжечка у 23 новорождённых плацентарных млекопитающих, в том числе, представителя рода *Acomys*, было представлено деление степени его развития на 5 категорий, в зависимости от степени сформированности коры мозжечка: от типа 1 – отсутствие наружного герминального слоя, до типа 5 – чёткое отграничение гранулярного слоя от белого вещества (Sánchez-Villagra, Sultan, 2002). В соответствии с предложенной классификацией, иглистая мышь и морская свинка обладают наиболее развитым мозжечком (тип 5). Статус развития мозжечка крысы соответствует типу 4, мыши – типу 3; хомяк обладает наименее развитым мозжечком – тип 1 (Таблица 1). Интересно, что выявлена чёткая ассоциация между уровнем развития мозжечка по типу 5 и временем открытия глаз (Sánchez-Villagra, Sultan, 2002).

Интересный факт относительно внутренней структуры мозжечка у разных грызунов: сравнительное исследование парафлоккулуса (структуры, крайне важной для стабилизации движений глаз и вестибулярного контроля (Zee et al., 1981; Hiramatsu et al., 2008)) показало, что у *A. cahirinus* и *A. russatus* его объём на 66% и 36% больше, чем у чёрной крысы (*Rattus rattus*) и морской свинки (Lang et al., 2022). Этот факт может быть связан с более развитой

координацией движений глаз во время локомоции у иглистых мышей, по сравнению с другими грызунами. Косвенно это предположение подтверждается более сильно развитой способностью каирской иглистой мыши воспринимать глубину, по сравнению с песчанкой (Greenberg, 1986; Hagbi, Eilam, 2022).

Произвольные движения контролируются кортикоспинальным трактом (Martin, 2005; Welniarz et al., 2017). У новорождённой каирской иглистой мыши на срезе кортикоспинального тракта видны волокна, имеющие уровень миелинизации от слабого до среднего, в то время как у 3-дневных животных почти все волокна имеют максимальный уровень миелинизации (Tessitore, Brunjes, 1988). У крыс в возрасте от Д0 до Д10 миелин на срезах кортикоспинального тракта не визуализируется (Rozeik, Schulz-Harder, 1990; Hamano et al., 1996; но см. Gorgels, 1990), а начало миелинизации выявлено в возрасте Д13 (Rozeik, Schulz-Harder, 1990; Hamano et al., 1996). У хомяка миелинизация кортикоспинального тракта начинается на Д7-Д10 (Reh, Kalil, 1982). У мыши пирамидный тракт хорошо миелинизирован в возрасте Д8-Д12 (Morell et al., 1972). У морской свинки кортикоспинальный тракт миелинизирован у животных на поздней стадии пренатального развития: E52–62 (Nitsos, Rees, 1990) (Таблица 1). Этот факт указывает на то, что новорождённые каирская иглистая мышь и морская свинка обладают более координированной локомоцией, по сравнению с незрелорождающимися грызунами.

В отличие от незрелорождающихся грызунов, новорождённая каирская иглистая мышь способна к координированной локомоции (Dieterlen, 1963; Ratnayake et al., 2014). При этом крыса и хомяк демонстрируют квадрипедальную локомоцию с поддержкой веса тела только на Д12-Д15 (Dieterlen, 1959; Altman, Sudarshan, 1975; Da Silva et al., 1989), а мышь – на Д10-Д14 (Fox, 1965; Lyons, Wahlsten, 1988), песчанка – на Д9-Д14 (Kaplan, Hyland, 1972; Cabana et al., 1993), а морская свинка – на Д2-Д4 (Oakley, Plotkin, 1975). В тесте на баланс (*rotarod* тест) новорождённая каирская иглистая мышь

демонстрирует умеренные способности, которые значительно вырастают к Д10-Д15, достигая взрослого уровня к Д40-Д45 (Ratnayake et al., 2014). Крыса успешно проходит данный тест, начиная с возраста Д18-Д25 (Tchekalarova et al., 2005; Loupe et al., 1997); взрослые показатели достигаются к Д38-Д60 (Tchekalarova et al., 2005) (Таблица 1).

Заключение. Таким образом, новорождённая каирская иглистая мышь является отличной моделью для изучения нейрональных сетей головного мозга, обуславливающих работу сенсорных и моторных систем на момент начального появления сенсорного опыта. При этом сенсорные способности новорождённых животных не развиты в полной мере, что указывает на существование критических периодов развития, сходных с теми, что показаны для незрелорождающихся хищных и приматов.

ГЛАВА 3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Часть 1. Общая информация

1.1. Экспериментальные животные

Экспериментальную работу проводили в соответствии с «Правилами содержания и использования лабораторных животных» (Вашингтон, 1996), закону «О защите животных от жестокого обращения», гл. IV ст. 10, 4679-П ГД от 01.12.1999 и требованиями Директивы Совета Европейского Сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании животных для экспериментальных исследований. Протоколы экспериментов были одобрены Комиссиями по этике Института физиологии им. И.П. Павлова.

Исследование проведено на двух животных моделях: кошке домашней (*Felis catus*; Linnaeus, 1758) и каирской иглистой мыши (*Acomys cahirinus*; Desmarest, 1819). Информация по каждому объекту представлена отдельно.

1.1.1. Кошка домашняя

В эксперименте приняли участие 110 нормально пигментированных беспородных кошек в возрасте от 0 постнатального дня до 4 лет, полученных от 42 помётов. Животные с признаками сиамской породы (окрас колор-пойнт: тёмные отметины на участках тела с более низкой температурой: лапы, морда, уши, хвост) в исследовании участия не принимали. Все котята, как из экспериментальных, так и из контрольных групп, до возраста 3 месяцев содержались вместе с кошкой-матерью. Все животные, помимо стандартного питания (полноценный сухой корм), получали дополнительное (свежее мясо, субпродукты, яйца, творог), согласно утверждённому в лаборатории нейроморфологии Института физиологии им. И.П. Павлова «Локальным правилам содержания экспериментальных животных». Беременные и лактирующие самки получали увеличенный объём еды. Вода была предоставлена *ad libitum*.

Вес животных контрольных групп составил: 100-165 г – у новорождённых, 210-375 г – у животных в возрасте 10-14 дней, 395-445 г – у

животных в возрасте 21-28 дней, 500-655 г – у животных в возрасте 35 дней, 900-1000 г – у животных в возрасте 62-123 дней и 2980-3500 г – в взрослых животных. Эти данные соответствуют литературным (Villablanca et al., 2000).

Условия содержания

Животные были организованы в 2 пула групп: контрольных и экспериментальных. Животные контрольных групп содержались в условиях обычного освещения вивария (режим освещения 12 ч свет/12 ч темнота) (Таблицы 2, 3) в комнатах размером 2 х 4 м. Все комнаты были снабжены конструкциями для лазания: досками, стеллажами. В качестве подстила использовали опилки хвойных пород деревьев. Животных ежедневно хэндлировали, начиная с их рождения. Выбор возрастов был основан на данных о ключевых этапах развития зрительной системы (FitzGibbon, 2007).

Животные экспериментальных групп содержались в модифицированных условиях: (1) в полной темноте (группа «ТЕМ») или (2) в условиях монокулярной или бинокулярной ритмической световой стимуляции с частотой 15 Гц (группы «РСС_М» и «РСС_Б») (Таблица 3; Приложение 1).

Содержание животных группы «ТЕМ» проходило в полностью изолированных от света комнатах. Уборку комнат и кормление животных проводили, используя источник локального света, суточное время включения которого не превышало 2-3 мин. Ветеринарный осмотр таких животных проводили раз в неделю на свету в течение 1-2 минут. Опыт наших предварительных исследований показал, что общее состояние кошки-матери и котят, выращиваемых в полной темноте, хуже, чем таковых в норме, поэтому пищевой рацион животных, выращенных в полной темноте, был дополнительно усилен свежим мясом, субпродуктами, яйцами и творогом. Как итог, к моменту эвтаназии (возраст 4,0-4,5 мес) вес этих животных соответствовал норме (Villablanca et al., 2000).

Содержание животных группы «РСС» проходило в комнатах, источником освещения в которых являлись светодиодные панели размером 100

х 100 см, закреплённые на потолке. Все светодиоды были соединены последовательно через сопротивления 150 КΩ. Источником питания являлся генератор синусоидальных импульсов⁷, через который на светодиоды подавалось напряжение с частотой 15 Гц (длительность вспышки света составила 15 мс, яркость 40 кд/м²). Ритмическая световая стимуляция начиналась в день рождения животных и продолжалась до дня эвтаназии. Стимуляцию осуществляли в течение 12 ч; остальные 12 ч животные пребывали в полной темноте.

Для животных, принимавших участие лишь в нейроморфологической части исследования (Раздел «Нейроморфология»), сеансы стимуляции заканчивались накануне дня эвтаназии. Для животных, использованных в процедуре оптического картирования (Раздел «Оптическое картирование»), отрезок времени между окончанием стимуляции и эвтаназией составил 2-7 дней. Во время этого периода времени животные содержались в полной темноте. Пресечений между животными двух разделов не было.

Монокулярная депривация

Четырёх экспериментальных животных стимулировали монокулярно. Этим животным в возрасте 3-5-х дней под общей анестезией (смесь золетила (Virbac Sante Animale, Франция) и рометара (Bioveta, Чешская Республика) в соотношении (1:3), 0,5 мл/кг), сшивали веки одного из глаз. Перед сшиванием края век обрезали, чтобы способствовать их срастанию, оставляя лишь небольшое дренажное отверстие в назальном углу глаза. В течение первой постоперационной недели животным вводили антибиотический препарат широкого спектра действия (Байтрил, 0,1 мл/кг; активное вещество – энрофлоксацин, 2,5%, Bayer, Германия).

⁷ Генератор был сконструирован сотрудниками ИФРАН.

*Таблица 2. Животные (кошка) контрольных и экспериментальных групп.
Раздел «Нейроморфология». Д – постнатальный день на момент эвтаназии.*

<i>Возраст, Д</i>	<i>Количество животных</i>
<i>Контроль</i>	
0	16
4	5
7	2
10	6
14	8
18	3
21	4
28	4
35	6
45	4
62	2
90	2
123	4
Взр	6

Таблица 3. Животные (кошка) контрольных и экспериментальных групп. Раздел «Оптическое картирование». Мес – постнатальный месяц на момент эвтаназии. Б – бинокулярная стимуляция, М – монокулярная стимуляция, РСС – ритмическая световая стимуляция.

Возраст, нед	Количество животных
Контроль	
4,0-7,5 мес	8
взрослые	7
Темнота	
4,0-7,5 мес	4
РСС_Б	
4,0-7,5 мес	7
РСС_М	
4,0-7,5 мес	4

1.1.2. Каирская иглистая мышь

В эксперименте приняли участие 12 каирских иглистых мышей (*Acomys cahirinus*): 6 новорождённых и 6 взрослых. Все животные были взяты из колонии каирских иглистых мышей, созданной на базе Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Поскольку общепринятых норм содержания и кормления каирский иглистых мышей не существует (в виде руководств, по типу тех, что составлены для мышей, крыс, песчанок, морских свинок и пр. (Suckow et al., 2012)), мы разработали собственные.

Все животные содержались в стандартных полипропиленовых клетках для грызунов размером 545x395x200 мм с крышкой-решеткой. В каждой клетке располагалось открытое беговое колесо для грызунов, картонный тубус и картонный домик. В качестве подстила использовали опилки хвойных пород деревьев. Животные содержались в условиях регулируемого светового цикла

(12 ч свет, 12 ч темнота), температура воздуха в помещении поддерживалась на уровне 24-25°C, влажность – на уровне 40-50%. Контроль этих параметров осуществлялся с помощью автоматической системы вентиляции / обогрева. Рацион кормления был разработан в нашей лаборатории; в его основу легли данные о питании каирских иглистых мышей в естественной среде обитания, в том числе – информация о содержимом желудков пойманных особей (Canova, Fasola, 1994; Kronfeld-Schor, Dayan, 1999). В соответствие с этим, помимо промышленного корма, содержащего семена злаковых и бобовых культур, морковь, креветки, кокос, банан, витаминно-минеральный комплекс, пробиотик и пребиотик, животные каждый день получали смесь из сушёных членистоногих (кузнечик, сверчок, мучной червь, американский таракан, львинка, зофобас, тутовый шелкопряд). Беременные и лактирующие самки получали увеличенный объём еды. Вода была предоставлена *ad libitum*, в пластиковых бутылках-поилках для грызунов. Животных ежедневно хэндлировали, начиная с их рождения.

До 3-месячного возраста животные содержались группами по 5-7 особей одного пола в стандартных полипропиленовых клетках для грызунов размером 545x395x200 мм с крышкой-решеткой. После, для получения потомства, животных помещали в отдельные клетки в следующем составе: 1 самец и 1-3 самки. Поскольку существуют данные о том, что групповое содержание нескольких поколений каирских иглистых мышей в одной клетке является оптимальным для формирования социальных взаимодействий (Young, 1976; Naughton et al., 2016), самца оставляли в клетке с самками и потомством. Каирские иглистые мыши могут проявлять агрессию в отношении более слабых особей (Porter, 1976; Young, 1976; Porter, Doane, 1978), результатом чего являются многочисленные покусы на теле пострадавших. Наиболее явно это проявляется в виде агрессии к детёнышам, вплоть до каннибализма, и не зависит от присутствия самца. Этот факт является одной из трудностей в поддержании колонии каирских иглистых мышей.

После спаривания у каирской иглистой мыши не образуется вагинальная пробка (Dickinson, Walker, 2007), что отличает её от крыс и мышей. Поэтому необходимо было разработать простой и неинвазивный критерий для констатации беременности самки. В качестве этого критерия использовали набор веса самкой в течение 5-ти недель гестации. Показана достоверная зависимость веса тела самки от сроков гестации (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(5) = 52,65$, $p < 0,0001$). В соответствие с поправкой на множественные сравнения, достоверными являются следующие отличия: между исходным весом и 4-ой неделей ($p = 0,0011$), между исходным весом и 5-ой неделей ($p < 0,0001$), между 1-ой и 4-ой неделями ($p = 0,0174$), между 1-ой и 5-ой неделями ($p < 0,0001$), между 2-ой и 4-ой неделями ($p = 0,0059$), между 2-ой и 5-ой неделями ($p < 0,0001$), между 3-ей и 5-ой неделями ($p = 0,0198$) (Рисунок 4). Таким образом, можно было уверено диагностировать беременность самки каирской иглистой мыши, начиная с 4-ой недели гестации. Также была показана зависимость предродового веса самки от численности помёта (Рисунок 4).

Ещё одна трудность в поддержании колонии каирских иглистых мышей – малоплодность этих животных. Размер помета каирских иглистых мышей, согласно литературным данным, составляет 1-5 детёнышей, хотя наиболее часто рождается 1-2 детёныша (Young, 1976; Degen et al., 2002; Dickinson, Walker, 2007; Frynta et al., 2011; Haughton et al., 2016). В нашей колонии, в целом, показана такая же картина.

По итогу, вес взрослых животных в нашей колонии составил 36,0 – 64,2 г, вес новорождённых – 3,0 – 7,3 г, что согласуется с данными литературы (Gonet et al., 1966; Porter et al., 1986; Jeremy, Bates, 1994; Montandon et al., 2014).

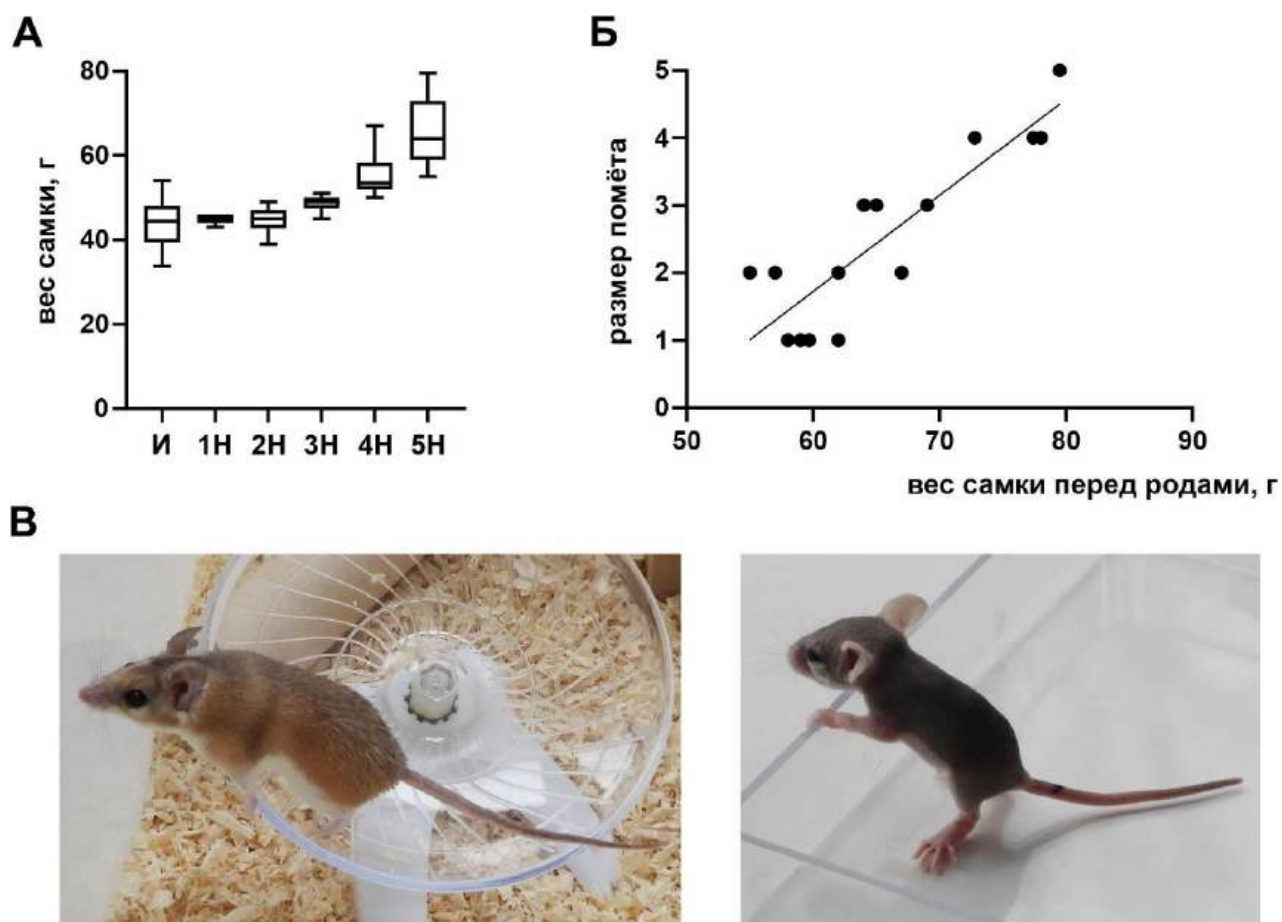


Рисунок 4. Зависимость веса тела самки каирской иглистой мыши от сроков гестации (А) и размера помёта (Б). И – исходный вес. Н – неделя гестации. Чёрная линия на Б – линейная аппроксимация. В – взрослая (слева) и новорождённая (справа) каирская иглистая мышь. Обратите внимание на развитость постурального контроля новорождённого животного. С изменениями по (Шкорбатова и др., 2024).

Часть 2. Оптическое картирование по внутреннему сигналу

Оптическое картирование по внутреннему сигналу является одним из способов визуализации функциональной архитектуры головного мозга и основано на регистрации медленных изменений оптических свойств активированной мозговой ткани. В основе этих изменений лежит способность цитохромов и гемоглобинов по-разному абсорбировать свет, в зависимости от степени активности. Впервые изменение оптических свойств нерва во время стимуляции было показано D. Hill и R. Keynes (1949); однако тогда ещё не существовало ресурсов для избавления оптического сигнала от многочисленных помех. Современный вариант картирования принадлежит команде A. Grinvald (1999), позволившей визуализировать этим методом тонкую архитектуру зрительной коры. Во время данного варианта картирования происходит регистрация изменения интенсивности отражённого корой света, вызванное разницей в концентрации окси- и дезоксигенированного гемоглобина крови в микрососудах, питающих нейронные колонки; соотношение этих концентраций и является «внутренним сигналом», регистрируемым в ходе опыта (Grinvald et al., 1999). Сопоставление динамик оптического ответа и пост-стимульной временной гистограммы и локальных потенциалов кортикограммы позволило доказать, что оптический ответ отражает именно эклектическую активность нейронных популяций зрительной коры (Grinvald et al., 1994, 1999).

В ранних исследованиях лаборатории A. Grinvald для получения оптической карты на один конкретный зрительный стимул использовали парадигму *«cocktail-blank»*, когда из оптического ответа на стимул (чёрно-белые решётки, подаваемые в режиме реверсии) вычитали так называемые «фоновые карты», получаемые в ходе длительного (несколько часов) накопления ответа. В данной работе использован иной способ синтеза и обработки оптических карт, разработанный группой V. Kalatsky. Это так называемая *«парадигма непрерывной стимуляции»*, позволяющая получать оптические карты через несколько минут после окончания предъявления

единичного стимула (Kalatsky, Stryker, 2003). Непрерывная стимуляция представляет собой подачу периодической стимуляции в виде непрерывно вращающихся с определённой скоростью чёрно-белых решёток. Таким образом, в ответ на оптимальную ориентацию / направление движения стимула, в определённых популяциях нейронов коры периодически возникает оптический ответ, исчезающий по мере смены ориентации / направления движения стимула. Изменение силы отклика коры во время всего сеанса стимуляции происходит периодически, и частота этих изменений определяется скоростью вращения решётки (Vanni et al., 2010). Поскольку такой периодический сигнал содержит информацию не только об изменении стимула, но и об иных периодических явлениях в сосудах коры (дыхательном, сердечном и вазомоторном ритмах), в дальнейшем этот сигнал обрабатывают с помощью быстрого преобразования Фурье, что позволяет надёжно выделять картирующий сигнал (Kalatsky, Stryker, 2003; Vanni et al., 2010; Vanni, Casanova, 2013).

Исследование с применением метода оптического картирования по внутреннему сигналу было проведено в лаборатории физиологии сенсорных систем Института Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН (зав. Бондарь И.В.) на кошках.

2.1. Операция

Для первичной анестезии использовали смесь золетила (Virbac, Франция) и ксилазина (Alfasan International B.V, Нидерланды) (соотношение 1:3; 0.2 мл смеси/кг, в/м). После достижения хирургической стадии наркоза, животное катетеризировали и интубировали. Во время всего опыта животные были обездвижены систематическим внутривенным введением ардуана (активное вещество *Pipecuronium bromide*, 200-400 мкг/кг, Gedeon Richter, Венгрия) и подключены к аппарату искусственной вентиляции лёгких. На фазе непосредственно картирования в качестве основного анестетика применяли пропофол (Fresenius, Германия), который в течение всего эксперимента

непрерывно вводили внутривенно со скоростью 2-4 мг/кг/ч, что обеспечивало постоянный и контролируемый уровень анестезии.

Каждые 6 ч животным делали подкожную инъекцию анальгетика общего действия (бутомидор, 2-4 мг/кг, Richter Pharma, Австрия), каждые 12 ч вводили противовоспалительный препарат (дексаметазон, 2-4 мг/кг, Bayer, Германия). Каждые 1,5-2,0 ч для поддержания миорелаксации животного внутривенно инъецировали ардуан (200-400 мкг/кг). На протяжении всего опыта животное располагалось на грелке. Функциональное состояние животного оценивали по содержанию CO_2 в выдыхаемом воздухе (3,8-4,0%), уровню насыщения крови кислородом (99,0%), частоте сердечных сокращений (110-180 уд/мин) и температуре тела (38,5°C). Размер зрачка стабилизировали 1% атропином (Московский эндокринный завод, Россия). Для сокращения мигательной перепонки глаза апплицировали 1-2 капли 2.5% фенилэфрина (Promed Exports Ltd, Индия); веки дополнительно раскрывали и фиксировали в открытом положении. Роговицу глаз предохраняли от высыхания жёсткой контактной линзой, один глаз закрывали непрозрачной перегородкой.

Для оптического доступа к коре мозга череп трепанировали (диаметр отверстия 18 мм) над обоими полушариями; центр отверстия располагался на координатах AP = -3 мм; ML = 0 мм (Horsley, Clarke, 1908). При этом открывали доступ к представительству центральной части поля зрения в полях 17 и 18 (Tusa et al., 1978). После удаления твёрдой мозговой оболочки трепанационное отверстие заливали 3%-ной агарозой с низкой температурой застывания (Fluka Biochemicals, Sigma–Aldrich, Burlington, Massachusetts, USA; 3%) и закрывали покровным стеклом (Рисунок 5).

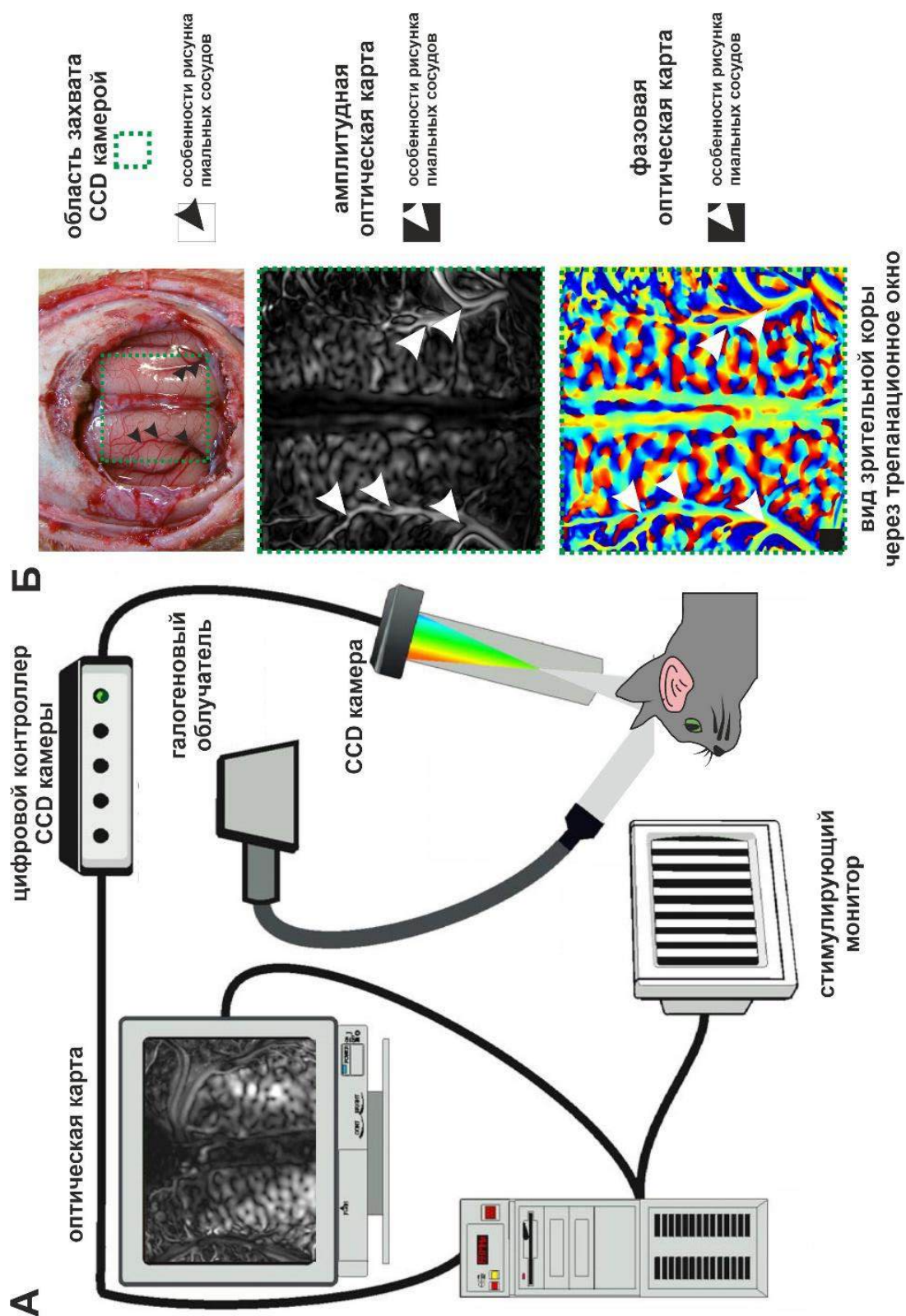


Рисунок 5. Схема оптического картирования по внутреннему сигналу зрительной коры кошки. А – установка. Б – вид трепанационного окна. В – амплитудная карта. Г – фазная карта. Стрелки указывают на реперные пиальные сосуды.

2.2. Зрительная стимуляция и регистрация оптического ответа

Во время оптического картирования животных монокулярно стимулировали предъявляемыми в режиме непрерывного вращения чёрно-белыми прямоугольными решётками четырёх пространственных частот (0,1; 0,2 и 0,8 цикл/град) и пяти уровней контраста (1,56%, 6,25%, 12,5%, 50% и 100%). При использовании режима непрерывного вращения, решётки двигались с угловой скоростью 6 град/с, плавно меняя свою ориентацию и направление движения в диапазоне от 0 до 360° во время каждого цикла стимуляции, что позволяло одновременно тестировать как ориентационную, так и дирекциональную чувствительность нейронных популяций зрительной коры, которые разделяются во время последующего анализа (Kalatsky, Stryker, 2003, Бондарь и др., 2011). Вращение решёток происходило по или против часовой стрелки. Полная смена всех ориентаций при вращении занимала 1 минуту. Для получения одной функциональной оптической карты использовали 15 циклов такой стимуляции, т.е. 15 мин; за этот период контраст стимула и его пространственная частота не менялись. По окончании 15 минутной стимуляции, контраст стимула и его пространственная частота менялись в случайном порядке. За всё время опыта стимулы разных пространственных частот и контраста подавались по 2-4 раза. Для получения базового уровня активации коры, для каждого животного строили оптические карты на выключенный экран монитора («фоновые» карты).

Стимулы предъявлялись на мониторе 60 Hz LG SyncMaster 750S с разрешением 1024x768 пикс. Внутренний оптический ответ коры регистрировали с помощью системы, состоящей из CCD камеры Dalsa 1M30 (Dalsa, Waterloo, Канада) с разрешением 1024x1024 пикс, управляемой программой VKImaging (VKImaging, США) и снабжённой галогеновым осветителем, облучающем кору светом зелёного или красного спектра. Свет зелёного спектра (546 нм) был необходим для получения карт поверхностных сосудов головного мозга («сосудистой карты») (Рисунок 6А). Эти карты строили в самом начале эксперимента, фокусируясь на пиальной поверхности.

Запись непосредственно внутреннего оптического ответа коры проводили, освещая мозг через трепанационное отверстие источником света длиной волны 610 нм; и регистрируя изменения в отражённом свете с поверхности коры размером 11 x 11 мм, с помощью CCD камеры, сфокусированной на глубине 500–600 мкм ниже пияльной поверхности. Внутренний сигнал регистрировали 30 раз за секунду, таким образом, каждая итоговая оптическая карта состояла из (30 x 60 сек x 15 мин) 27000 одиночных ответов (фреймов). Для снижения внутренних шумов на изображениях, во-первых, усредняли сигнал на участках размером 2 x 2 пикс; во-вторых, усредняли каждые 4 фрейма; таким образом, итоговое изображение имело разрешение 512 x 512 пикс и совмещало в себе изменение ответа коры с частотой 7,5 в секунду. Необработанные данные автоматически сохранялись на жестком диске компьютера с частотой 30 кадров/с, в виде изображений размером 512 x 512 пикселей.

Известно, что поле 18 лучше активируется в ответ на стимуляцию решетками низких пространственных частот (0,1-0,2 цикл/град.), а поле 17 – решетками высоких пространственных частот (свыше 0,4 цикл/град.) (Issa et al., 2000). Это давало возможность определения границы полей 17 и 18 при сопоставлении оптических карт, полученных при предъявлении решеток низких (0,1-0,2 цикл/град) и высоких (0,8 цикл/град) пространственных частот (Рисунок 6Б,В).

В основе получения функциональных карты методом, предложенным В. Калацким (Kalazky, Stryker, 2003), лежит использование анализа Фурье для разложения длительного время регистрируемого оптического сигнала на компоненты. Часть этих компонентов связана с естественными биологическими процессами (дыхание и сердцебиение), однако одновременно возможно выделение картирующего сигнала, связанного с заданной экспериментатором циклической стимуляцией мозга. Полученные для каждой точки исследуемого участка коры характеристики картирующего компонента (амплитуда и фаза относительно начала цикла стимуляции) могут быть

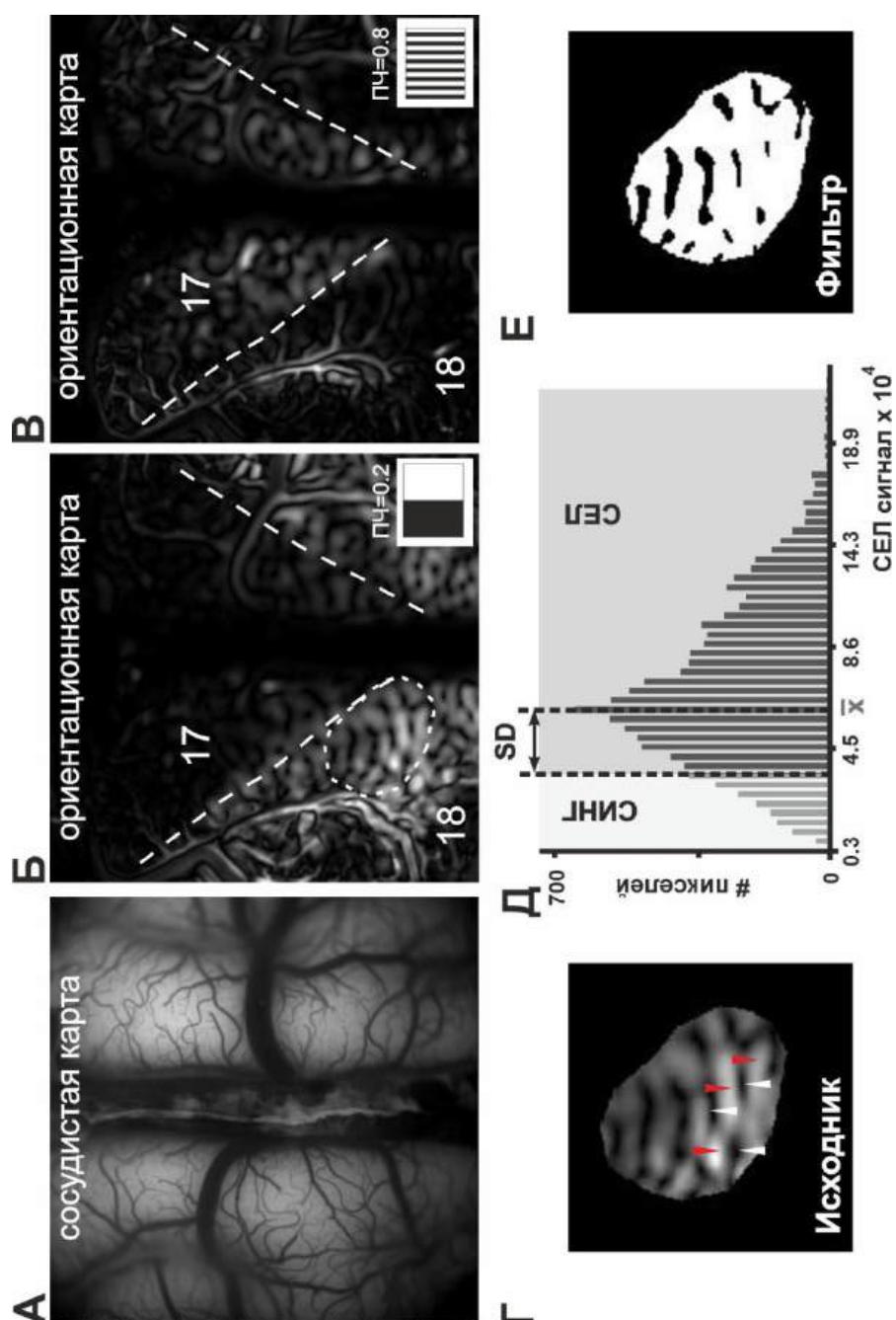


Рисунок 6. Схема анализа амплитудных ориентационных карт и определения границы полей 17 и 18 коры кошки. А – сосудистая карта. Б – амплитудные карты при стимуляции решёткой низкой пространственной частоты (0.2 цикл/град) и решёткой высокой пространственной частоты (0.8 цикл/град). Граница полей 17 и 18 маркирована белой пунктирной линией. Г,Е – часть исходной (Г) и фильтрованной (Е) оптической карты с обозначенными локусами селективности (СЕЛ, красный) и сингулярности (СИНГ, белый). Д – способ разделения локусов СЕЛ и СИНГ. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2019).

использованы для построения функциональных карт. В отличие от классического блокового дизайна экспериментов по оптическому картированию, данный подход позволяет сократить время получения функциональных карт в ответ на зрительную стимуляцию с определенными физическими характеристиками (пространственная частота стимула, контраст и проч.).

Опытным путем было установлено, что оптимальным является использование 15 циклов стимуляции, в которых ориентация и направление движения решеток изменяется плавно, тогда как контраст остается неизменным в течение всех 15 циклов. Длительность одного цикла стимуляции составляет 60 секунд. Программы зрительной стимуляции и регистрации оптического ответа были синхронизированы, давая возможность анализа оптического ответа в любой интересующий момент времени. С помощью разработанного В. Калацким (Kalazky, Stryker, 2003) программного обеспечения, в основе которого лежит разложение исходного оптического сигнала в ряды Фурье, по окончании 15-минутной стимуляции получали итоговые амплитудные и фазные функциональные карты.

2.3. Обработка и анализ оптических карт в задаче анализа популяционного оптического сигнала

На амплитудных картах зоны высокой активации нервной ткани, содержащие ориентационно-селективные нейроны (светлые локусы или локусы селективности, СЕЛ), представляют собой скопления ярких пикселей. Области с низкой активацией коры, индифферентным к типу зрительной стимуляции (тёмные текстуры или локусы сингулярности, СИНГ), имеют вид пересекающихся тёмных линий или точек (Рисунок 6Г). Локусы селективности и сингулярности являются элементами ориентационных гиперколонок. Яркость пиксела в программе маркирует интенсивность корковой активации и выражается как изменение в отражательной способности коры (относительно базового уровня активации) $\times 10^4$ (Cang et al.,

2005). Умножающий коэффициент необходим, поскольку приращение интенсивности отражения света при приросте нейрональной активности составляет около 0,1-0,2% от фона (Grinvald et al., 1999). Таким образом, локусы селективности на амплитудных картах соответствуют областям коры, занятой ориентационно-избирательными нейронами, независимо от конкретной предпочитаемой ими ориентации.

Для оценки уровня оптического отклика нейронных популяций коры определяется уровень яркости соответствующих областей. Очевидно, что значение яркости может значительно варьировать даже при использовании одного и того же стимула, что может быть вызвано артефактами, связанными с высокой отражающей способностью крупных сосудов (так называемая «светимость» сосудов) и т.д. Для избавления от этих артефактов, в алгоритме самой программы заложена нормировка яркости относительно самых ярких точек изображения (Kalatsky, Guide for optical imaging technique, 2001). Дальнейшую обработку полученных оптических карт проводили средствами программного пакета Matlab R2020a (MathWorks, Натик, Массачусетс, США), с помощью которого определяли значения яркости областей интереса, расположенных внутри зон ориентационной селективности и внутри локусов соответствующей сингулярности.

Определение уровня яркости локусов СЕЛ и СИНГ проводили в полуавтоматическом режиме, для чего на амплитудной карте сначала вручную выделяли область интереса, не содержащую сосуды, неизменно вносящие артефактивную информацию в измерения. Затем получали гистограмму распределения значений яркости, определяли среднее значение яркости и стандартное отклонение. Локусами СИНГ считали точки, имеющие значения яркости менее, чем разница между средним значением и стандартным отклонением; все остальные точки относились к областям СЕЛ (Рисунок 6Д,Е). Для полей 17 и 18 каждого животного были взяты в анализ по 2-6 функциональные карты, построенные при стимуляции решётками пространственных частот 0,1, 0,2 или 0,8 цикл/град и пяти уровней контраста

(1,56%, 6,25%, 12,5%, 50% и 100%). На каждой карте анализировали по 10 гиперколонок. Сравнение проводили, используя непараметрический критерий Манна-Уитни или критерий Краскела-Уоллиса в программе GraphPad Prism ver. 8.0.1. (GraphPad; Software Inc., США).

2.4. Обработка и анализ оптических карт в задаче анализа внутренней структуры ориентационного модуля

Фазовые карты были построены в ложных цветах (градиация цвета соответствует предпочтению определённого признака в данном участке коры). Как итог, они не указывают на силу оптического ответа, но несут информацию об угле наклона стимула. Таким образом, в зависимости от типа стимуляции, на фазовых картах зрительной коры можно выделять локусы, задействованные в анализе информации об определённой ориентации стимула. На таких картах особо хорошо различимы ориентационные пинвилы — кольцевые совокупности ориентационных модулей (Hübener et al., 1997; Issa et al., 2000). Фазовые оптические карты, полученные в ответ на стимуляцию решётками, движущимися в разных направлениях (по или против часовой стрелки), различны, хотя локализация центров ориентационных пинвиллов одинакова. Как итог, в пределах каждой задачи анализировали лишь фазовые карты, полученные при стимуляции в одном и том же направлении.

Фазовые карты анализировали с использованием пользовательских сценариев в Matlab R2020a (MathWorks, Натик, Массачусетс, США). Для каждого животного были взяты в анализ по 2-6 фазовые и 2-6 амплитудные карты, сгенерированных при стимуляции решётками пространственных частот 0,1 или 0,2 цикл/град и трёх уровней контраста (12,5%, 50% и 100%). Для получения информации об уровне сигнала в изо-ориентационных колонках, преимущественно настроенных на вертикальные, косые и горизонтальные стимулы, строили профили яркости вокруг пинвил-центров 10 гиперколонок (Рисунок 7), что позволило оценивать взаимосвязь между интенсивностью сигнала (амплитудой) и ориентацией стимула (то есть угловым градусом точки

на окружности). Как видно на Рисунке 7 (верхняя часть), профили яркостей представляли собой синусоиды, имеющие чётко различимые максимумы и минимумы, для обозначения которых были использованы термины «локальные минимумы» и «локальные максимумы», чтобы подчеркнуть, что изменения амплитуды были ограничены определенными окружностями (гиперколонками), а не всей оптической картой. Локальные минимумы отражают, главным образом, положение мелких сосудов (капилляров), поэтому были исключены из анализа. При этом локальные максимумы отражают положение популяций нейронов, имеющих наиболее ярко выраженное приращение активности во время стимуляции. Рисунок В (нижняя часть) иллюстрирует взаимосвязь между ориентацией стимула и угловым градусом точки на окружности. Сопоставление двух рисунков позволяет получить комбинированные данные о зависимости амплитуды ориентационного сигнала от ориентации стимульной решётки.

Важно отметить, что пинвил-центр *per se* представляет собой локус коры, оптический сигнал которого не реагирует на ориентацию стимула из-за присутствия поблизости селективных нейронов с различными предпочтениями ориентаций (Maldonado et al., 1997; Ohki et al., 2006). Следовательно, нужно было эмпирически подобрать диаметр окружности, вдоль которой строились профили яркости. Было протестировано 6 диаметров, среди которых те, что были менее 472 μm , были расположены слишком близко к центру сингулярности (см. кружок “а” на Рисунке 7), в то время как диаметры от 708 μm и более частично занимали соседние гиперколонки (см. кружочки “с–d” на Рисунке 7). Диаметр 472 μm являлся оптимальным, поскольку не имел вышеозначенных недостатков.

Весь диапазон ориентаций был разделён на сектора, охватывающие 22,5° каждый. Таким образом, ориентации 0°-22,5°, 337,5°-360°, и 157,5°-202,5° были классифицированы как вертикальные; 67,5°-112,5° и 247,5°-292,5° – как горизонтальные; и 22,5°-67,5°, 112,5°-157,5°, 202,5°-247,5°, и 292,5°-337,5° – как наклонные (Рисунок 7). Для каждого из этих секторов определяли

количество локальных максимумов. Ширина локального максимума была эмпирически выбрана равной 6-ти пикселям. Данный подход позволяет нормировать данные, поскольку этот параметр не зависит от общего сигнала в данной гиперколонке и от артефактов, связанных с пияльными сосудами. Как итог, определяли среднее число локальных максимумов, приходящихся на каждый из секторов ориентаций, для каждого животного и для каждой экспериментальной группы. Для каждого животного было проанализировано по 60-240 локальных максимумов.

Для сравнительного анализа мы использовали линейную смешанную модель для прогнозирования каждого параметра на основе ключевых параметров, на основе 2-way ANOVA. Ими являлись не только ориентации стимула и группа животных, но также и время записи, поскольку оптическое картирование продолжалось 16-22 ч, в то время как предыдущие исследования указывали на динамику сигналов ориентации во время длительной записи (Li et al., 2008; Shumikhina et al., 2018). В время анализа использовали функцию *lmer* в пакете *R Package lmerTest*. Значения *P* были рассчитаны с использованием метода аппроксимации Саттертуэйта (Kuznetsova et al., 2017). Впоследствии, используя пакет *R Package emmeans* и аппроксимацию Кенварда–Роджера к степеням свободы для процентных значений локальных максимумов и относительного оптического сигнала, проводили попарные сравнения между всеми парами ориентаций в каждой группе и между соответствующими ориентациями в каждой паре групп (Lenth et al., 2024). Также был высчитан кардинальный биас процентного числа локальных максимумов (как отношение числа максимумов в представительстве косых ориентаций к сумме числа максимумов в представительствах горизонтальных и вертикальных ориентаций). Значения *P* были скорректированы для множественных сравнений с использованием поправки Сидака.

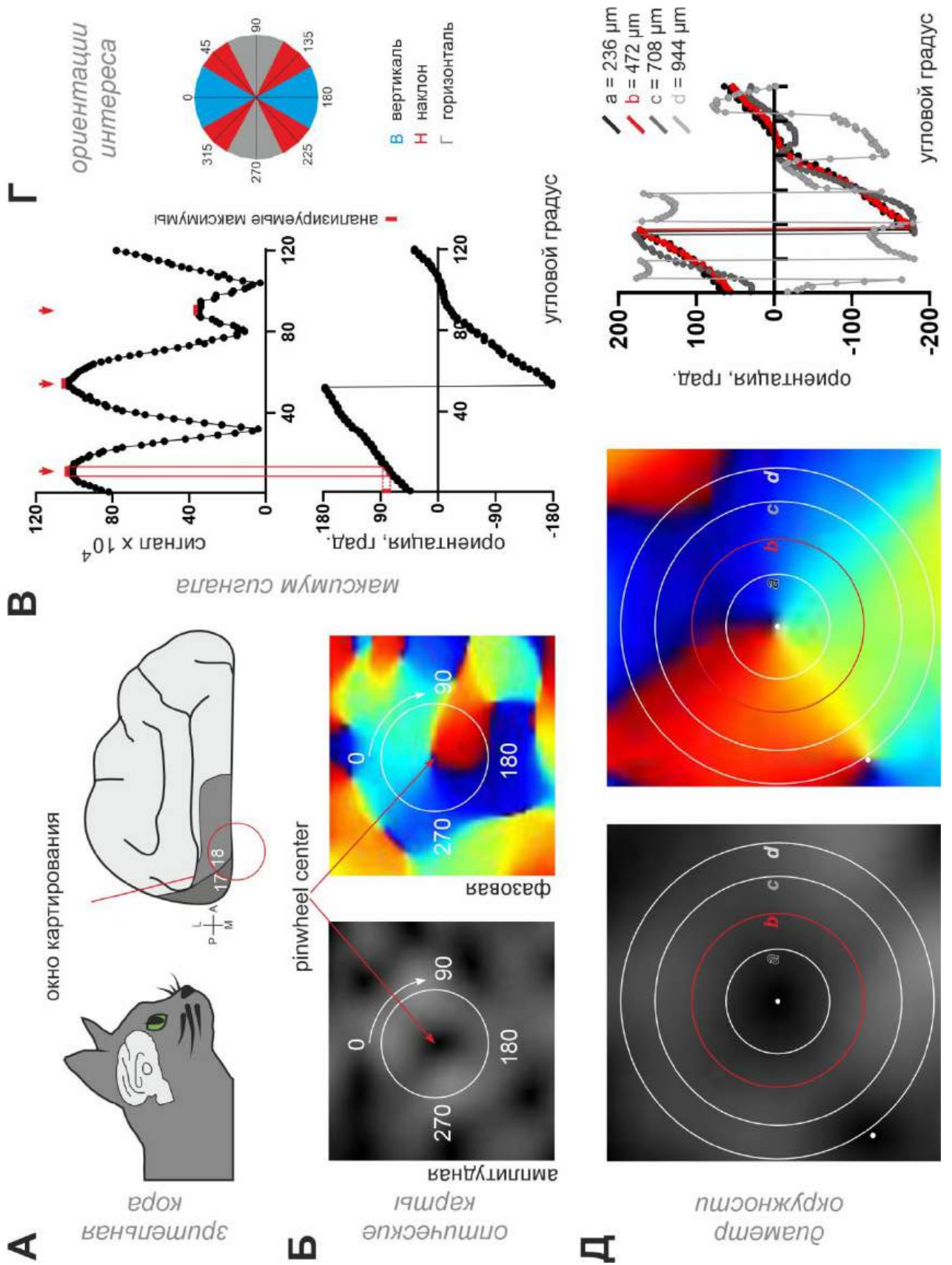


Рисунок 7. Схема анализа фазовых ориентационных карт зрительной коры кошки. А – схема картирования. Б – пример амплитудной и фазовой оптических карт и положения окружности, построенной вокруг пинвил-центра. В — связь между интенсивностью сигнала (сверху) или ориентацией стимула (внизу) и углом поворота стимула. Короткими красными линиями на верхнем изображении отмечены максимумы сигнала. Вертикальные линии между верхним и нижним изображениями обозначают связь между оптическим сигналом в пределах крайних максимумов слева и соответствующей ориентацией стимула. Г — ориентация интереса (В — вертикаль, Н — наклон, Г — горизонталь). Д — примеры окружностей четырёх разных диаметров (а–д), обозначенных чёрным (236 мкм), красным (472 мкм), серым (708 мкм) и светло-серым (944 мкм) цветами. Красный диаметр был использован в настоящем исследовании. Маленькие белые точки на амплитудной и фазовой картах – два пинвил-центра. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2025).

2.5. Зависимость оптического сигнала от функционального состояния животного

Как было сказано выше, оптический сигнал отражает изменение уровня дезоксигенированного гемоглобина в микрокапиллярах нервной ткани. Таким образом, теоретически величина сигнала может меняться не только в зависимости от использованных стимулов, но и при изменении функционального состояния животного в условиях острого эксперимента. В наших исследованиях контролируемыми физиологическими параметрами являлись: частота сердечных сокращений (ЧСС) и уровень CO_2 в выдыхаемом воздухе. Поэтому первым шагом при оценке уровня оптического сигнала было выяснение возможной зависимости его величины от анализируемых параметров функционального состояния. Расчёт корреляционной зависимости между оптическим сигналом и колебаниями физиологических параметров во время эксперимента был проведён для двух групп животных: контроля и PCC_{15} . Коэффициент непараметрической корреляции Спирмана считали для ориентационного сигнала в поле 18, в ответ на стимулы, вызывающие максимальный ответ в этой области коры: решётки пространственной частоты 0,2 цикл/угл.град. контраста 0,5 и 1,0. Как следует из Таблицы 4, достоверной зависимости между величиной ориентационного сигнала и физиологическими параметрами получено не было, что доказывает, что основное влияние на величину оптического ответа в наших экспериментах оказывали именно параметры зрительной стимуляции.

Функциональны показатели также были оценены для 4-х временных этапов оптического картирования: от 0 до 4 ч, от 4 до 8 ч, от 8 до 12 ч, и от 12 до 16 ч. Попарные сравнения между всеми временными интервалами выявило отсутствие отличий, как для ЧСС (тест Фридмана: $\chi^2(3) = 3,933$, $p = 0,2688$ и $\chi^2(3) = 3,400$, $p = 0,3751$, для групп К и $\text{PCC}_{15\text{Б}}$, соответственно), так и для уровня CO_2 (тест Фридмана: $\chi^2(3) = 2,333$, $p = 0,5062$ и $\chi^2(3) = 0,200$, $p = 0,9964$, для групп К и $\text{PCC}_{15\text{Б}}$, соответственно).

Таблица 4. Значение коэффициента корреляции Спирмана между величиной оптического сигнала и значениями двух физиологических параметров: частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня CO_2 в выдыхаемом воздухе у кошки. Критическая величина коэффициента корреляции Спирмана (при $n=7$; $k=5$) равна 0.81 и 0.87 (уровни значимости $\alpha=5\%$ и 1% , соответственно).

Контраст стимула	ЧСС	CO_2
Контроль		
1,0	0,31 (p=0,51)	-0,33 (p=0,47)
0,5	0,09 (p=0,54)	-0,04 (p=0,94)
RCC_{15}		
1,0	-0,69 (p=0,09)	0,16 (p=0,76)
0,5	-0,73 (p=0,06)	0,78 (p=0,07)

Часть 3. Иммуногистохимическое исследование нейрональных популяций зрительного таламуса

Исследованы следующие возраста: перинатальный (0-4 дней), период открытия глаз (10-14 дней), начало критического периода развития (21-ый день), пик нейрональной пластичности (28-35 дней), спад пластичности (62-123 дня), зрелость (животные старше 6 месяцев).

3.1. Перфузия и взятие гистологического материала

По окончании сроков выращивания животных глубоко наркотизировали: кошка: смесь золетила (Virbac, Carros, Франция) и ксилазина (Interchemie werken “De Adelaar” BV, Venray, Нидерланды) в соотношении 1:3 (2,5 мл смеси/кг, внутримышечное введение); каирская иглистая мышь: смесь золетила (20 мг/кг) и ксилазина (2 мг/кг) (внутрибрюшинное введение). Для предупреждения свертывания крови и тромбирования сосудов, за 10 минут до анестезии кошкам вводили гепарин (Нижфарм, Россия; 5000 ед/кг, в/м). После исчезновения мигательного рефлекса и подавления болевой реакции проводили транскардиальную перфузию последовательно 0,9% раствором натрия хлорида (кошка: 800-1000 мл/кг; каирская иглистая мышь: 15-25 мл, 25°C) и раствором фиксатора (4% раствор параформальдегида, ПФА на 0,1М фосфатном буфере, pH 7,4; кошка: 600-700 мл/кг; каирская иглистая мышь: 30-70 мл, 25°C).

По окончании перфузии мозг извлекали из черепа. Затем проводили по 20% и 30% растворам сахарозы (до погружения мозга на дно посуды) – для приготовления фронтальных или сагиттальных срезов на замораживающем микротоме (Reichert, Вена, Германия). Толщина срезов составила 50 мкм – для кошки, и 40 мкм – для каирской иглистой мыши. Сразу после приготовления, срезы 3-кратно промывали в 0,1М фосфатном буфере (pH=7,4) для удаления излишков фиксирующего раствора.

3.2. Иммуногистохимический протокол

Исследование было проведено с помощью непрямого иммуногистохимического протокола, на свободно плавающих срезах. У кошки использовали срезы головного мозга, позволяющие визуализировать представительство центра поля зрения ($2-10^\circ$ горизонтального меридиана) в НКТд (Sanderson, 1971). У каирской иглистой мыши – срезы, позволяющие визуализировать комплекс НКТ. Для демаскировки срезы помещали на 30 мин в 1% NaBH_4 ; эндогенную пероксидазную активность блокировали с помощью 0,3% H_2O_2 в течение 15 мин. Неспецифическую реакцию подавляли с помощью 1-часовой инкубации в 5-10% растворе нормальной сыворотки козы (NGS, Vector Labs, Великобритания).

Было использовано два иммуногистохимических протокола, согласно итоговому способу визуализации антигена: с помощью диаминобензидина (DAB) – DAB-протокол, или флуоресценции – Alexa Fluor-протокол. Инкубацию с первичными антителами: кроличьими поликлональными к кальретинину (Millipore, США, RRID: AB_2068506, разведение 1:20000), мышинными моноклональными к GAD67 (Millipore, США, RRID:AB_2278725, разведение 1:2000), мышинными моноклональными к NeuN (клон A60; Millipore, США, RRID: AB_2298772, разведение 1:5000), кроличьими поликлональными к парвальбумину (Abcam, Великобритания, RRID: AB_298032, разведение 1:10000), мышинными моноклональными к Neurofilament H, non-phosphorylated, SMI-32 (Millipore, США, RRID:AB_2043449, разведение 1:5000) для обоих протоколов проводили в течение 70 ч. Для DAB-протокола, инкубацию со вторичными биотинилированными козьими антителами анти-кролик IgG (Vector Labs, Великобритания, RRID: AB_2313606, разведение 1:600) или лошадиными антителами анти-мышь IgG (Vector Labs, Великобритания, RRID:AB_2336171, разведение 1:600) проводили в течение суток при температуре $+4^\circ\text{C}$. Для Alexa Fluor-протокола, инкубацию со вторичными Alexa Fluor 568-конъюгированными козьими антителами анти-кролик IgG (Thermo Fisher

Scientific, США, RRID:AB_143157, разведение 1:500) или Alexa Fluor 488-конъюгированными козьими антителами анти-мышь IgG (Thermo Fisher Scientific, США, RRID: AB_2534069, разведение 1:500) проводили в течение 2 ч при +37°C. Далее, срезы DAB-протокола помещали в раствор, содержащий комплекс авидина, биотина и пероксидазы хрена (Vectastain Elite ABC kit, Vector Labs, Великобритания, RRID: AB_2336819) согласно стандартному протоколу производителя. Образовавшийся продукт реакции визуализировали как сине-серый преципитат, помещая в смесь, состоящую из DAB и $\text{NiCl-H}_2\text{O}_2$, на 2–4 мин, после чего проводили по растворам спиртов восходящей концентрации и ксилола и заключали в бальзам (Bio-Optica, Italy, Bio Mount HM). Срезы для Alexa Fluor-протокола сразу же заключали среду для заключения для флуоресценции (Abcam, UK, Fluoroshield, #ab104135). Все растворы готовили на 0,01М фосфатно-солевом буфере, в растворы антител добавляли 0,1% NaN_3 . Между всеми процедурами срезы промывали в 0,01М фосфатно-солевом буфере. Инкубации в растворах антител проводили при температуре 4°C, остальные инкубации – при комнатной температуре.

3.3. *Western blotтинг*

Для проверки специфичности антител на препаратах мозга кошки, использовали технику Western блоттинга на ткани новорождённых кошек. До начала протокола ткань хранилась на -80°C , все этапы были проведены при температуре от 0 до $+4^\circ\text{C}$. Ткань гомогенизировали в ледяном лизирующем буфере (mmol/L 140 NaCl, 10 Tris-HCl pH 8, 1% Triton X-100, 0,1% SDS, 1 mM ЭДТА, 0,5 mM ЭГТА), содержащем коктейль ингибиторов протеаз (Roche, Switzerland, #11697498001) и 1 mM фенилметилсульфонил флуорид. Протеины были денатурированы нагреванием в буфере Лэммли (Laemmli sample buffer) в течение 5 мин при $+95^\circ\text{C}$. Образцы (35 μg протеина) были помещены в SDS-PAGE гель, содержащий 12,5% (NeuN, GAD67, кальренин и кальбиндин) или 15% (парвальбумин) антител, после чего проведён по процедуре Western блоттинга. Протеины были перенесены на нитроцеллюлозные мембраны (Bio-

Rad, США, #1620115) на 20 ч при 110 mА. Мембраны инкубировали в TPBS (PBS с добавлением 0,05% Tween-20), содержащем 5% сухое молоко на 1 ч, а затем на ночь при +4°C – в том же буфере с первичными антителами в разведении 1:1000. После мембраны инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре в растворе TPBS и 5% молока, содержащем вторичные антитела в разведении 1:10000. Затем была проведена иммунодетекция мембран с использованием Super-SignalTMWest FemtoMaximum Sensitivity Substrate (Thermo Fisher Scientific, USA, # 34096) и после – оценка сигнала в системе хемовизуализации Fusion FXWestern blotting (Vilber Lourmat, France). Как видно на Рисунке 8, антитела распознают белки молекулярных весов 46/48 kDa (NeuN), 67 kDa (GAD67), 29 kDa (кальретинин), 28 kDa (кальбиндин), 12 kDa (парвальбумин). Для проверки специфичности антител у обеих видов животных, несколько срезов проводили по стандартной методике, но исключали этапы с добавлением раствора первичных или вторичных антител. В этих случаях срезы не содержали иммунопозитивных клеток. Для возможности визуализации комплекса наружного коленчатого тела у каирской иглистой мыши часть фронтальных срезов окрашивали по Нисслю, используя краситель толуидиновый голубой.

3.4. Цифровая обработка изображений и анализ данных

Микроскопический анализ срезов проводили с помощью установки для анализа изображений, оснащенной светопольным микроскопом Olympus CX41 (Olympus Corporation, Япония), камерой Canon (Canon Inc, Япония) разрешения 4000x6000 пикселей или установкой для анализа изображений, оснащенной флуоресцентным инвертированным микроскопом AxioObserver Z1 (Zeiss, Германия) и камерой с разрешением 2,3 пикселя/μм.

Оценивали следующие параметры иммунопозитивных нейронов: численность (абсолютная и плотность распределения), площадь сомы, периметр сомы, диаметры: большой и малый. В ходе работы стало очевидным, что эти морфометрические данные зависят от плоскости резки: фронтальной

или сагиттальной (Михалкин, Меркульева, 2021). В соответствие с этим, данные от двух плоскостей никогда не смешивались.

Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США). Данные представлены как медиана $\pm$ квартили. Оценку нормальности проводили, используя тест Шапиро-Уилка. Различия между группами, в случае одиночных сравнений, оценивали с помощью теста Манн-Уитни, в случае множественных сравнений – теста Краскела-Уоллиса с поправкой Данна на множественные сравнения. При сравнении данных от одного и того же животного, использовали тест Вилкоксона (в случае одиночных сравнений) или Фридмана (в случае множественных сравнений).

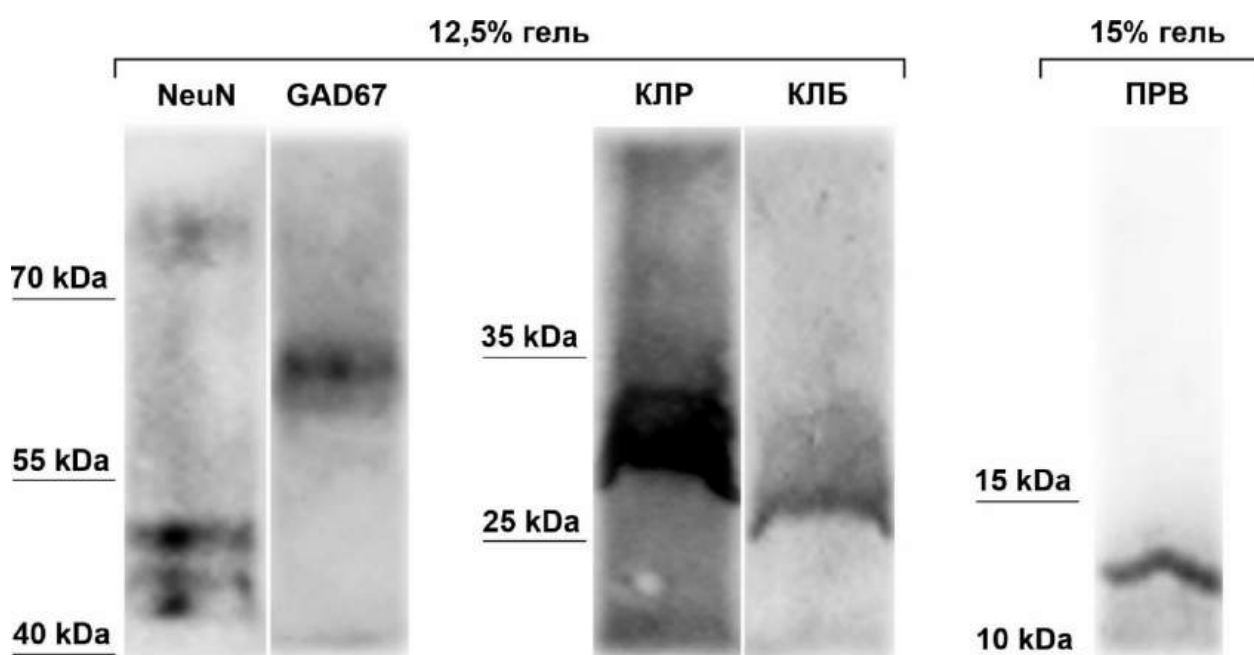


Рисунок 8. Western блот ткани зрительного таламуса новорождённой кошки. Вертикальные шкалы (в kDa) указывают молекулярный вес белка, полученный в ходе SDS-PAGE электрофореза. Тёмные полосы подтверждают распознавание антителами белков соответствующего молекулярного веса: NeuN (46/48 kDa), GAD67 (67 kDa), кальретинина (29 kDa), кальбиндина (28 kDa), парвальбумина (12 kDa). С изменениями по (Merkulyeva et al., 2022).

Часть 4. Гистохимическое исследование ацетилхолинэстеразы

4.1. Перфузия и взятие гистологического материала

Процедуры перфузии и взятия материала соответствовали таковым для раздела «Иммуногистохимическое исследование таламических сетей», представленного выше.

4.2. Гистохимический протокол

Выявление активности ацетилхолинэстеразы на срезах проводили с помощью модифицированного гистохимического метода Карновского-Рута (Schatz et al., 1992), результатом выполнения которого являлся преципитат изумрудно-зелёного цвета на месте локализации фермента. После начальной промывки срезов в 0,1 М малеатном буфере (pH 6,3) срезы преинкубировали в растворе, содержащем 3,15 мМ хлорида кобальта, 5 мМ цитрата натрия и 2,5 мМ ферроцианида калия в 0,1 М малеатном буфере (pH 6,3). После 30-минутной преинкубации срезы переносили во вторую порцию раствора, содержащего также смесь 160 мМ ацетилхолинйодида и 40 мМ ацетилтиохолинйодида. Длительность инкубации составляла 24 ч при 4° С. По окончании инкубации срезы промывали в малеатном буфере, монтировали на желатинизированные предметные стёкла, высушивали на воздухе, обезвоживали просветляли в ксилоле и заключали в Bio Mount (Италия).

4.3. Цифровая обработка изображений и анализ данных

Микроскопический анализ срезов проводили с помощью установки для анализа изображений, оснащенной светопольным микроскопом Olympus CX41 (Olympus Corporation, Япония), камерой Canon (Canon Inc, Япония) разрешения 4000x6000 пикселей. Распределение АХЭ у каждого животного исследовали на 10 фронтальных срезах.

После первичной обработки изображений (контрастирование), на гистохимических препаратах оценивали размер и относительную оптическую плотность областей интереса. Поскольку уровень активности ферментов варьируют в пределах группы, анализировали не абсолютные значения

оптической плотности областей интереса, но относительное, используя формулу Майкельсона: $K=(ОП_{т}-ОП_{св})/(ОП_{т}+ОП_{св})$, где ОП_т и ОП_{св} – оптическая плотность интенсивно окрашенного (тёмного) и соседнего с ним бледно окрашенного (светлого) участка ткани.

Статистический анализ данных проводили в программе GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., США). Данные представлены как медиана ± квартили. Оценку нормальности проводили, используя тест Шапиро-Уилка. Различия между группами оценивали с помощью теста Краскела-Уоллиса с поправкой Данна на множественные сравнения.

Часть 5. Трейсирование межнейронных связей с помощью липофильного карбоцианового трейсера DiI

Основными стволовыми структурами, модулирующими активность зрительного таламуса, являются: парабрахияльное ядро (Cucchiari et al., 1988; Francesconi et al., 1988; Smith et al., 1988), передние холмики (Harting et al., 1991; Xue et al., 1994) и зрительная кора (Boyarati, Henry, 1987; Vidnyánszky, Hátori, 1994; Murphy et al., 2000). Поэтому отдельной задачей было исследование гипотетических связей между перигеникулярным ядром и первичной зрительной корой, передними холмиками и парабрахияльным ядром. Его проводили с помощью методики мечения *post mortem*, используя липофильный карбоциановый трейсер DiI (1,1'-ди-октадецил-3,3,3'-тетраметилиндокарбоцианин перхлорат) у 5 животных в возрасте 0-2 постнатальных дней.

После транскардиальной перфузионной фиксации новорождённых животных, в целевые структуры головного мозга вручную вводили кристаллики трейсера DiI (FAST DiI, Invitrogen Corporation, Уолтем, Массачусетс, США), используя тонкую инъекционную иглу. После введения трейсера, мозг промокивали фильтровальной бумагой, после чего аккуратно погружали в ёмкость с 4% параформальдегидом. Ёмкость выдерживали в термостате (37°C) в течение 2-3 месяцев. Затем на вибраторе Leica VT1200S (Leica Biosystems, Германия) изготавливали фронтальные срезы мозга, которые помещали по одному в ячейки многолуночного планшета (во избежание перехода частиц DiI от среза – к срезу). Срезы визуализировали с помощью установки для анализа изображений, оснащенной флуоресцентным инвертированным микроскопом AxioObserver Z1 (Zeiss, Германия) и камерой с разрешением 2,3 пикселя/µм. Для возможности визуализации ПГЯ на срезах, использовано параллельное мечение с красителем 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) (ServiceBio, Wuhan, Hubei, Китай), который связывается с определёнными зонами ДНК, маркируя ядро клетки (Tarnowski et al., 1991; Karuscinski, 1995).

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данной главе представлено большинство полученных данных, однако два результата («Исследование распределения ацетилхолинэстеразы в зрительном таламусе кошки» и «Исследование клеток Кахаля-Ретциуса в первичной зрительной коре кошки»), для более лёгкого восприятия логики изложения, будут представлены ниже, в главе Обсуждение.

ЧАСТЬ 1. ИССЛЕДОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИОННОГО СИГНАЛА ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ КОШКИ

В этой части представлены данные по ориентационному сигналу в пределах амплитудных оптических карт первичной зрительной коры кошек, выросших в контрольных условиях или в условиях модифицированного зрительного окружения.

Как было сказано в разделе Методика, на амплитудных картах визуализируются: светлые локусы коры, отражающие локализацию изо-ориентационных колонок (СЕЛ) и тёмные текстуры в границах этих светлых областей – зоны сингулярности (СИНГ). Оптические карты, построенные при стимуляции решётками разных контрастов / пространственных частот, в целом сходны (Рисунок 9), таким образом, характерные для конкретного животного паттерны локусов СЕЛ и СИНГ являются величиной постоянной. Это позволило сопоставлять величины оптического ответа в одних и тех же областях интереса в автоматическом режиме.

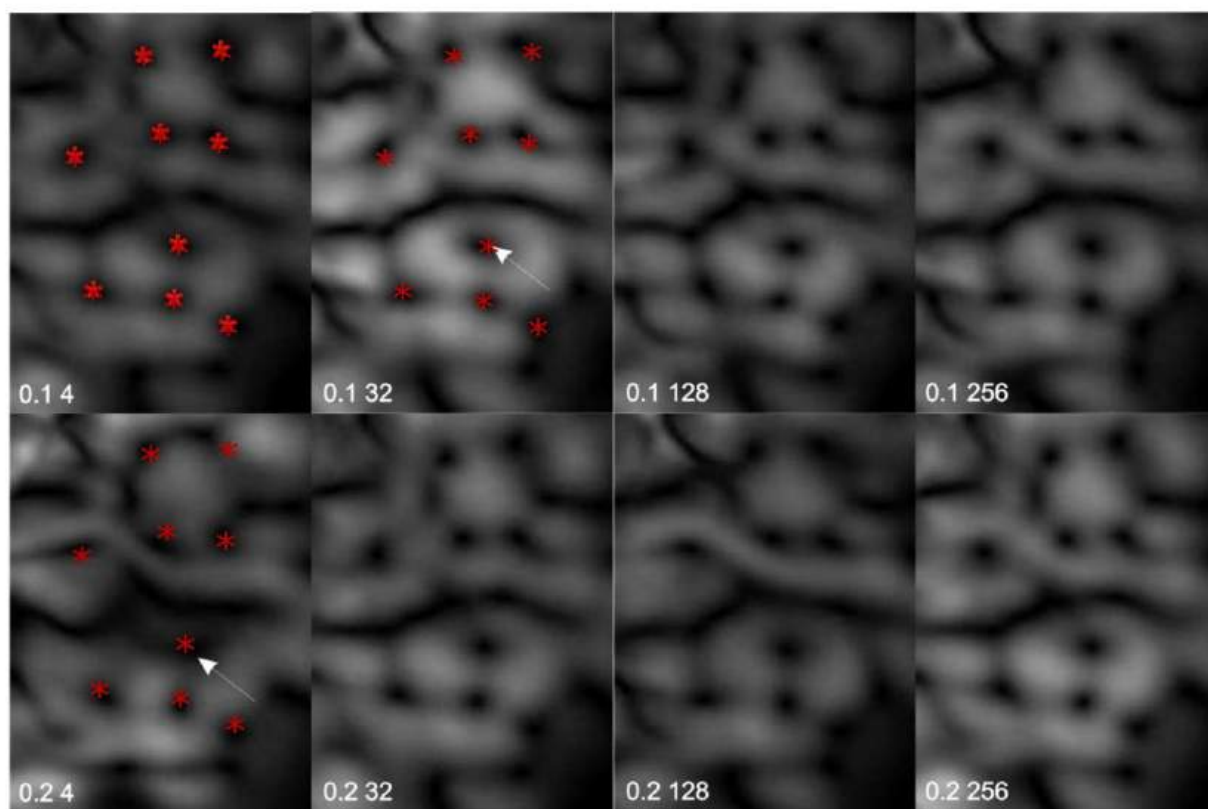
Наглядным способом выражения силы оптического ответа в разных компартментах коры являются 3-D профили яркости (оптической плотности), примеры которых представлен на Рисунке 10. Ниже приложены данные по сравнению профилей яркости.

1.1. Амплитудные ориентационные карты зрительной коры в контроле

Сравнение ориентационных карт в полях 17 и 18

В этой задаче для каждого животного проанализировано по 5-10 оптических карт. Сопоставление профилей яркости на оптических картах одного и того же животного, показывает, что в целом, оптический сигнал в поле 17 ниже, чем в поле 18. Это особо ярко видно при сравнении карт, построенных при использовании решёток низкого контраста: в поле 18 данный стимул вызывает более сильный отклик, чем в поле 17.

Статистическое сравнение показывает, что в поле 18 ответы на стимулы контрастов 12,5-100,0% достоверно отличаются от ответов на стимулы минимального контраста 1,56% (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(4) = 15,38$, $p = 0,0040$; 100% vs 1,56%: $p = 0,0145$, 50% vs 1,56%: $p = 0,0177$, 12,5% vs 1,56%: $p = 0,0194$), в то время как в поле 17 для ответов на стимулы контраста 50% и 100% больше, чем на контраст 1,56% (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(4) = 14,97$, $p = 0,0048$), но не проходят поправки на множественные сравнения (тест Краскела-Уоллиса: $p = 0,0830$ и $p = 0,0584$) (Рисунок 11). Данная особенность карт поля 17 связана с его положением на поверхности головного мозга. В отличие от поля 18, занимающего значительную часть латеральной поверхности мозга, поле 17 главным образом локализуется на его медиальной поверхности, выходя на латеральную поверхность лишь небольшой частью, и то – только на латеродорзальном перегибе. По этой причине основная площадь картируемой поверхности, захваченной камерой, относится к полю 18. Как итог, в дальнейшем весь анализ проводился только для оптических карт поля 18.



* «Реперные» области сингулярности

Рисунок 9. Постоянство основных локусов сингулярности (чёрные круглые локусы, маркированные красными звёздочками) на ориентационных амплитудных картах зрительной коры кошки (на примере животного из контрольной группы). Цифрами обозначены кодировки карт, полученных на разные стимулы.

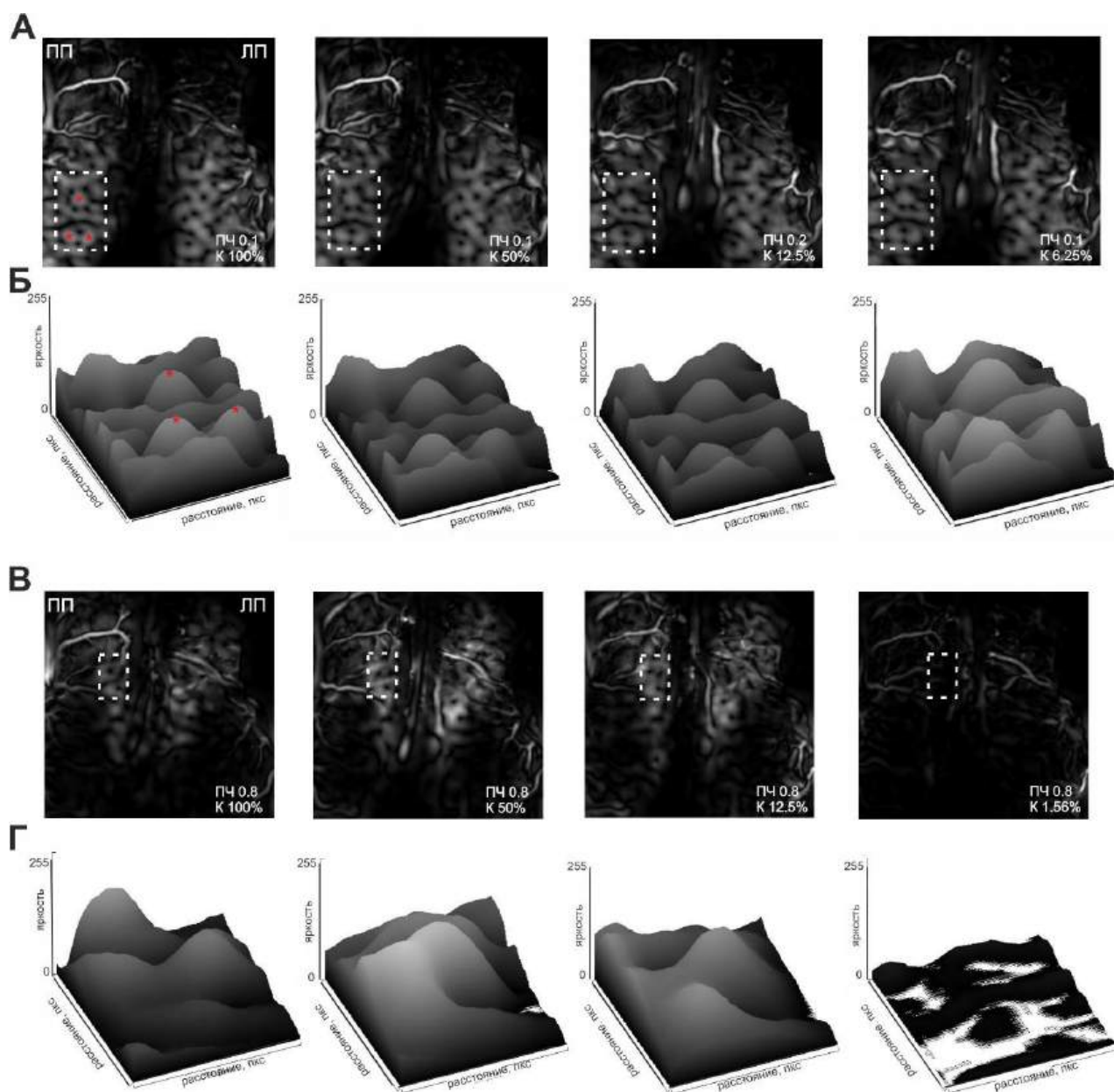


Рисунок 10. Амплитудные оптические карты зрительных полей 18 (А) и 17 (В) и профили яркости выделенных участков карт (Б, Г) кошек контрольной группы. К – контраст стимула. ПЧ – пространственная частота. Красными звёздочками на А и Б обозначены примеры максимумов ответа. ЛП и ПП – левое и правое полушария. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2019).

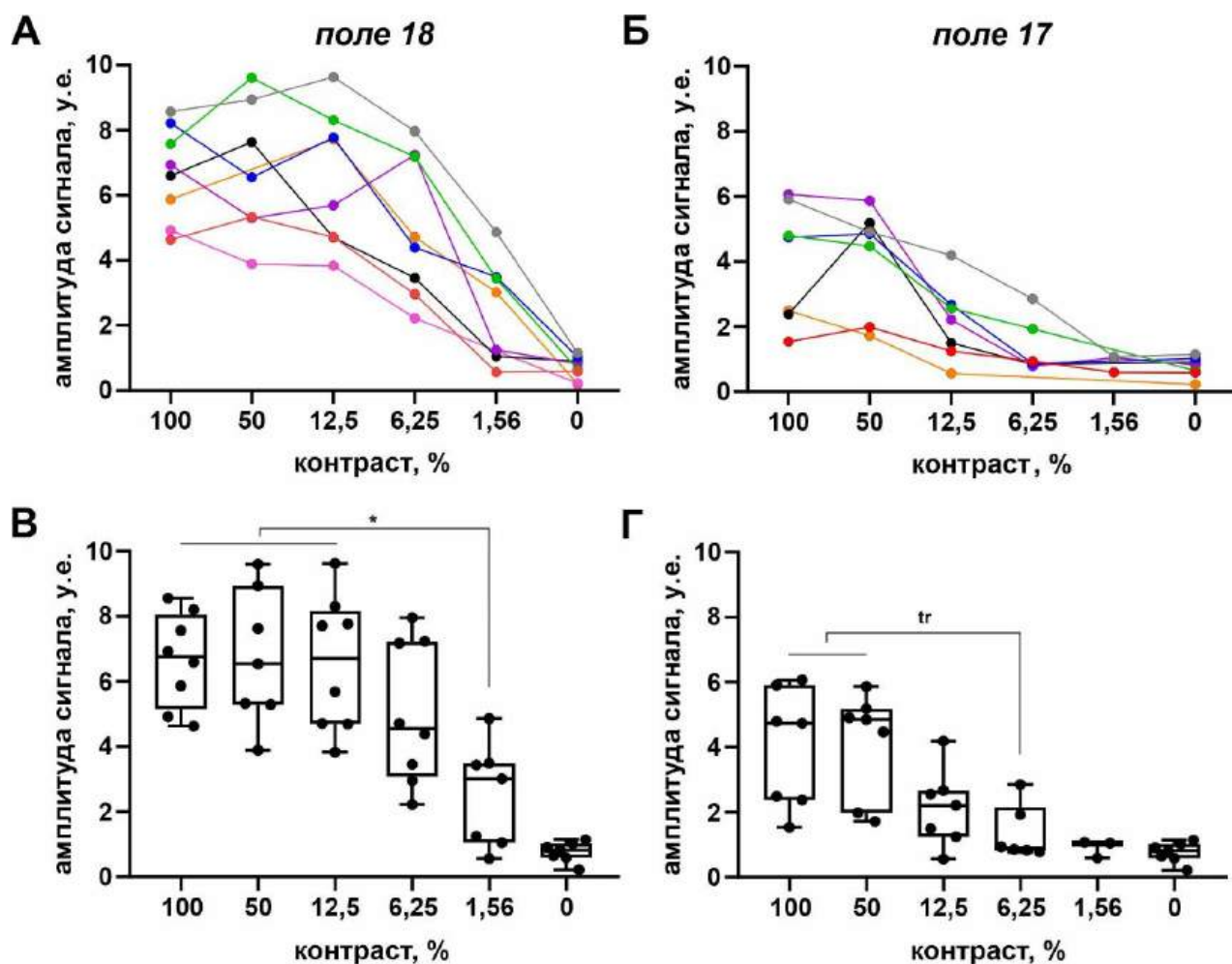


Рисунок 11. График зависимости ориентационного оптического сигнала от контраста стимула, при использовании пространственной частоты, оптимальной для зрительного поля 18: 0,2 цикл/угл.град. (А, В) и 17: 0,8 цикл/угл.град (Б, Г), у кошки. А и Б – индивидуальные данные (маркированы разными цветами). В и Г – средние данные по группе. Контраст, имеющий значение «0», соответствует фоновой стимуляции. * $p < 0,05$. Tr – тренд ($p = 0,083$ и $p = 0,059$).

Сравнение ориентационных карт в поле 18 в ответ на стимулы разных пространственных частот

Зависимость величины ответа от контраста стимула, или контрастная чувствительность – одна из важнейших характеристик зрительных нейронов (Campbell, Green, 1965). Являясь величиной, обратной пороговому контрасту, контрастная чувствительность отражает способность нейрона реагировать на объект, имеющий минимально различимое по яркости отличие от фона. Метод оптического картирования по внутреннему сигналу позволяет тестировать контрастную чувствительность зрительной системы (Бондарь и др., 2011). В соответствие с этим, анализ кривых зависимости ориентационного оптического сигнала от контраста был в данной работе одним из способов оценки функционального состояния зрительной системы экспериментальных животных.

Для оценки различий между кривыми контрастной чувствительности анализировали общую форму кривой зависимости оптического ответа от контраста стимула, а также определяли значение контраста, вызывающего половину от максимального ответа в области интереса (величина C50, Рисунок 12).

В этой задаче для каждого животного проанализировано по 5-10 оптических карт. В поле 18 форма кривых зависимости ориентационного ответа от контраста зависит от пространственной частоты предъявляемых решёток. В случае пространственной частоты $0,2 \text{ цикл/угл.град}$ наблюдается достаточно быстрый подъём на участке от 0 до средних значений контраста (C50 равен 6,25%) и выход на плато в районе средних значений контраста (Рисунок 13). При этом у половины животных оптический сигнал в ответ на стимул максимального контраста (100%) ниже, чем на стимул контраста 50%. Кривые контрастной чувствительности, построенные в ответ на стимуляцию решётками пространственной частоты $0,1 \text{ цикл/угл.град}$, имели ряд отличий: во-первых, сигнал нарастал скорее линейно, во-вторых, снижения ответа при значении контраста 100% не было, в-третьих, что самое главное, наблюдался

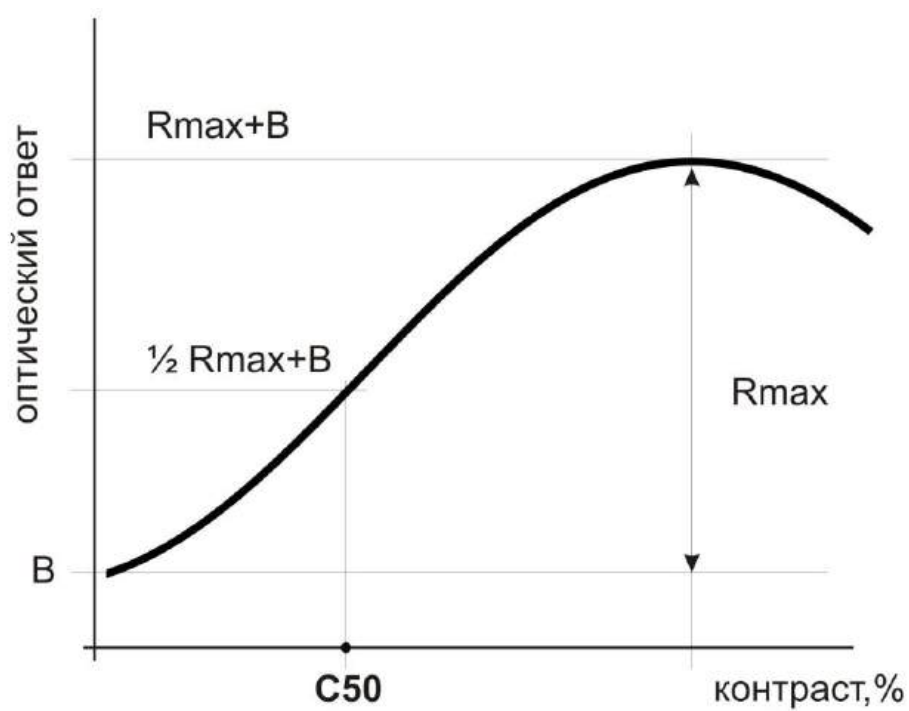


Рисунок 12. Схема определения величины контраста, вызывающего половину от максимального оптического ответа ($C50$). По оси OX – контраст, %; по оси OY – оптический ответ. B – фоновый оптический ответ (ответ на выключенный монитор или стимул контраста 0.0); R_{max} – максимальный оптический ответ.

намного больший разброс индивидуальных значений, что даже не позволило выявить отличия в ответе на разные контрасты при работе со средними значениями по группе (Рисунок 13). Полагаю, что пространственная частота 0,1 цикл/угл.град не являлась оптимальной для поля 18 всех животных, в отличие от пространственной частоты 0,2 цикл/угл.град. Как итог, в дальнейшем весь анализ проводился только для оптических карт поля 18 при использовании решёток пространственной частоты 0,2 цикл/угл.град.

Поскольку в контрольную группу вошли животные в возрасте 4-7,5 месяцев, отдельной задачей было сравнение амплитуды ориентационного оптического сигнала между ними и полностью взрослыми животными в возрасте 1-4 лет. Сравнивали оптические карты в поле 18, полученные при стимуляции решётками пространственной частоты 0,2 цикл/угл.град.

В целом, как зависимость сигнала от контраста стимула, так и величина ориентационного сигнала у взрослых животных сходны с таковыми у животных в возрасте 4-7,5 месяцев (Рисунок 14). Исключением является 1 взрослое животное, оптический сигнал у которого намного превышал таковой у прочих животных (100%: 22,4 vs 5,1-10,9; 50%: 20,5 vs 2,9-11,2; 12,5%: 20,4 vs 2,3-13,0; 6,25%: 17,9 vs 1,4-10,5; 1,56%: 13,5 vs 0,8-6,4). Видимо, этот выброс стал причиной достоверности отличий между группами для контраста 100% (тест Манна-Уитни: $U = 8$, $p = 0,0202$).

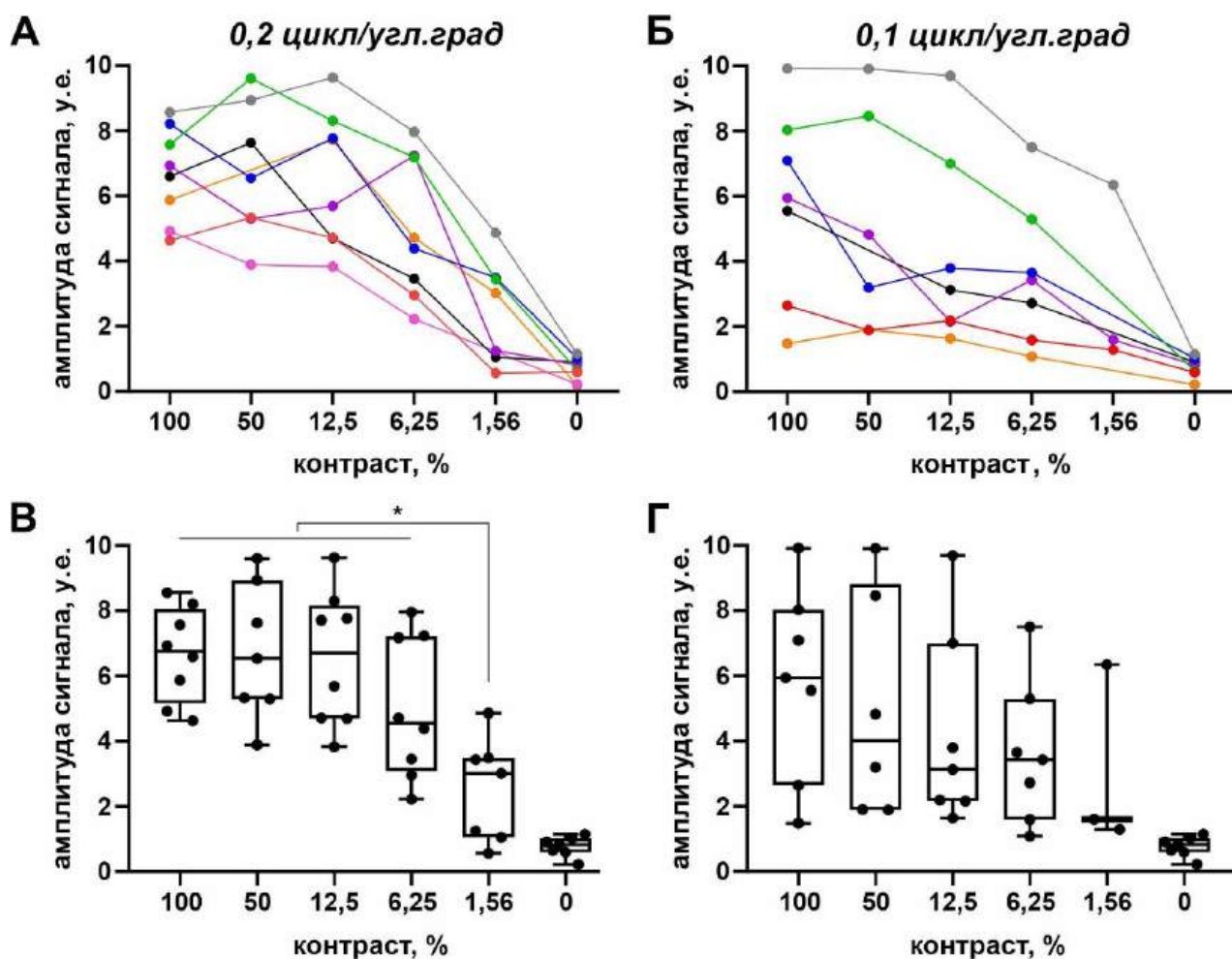


Рисунок 13. График зависимости ориентационного оптического сигнала в поле 18 от контраста стимула, при использовании пространственных частот 0,2 цикл/угл.град (А, В) и 0,1 цикл/угл.град (Б, Г) у кошки. А и Б – индивидуальные данные (маркированы разными цветами). В и Г – средние данные по группе. Контраст, имеющий значение «0», соответствует фоновой стимуляции. * $p < 0,05$.

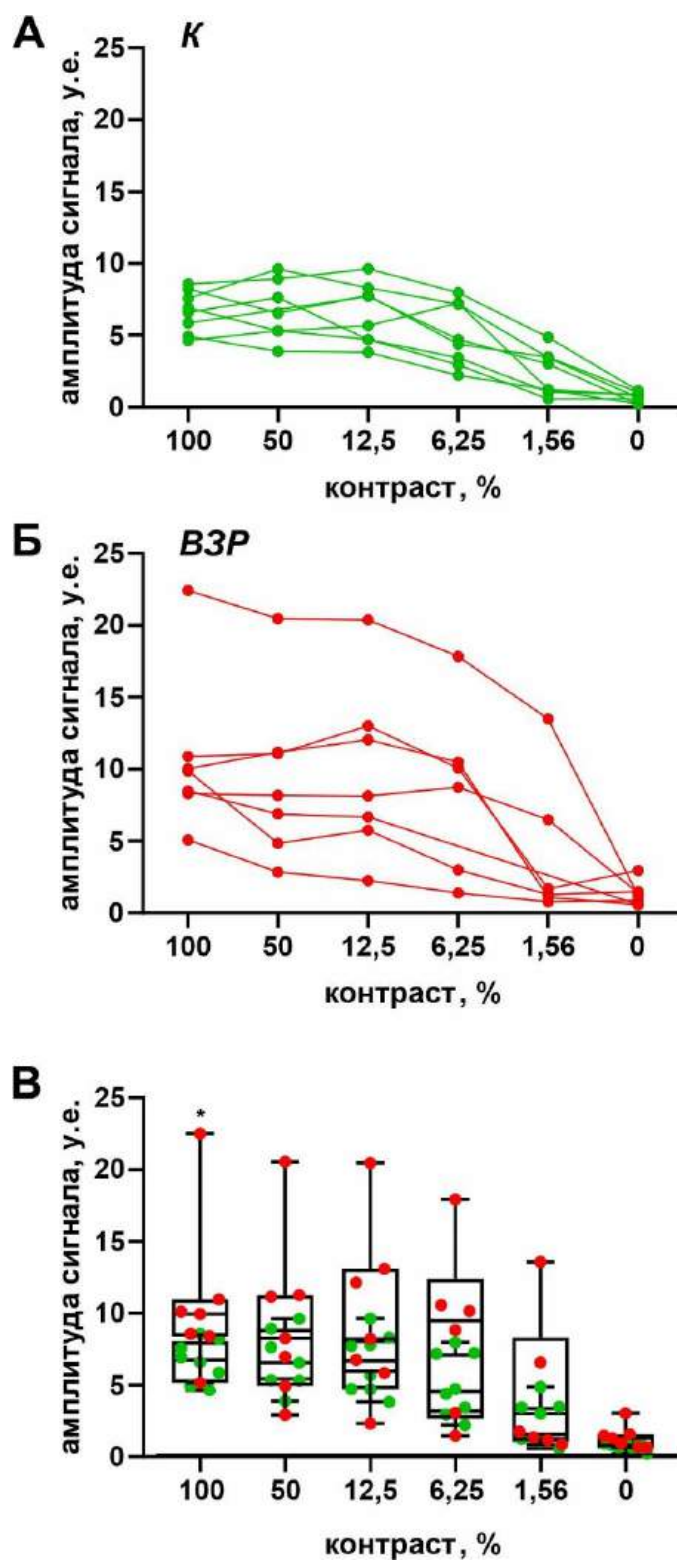


Рисунок 14. График зависимости ориентационного оптического сигнала в поле 18 от контраста стимула у контрольных кошек в возрасте 4-7,5 мес (*K*, зелёный) и взрослых животных (*B3P*, красный). *A* и *Б* – индивидуальные данные. *В* – средние данные по группам. Контраст, имеющий значение «0», соответствует фоновой стимуляции. * $p < 0,05$.

1.2. Амплитудные ориентационные карты зрительной коры при модификации зрительного окружения

Прежде было показано, что ритмическая световая стимуляция с частотой 15 Гц является мощным стимулом, оказывающим модифицирующее действие на развитие корковых колонок: ЦО модулей. Было выявлено увеличение сегрегации ЦО модулей (усиления соотношения сигналов между локусами коры, имеющими высокий и низкий уровень активности ЦО) даже после сеансовой ритмической световой стимуляции (Меркульева и др., 2003; Меркульева, Макаров, 2004, 2008). Поэтому в данной работе было оценено влияние на развитие корковых модулей ритмической световой стимуляции с частотой 15 Гц (бинокулярной или монокулярной). В качестве своеобразного контроля использована группа животных, выросших в условиях полной темноты. Для каждого животного проанализировано по 15-20 оптических карт. Первое, что бросается в глаза при анализе оптических карт поля 18 животных, выросших в условиях ритмической световой стимуляции, это низкий оптический отклик коры, вне зависимости от того, один или оба глаза животного были открыты в течение периода выращивания.

В группе PCC_B зависимость оптического сигнала от контраста стимула выражена слабо: несмотря на существование этой зависимости (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(4) = 13,94$, $p = 0,0075$), с учётом поправки на множественные сравнения достоверные отличия показаны только между ответами на стимулы контраста 100% и 1,56% (тест Краскела-Уоллиса: $p = 0,0036$). У всех животных группы PCC_B на стимулы низкого контраста (1,56% и 6,25%) мало отличаются от фоновой активности, оптический сигнал на более высокие контрасты также крайне низок (Рисунок 15, 16, 17, 18). Данные по группе указывают на достоверное падение величины ориентационного оптического ответа, при всех значениях контраста (тест Манна-Уитни: 100%: $U = 4$, $p = 0,0037$; 50%: $U = 1$, $p = 0,0012$; 12.5%: $U = 1$, $p = 0,0013$; 6.25%: $U = 0$, $p = 0,0003$; 1.56%: $U = 2$, $p = 0,0047$) (Таблица 5).

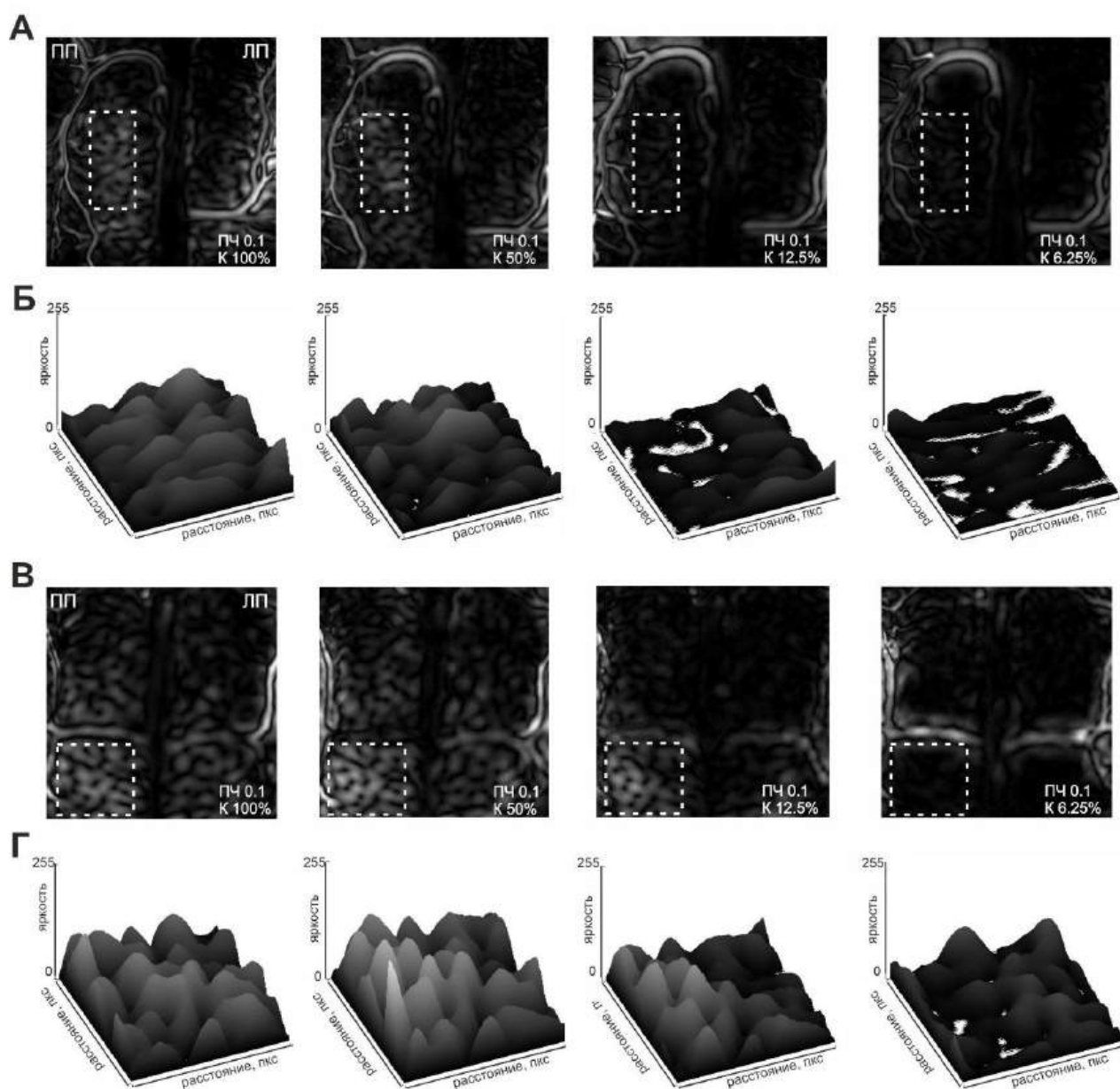


Рисунок 15. Амплитудные оптические карты (А, В) зрительного поля 18 и профили яркости (Б, Г) выделенных участков карт у двух кошек, выросших в условиях бинокулярной ритмической световой стимуляции. К – контраст стимула. ПЧ – пространственная частота. ЛП и ПП – левое и правое полушария. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2019).

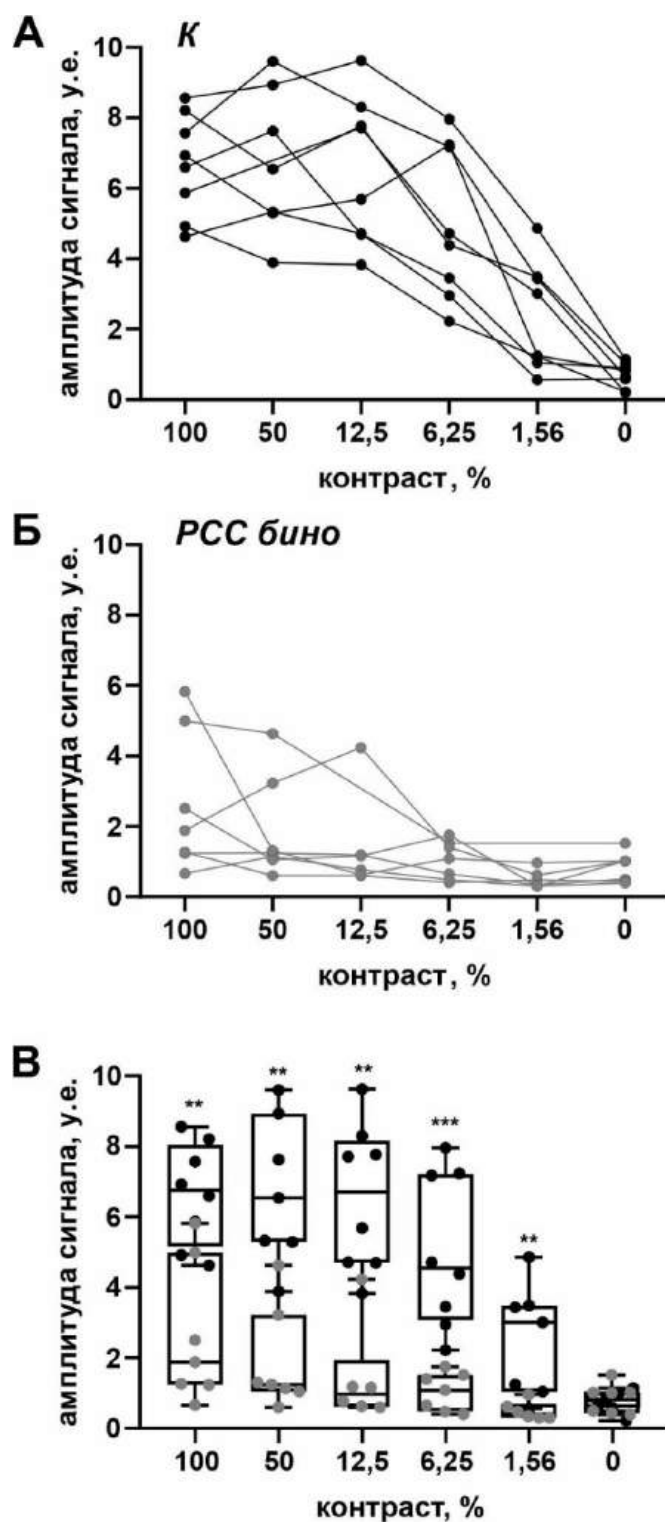


Рисунок 16. График зависимости ориентационного оптического сигнала в поле 18 от контраста стимула у кошек группы контроль (К, чёрный) и выросших в условиях бинокулярной ритмической световой стимуляции (РСС, серый). А и Б – индивидуальные данные. В – средние данные по группам. Контраст, имеющий значение «0», соответствует фоновой стимуляции. ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

В группе PCC_M зависимость оптического сигнала от контраста стимула тоже выражена слабо: несмотря на существование этой зависимости (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(4) = 12,09$, $p = 0,0167$), с учётом поправки на множественные сравнения достоверные отличия показаны только между ответами на контраст 100% и 1,56% (тест Краскела-Уоллиса: $p = 0,0202$). Как и в группе PCC_B , оптические ответы на стимулы низкого контраста мало отличаются от фоновой активности (Таблица 5, Рисунок 17). Достоверные отличия от контроля показаны для стимулов всех контрастов (100%: $U = 0$, $p = 0,0040$; 50%: $U = 0$, $p = 0,0061$; 12,5%: $U = 0$, $p = 0,0121$; 6,25%: $U = 0$, $p = 0,0040$; 1,56%: $U = 0$, $p = 0,0167$).

Таблица 5. Значения оптического сигнала в ориентационных колонках животных разных групп (контроль, К, бинокулярная и монокулярная ритмическая световая стимуляция, PCC_B , PCC_M , полная темнота, ТЕМ, взрослые, ВЗР) при стимуляции решётками контрастов 100-1,56%.

	100%	50%	12,5%	6,25%	1,56%
К	6,762	6,545	6,701	4,551	3,016
PCC_B	1,891	1,244	0,967	1,090	0,414
PCC_M	2,130	1,115	0,740	0,595	0,370
ТЕМ	2,088	2,484	1,470	1,500	0,434
ВЗР	10,720	9,352	9,753	8,585	4,136

Достоверных отличий между группами PCC_B и PCC_M не выявлено (тест Манна-Уитни: 100%: $U = 13$, $p = 0,9273$; 50%: $U = 10$, $p = 0,5273$; 12,5%: $U = 5$, $p = 0,3810$; 6,25%: $U = 8$, $p = 0,3152$; 1,56%: $U = 7$, $p = 0,7143$). Отмечу, что у животных групп PCC_B и PCC_M оптический ответ на стимулы контраста 50% и 100% в 1,5-4,0 раз выше, чем ответ на выключенный монитор, в то время как у контрольных животных – в 10,4-10,9 раз.

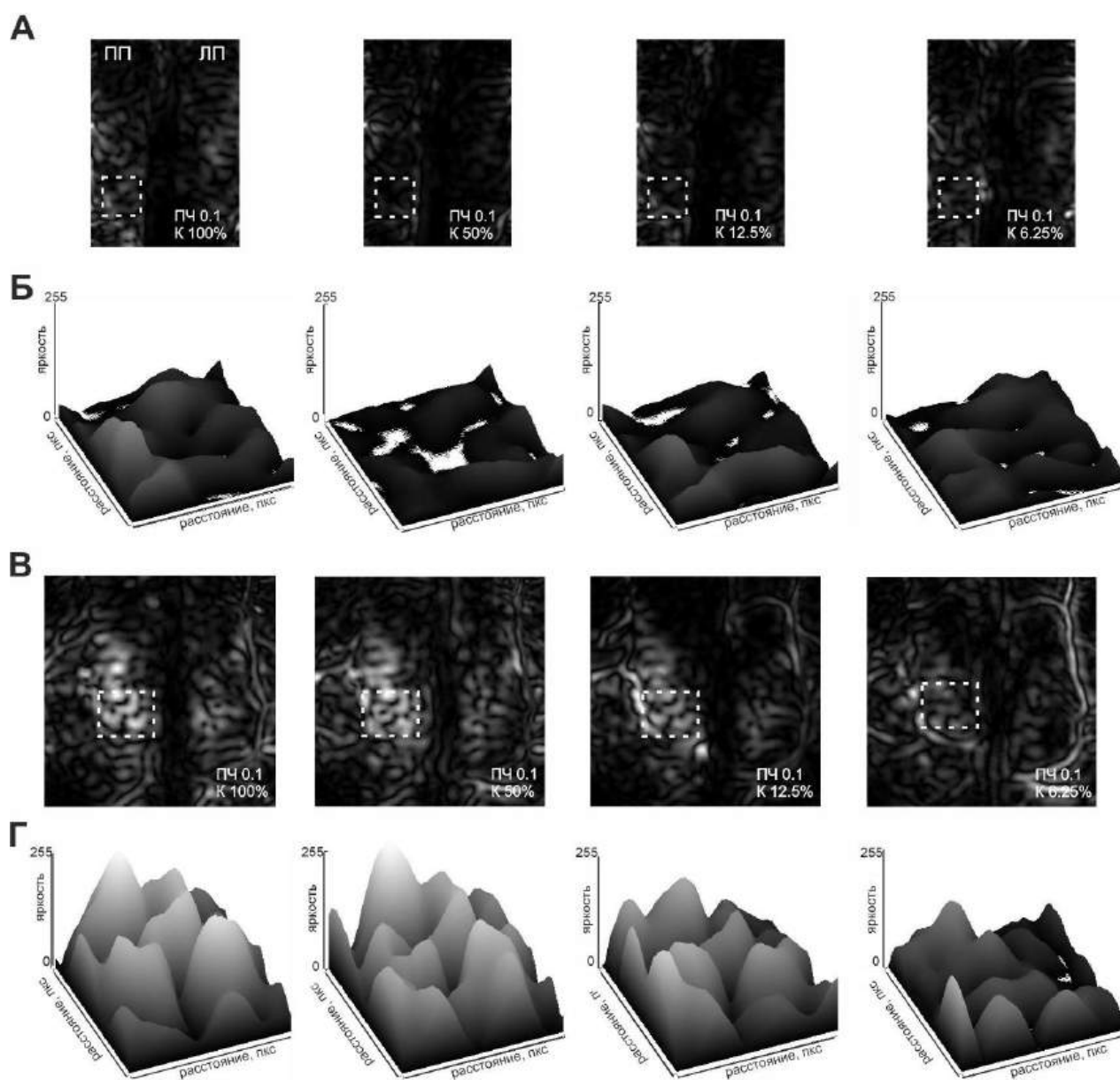


Рисунок 17. Амплитудные оптические карты (А, В) зрительного поля 18 и профили яркости (Б, Г) выделенных участков карт у двух кошек, выросших в условиях монокулярной ритмической световой стимуляции. К – контраст стимула. ПЧ – пространственная частота. ЛП и ПП – левое и правое полушария.

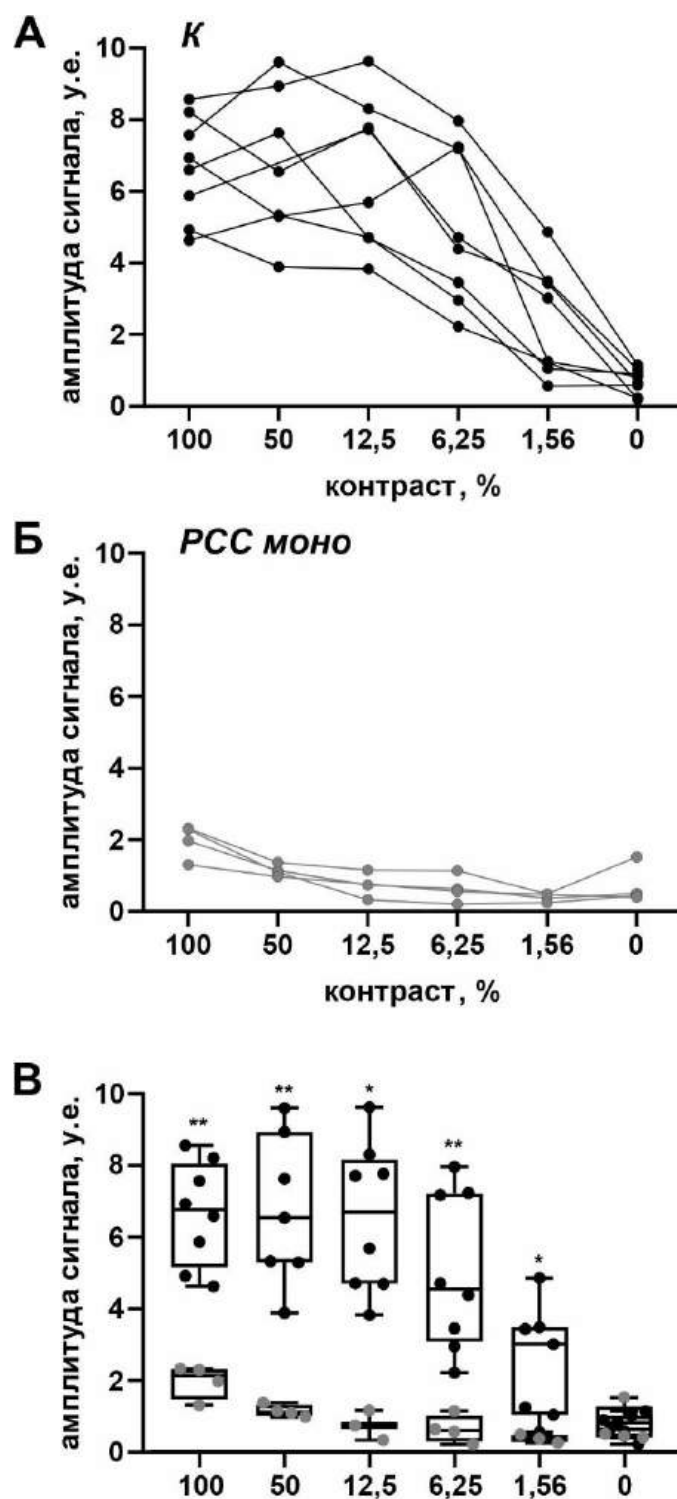


Рисунок 18. График зависимости ориентационного оптического сигнала в поле 18 от контраста стимула у кошек группы контроль (K, чёрный) и выросших в условиях монокулярной ритмической световой стимуляции (PCC, серый). А и Б – индивидуальные данные. В – средние данные по группам. Контраст, имеющий значение «0», соответствует фоновой стимуляции. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

У животных, выросших в *полной темноте* (ТЕМ) также наблюдается слабый ориентационный сигнал в поле 18. При этом зависимость от контраста стимула не выявлена (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(4) = 9,121$, $p = 0,0581$) (Рисунок 19, 20). Данные по группе указывают на достоверное падение величины ориентационного оптического ответа на всех значениях контраста (тест Манна-Уитни: 100%: $U = 0$, $p = 0,0040$; 50%: $U = 0$, $p = 0,0061$; 12,5%: $U = 0$, $p = 0,0040$; 6,25%: $U = 1$, $p = 0,0242$; 1,56%: $U = 1$, $p = 0,0121$).

Отмечу, что у всех животных группы ТЕМ первые оптические карты были очень низкого качества: даже те, что были построены на оптимальные стимулы (имеющие высокий контраст: 50-100%) имели низкий амплитудный сигнал. Как было сказано в разделе Методы, длительность оптической регистрации составляла многие часы: не менее 16 ч. Благодаря этому удалось выяснить, что в группе ТЕМ со временем происходило усиление оптического сигнала, что выражалось в изменении вида оптических карт: их «контрастирования». Данный феномен представлен на Рисунке 21, на примере двух животных (проведено сравнение оптических карт, полученных на 0-ом и 13-ом и 3-ем и 12-ом часах регистрации, соответственно). Усиление сигнала видно при сравнении изображений А и Б, и В и Г, а также – при сравнении профилей яркости выделенных участков карт, представленных на Д и Е, и Ж и З, соответственно. Приращение сигнала в группе ТЕМ варьировало от 201% до 310%. Для более полного понимания картины представлена зависимость амплитуды сигнала от времени регистрации (Рисунок 21 И,К).

В группе РСС15_Б амплитуда сигнала тоже могла варьировать между начальной и конечной точками регистрации: у 3/6 животных сигнал со временем снижался (34,0-59,1% от исходного), у 1/6 – незначительно прирастал (111,7%), у 2/6 – оставался неизменным (100,3-103,6%).

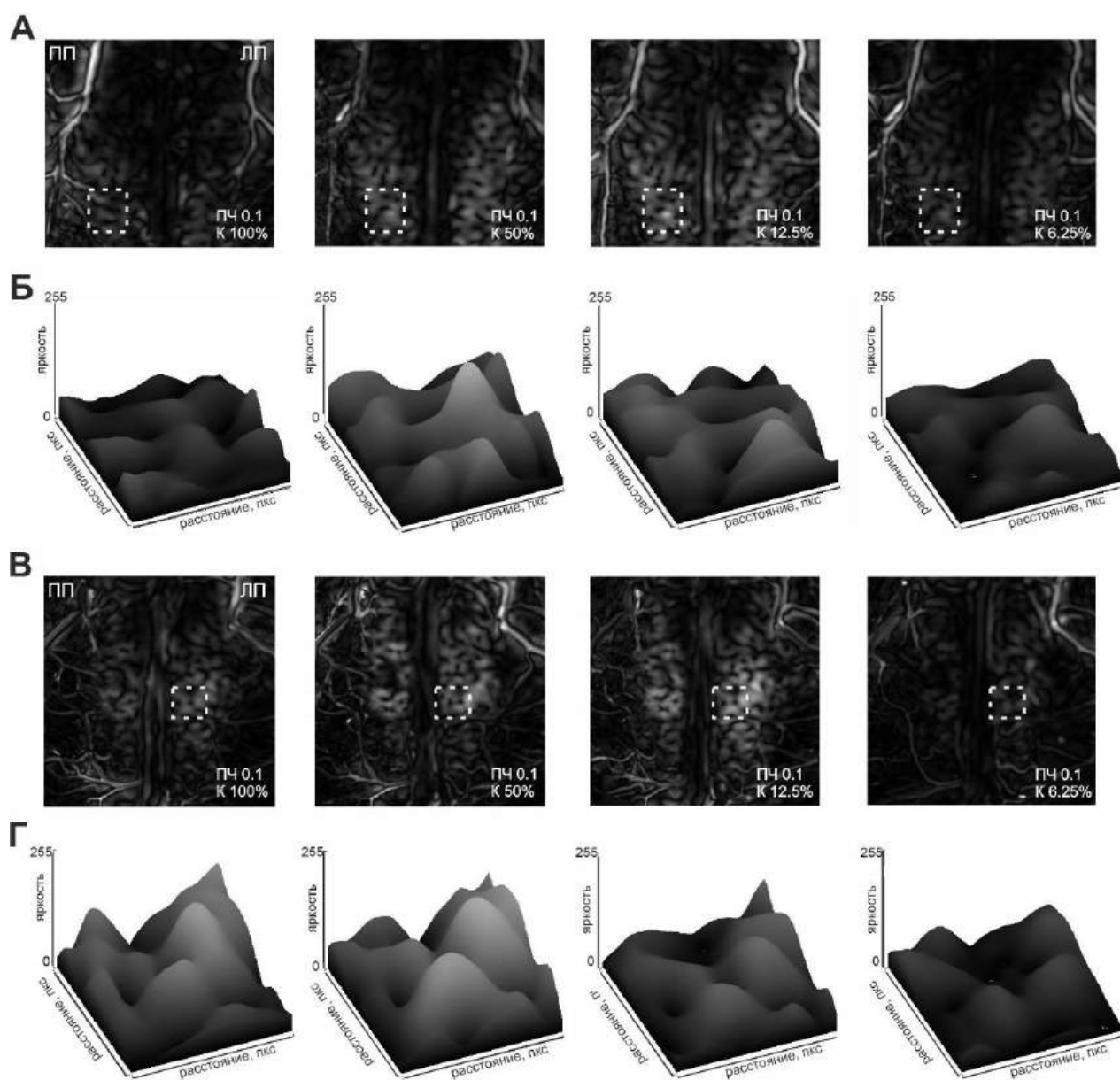


Рисунок 19. Амплитудные оптические карты зрительного поля 18 и профили яркости выделенных участков карт у двух кошек, выросших в условиях полной темноты. K – контраст стимула. ПЧ – пространственная частота. ЛП и ПП – левое и правое полушария.

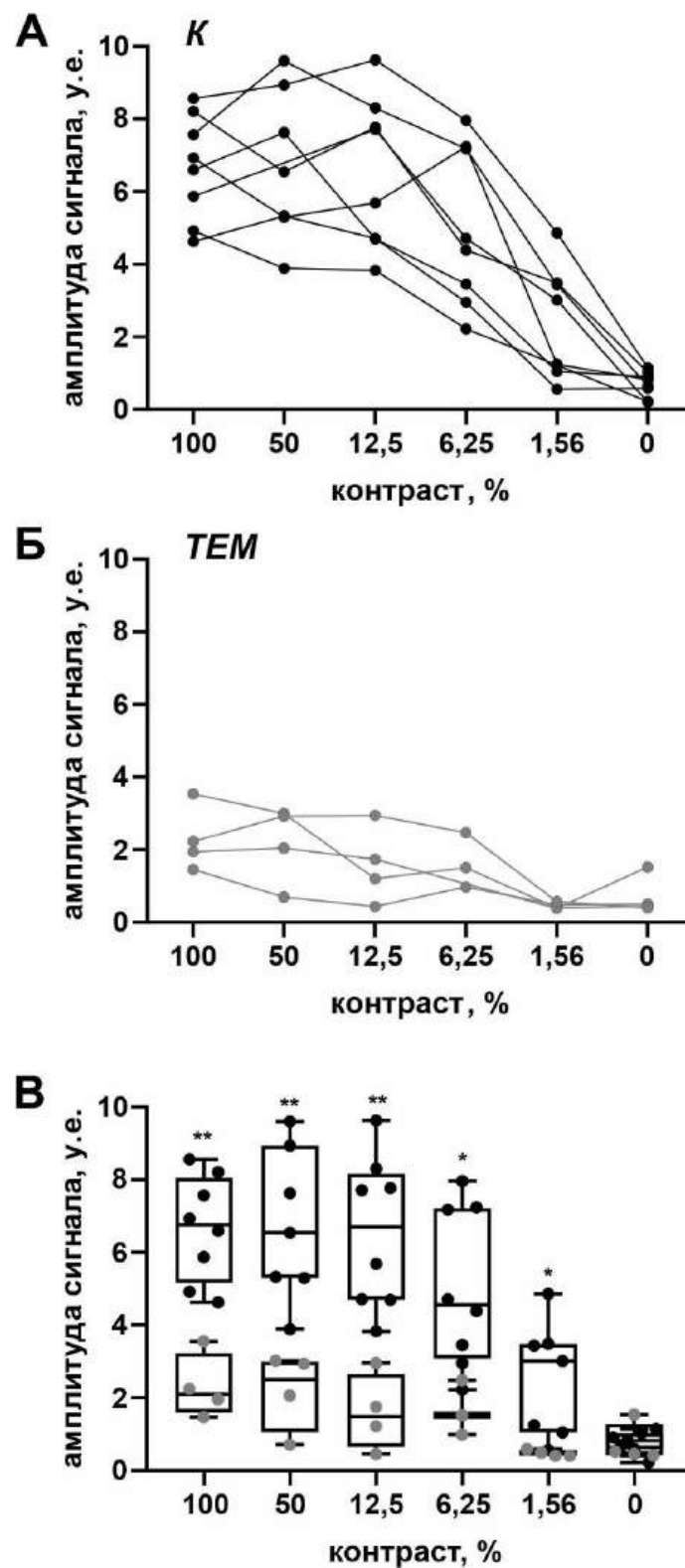
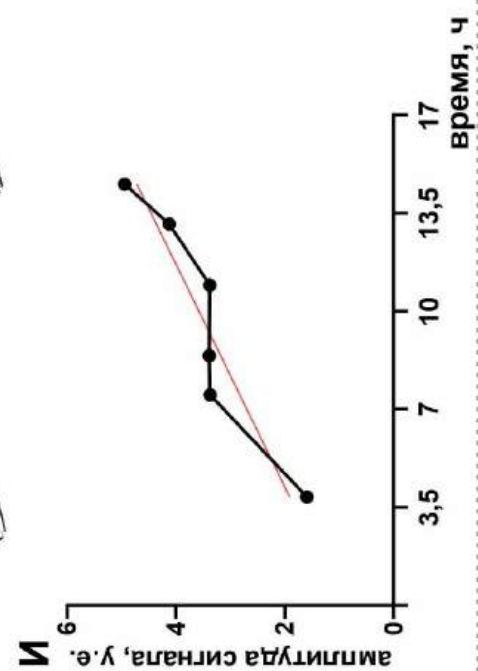
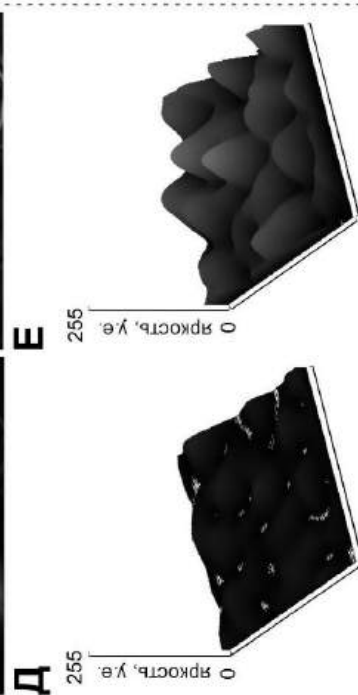
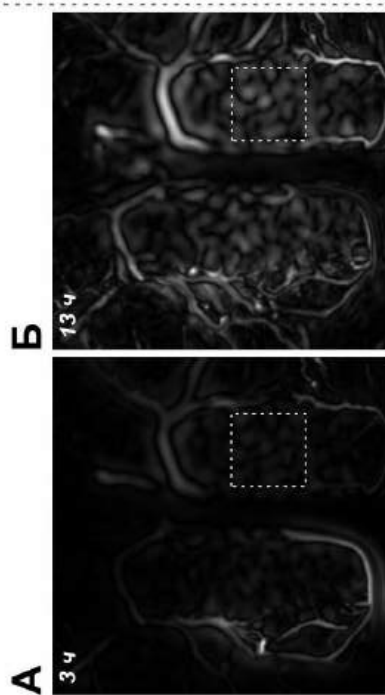


Рисунок 20. График зависимости ориентационного оптического сигнала в поле 18 от контраста стимула у кошек группы контроль (*K*, чёрный) и выросших в полной темноте (*TEM*, серый). *A* и *Б* – индивидуальные данные. *В* – средние данные по группам. Контраст, имеющий значение «0», соответствует фоновой стимуляции. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Животное №1



Животное №2

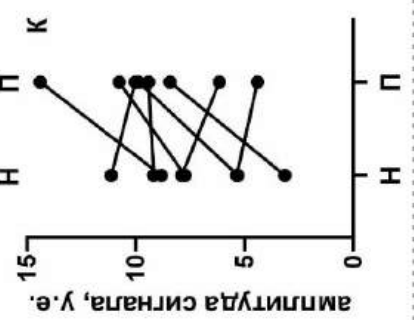
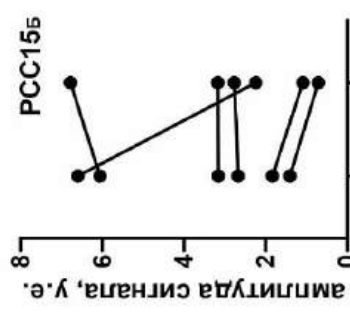
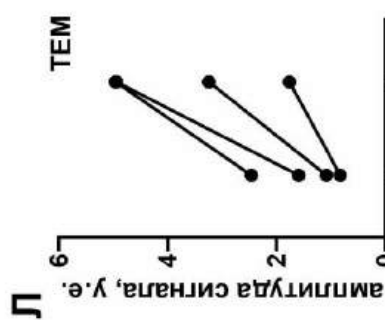
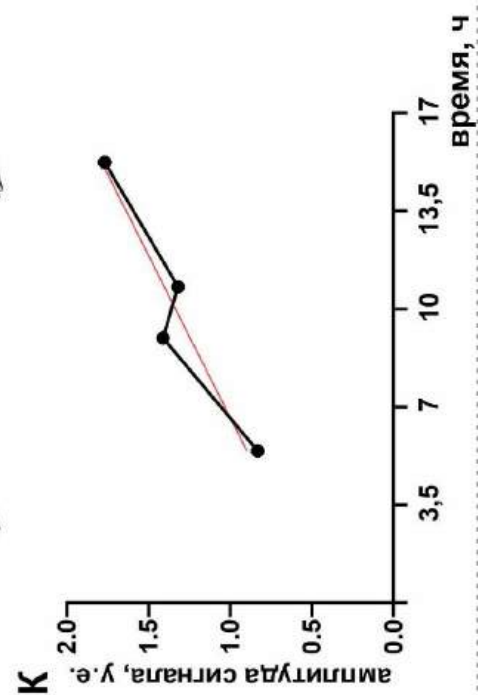
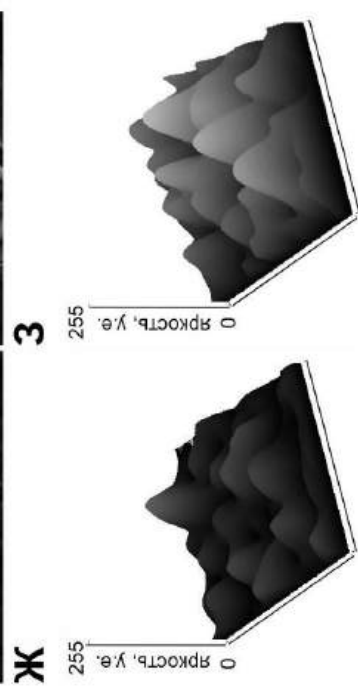
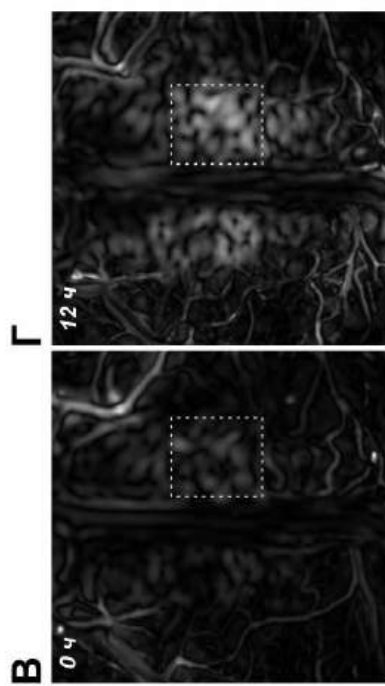


Рисунок 21. Изменение оптического сигнала у кошек, выросших в условиях полной темноты (ТЕМ), со временем. Проведено сравнение карт, построенных на 0-ом vs 13-ом ч регистрации (животное №1) или на 3-ем vs 12-ом ч регистрации (животное №2). А-Г – амплитудные оптические карты зрительного поля 18. Д-З – профили яркости участков оптических карт, выделенных на А-Г белыми пунктирными прямоугольниками. И-К – графики зависимости амплитуды оптического сигнала от времени после начала картирования. А,Б,Е,Ж,И – животное №1, В,Г,Ж,З,К – животное №2. Красная линия соответствует линейной аппроксимации. Л – попарное сравнение оптического сигнала на один и тот же стимул, предъявляемый в начале (Н) и в конце (К) оптической регистрации, у групп ТЕМ, а также у животных, выросших в условиях бинокулярной ритмической световой стимуляции (РСС15_Б), и в контрольной группе (К).

В контрольной группе амплитуда сигнала также могла меняться со временем: у 3/8 животных сигнал со временем снижался (78,0-90,1% от исходного), у 4/8 – прирастал (139,0-267,0%), у 1/8 – оставался неизменным (102,5%). Отмечу, что у в группе контроля только одно животное иллюстрировало приращение сигнала, сопоставимое с группой ТЕМ.

В целом, вариация оптического сигнала со временем достоверно зависела от группы (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(2) = 9,589$, $p = 0,0027$), с учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия показаны между группами ТЕМ и РСС15_Б (тест Краскела-Уоллиса: $p = 0,0059$).

ЧАСТЬ 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННЕЙ СТРУКТУРЫ ОРИЕНТАЦИОННЫХ МОДУЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ КОШКИ

Исследование внутренней структуры ориентационных модулей проходило с помощью оценки степени выраженности разных изо-ориентационных колонок, т.е. проверки гипотезы о возможном нарушении у экспериментальных животных доминирования ответов на стимулы так называемых базовых ориентаций: горизонтали и вертикали. Данное доминирование называется «облик эффект» (*oblique effect*) и известно в литературе ещё с середины прошлого века, когда было показано падение остроты зрения при предъявлении стимулов, имеющих косую ориентацию (Campbell et al., 1966). Затем данное явление было подтверждено, как у людей, так и у лабораторных животных (Appelle, 1972; Bonds, 1982; Li et al., 2003). Поскольку чрезмерное представительство в первичной зрительной коре базовых ориентаций было показано как у хищных, так и у приматов (Pettigrew et al., 1968; Mansfield, Ronner, 1978; Blakemore, Price, 1987; Celebrini et al., 1993; Chapman, Bonhoeffer, 1998; Coppola et al., 1998; Wang et al., 2003; Xu et al., 2006; Ghisovan et al., 2009), было предположено, что облик-эффект – общее явление зрительной коры млекопитающих с высоко развитым зрением. В данном разделе представлены данные по тонкой организации ориентационных корковых модулей и по зависимости её формирования от зрительного окружения / опыта.

Исследовано предпочтение локусами коры, имеющими максимальный сигнал (локальные максимумы, см. Методы) располагаться в изо-ориентационных колонках, относящихся к трём спектрам ориентаций: горизонтальных, вертикальных, наклонных. В этой задаче приняли участие не все животные, поскольку оптическая карта в ответ на один и тот же стимул должна была предъявляться несколько раз. Соответственно, из группы РСС_Б было исключено 3 животных. Для каждого животного проанализировано по 3-8 оптических карт.

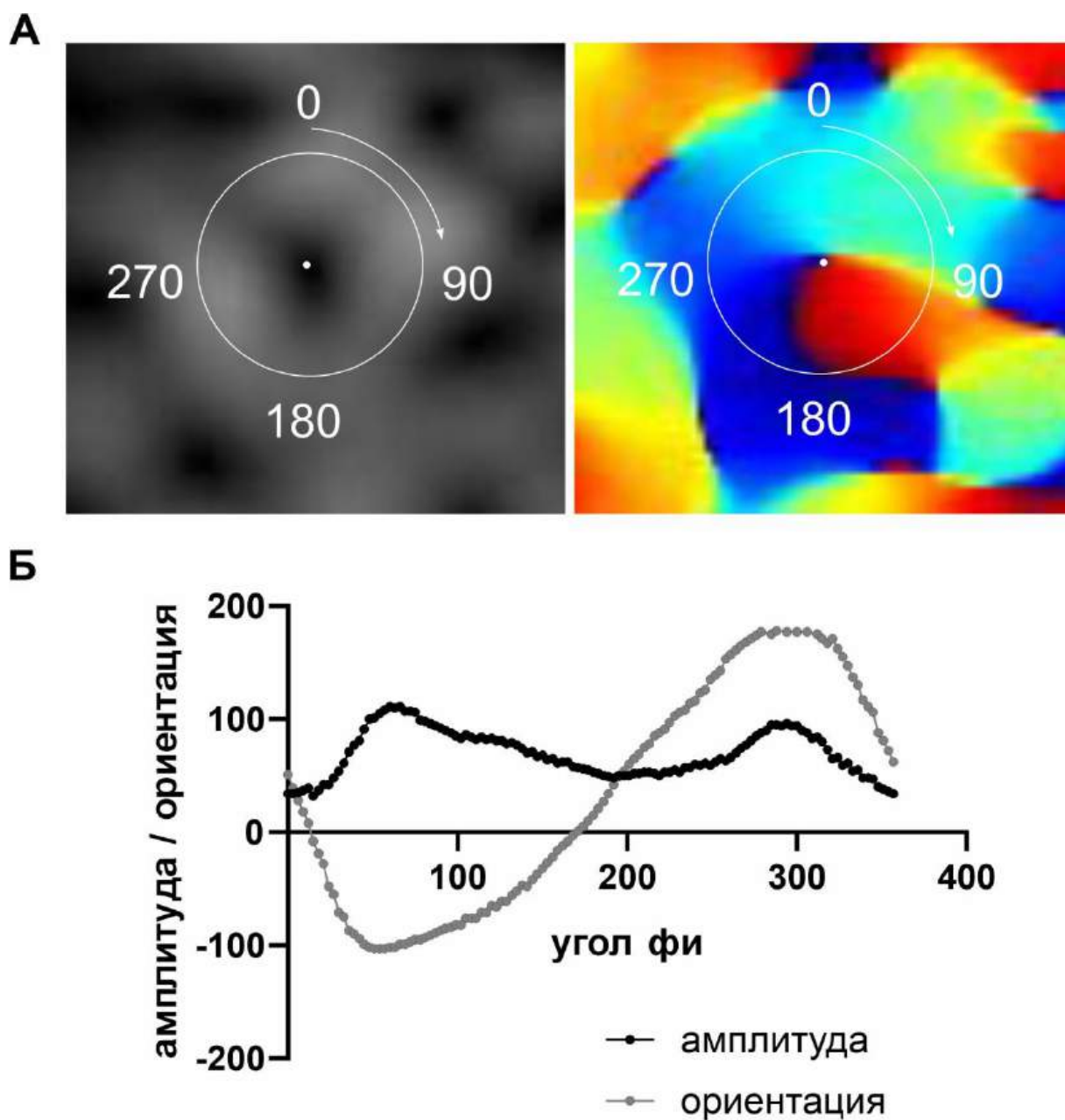


Рисунок 22. Пример построения зависимости амплитуды ориентационного сигнала в коре от ориентации стимула. Вокруг пинвил-центр строится окружность, по которой – профиль яркости. Каждой точке на окружности соответствует не только величина амплитуды ответа (чёрная кривая), но и ориентация стимула (серая кривая). На чёрной кривой хорошо видно 2 локальных максимума, приходящихся на ориентации стимула в районе 0 и 300 град.

На Рисунке 22 хорошо видна зависимость амплитуды сигнала от угла ϕ , то есть от положения точки на определённом месте окружности, проведённой через пинвил-центр, и, как следствие, от ориентации стимула.

Для начала был высчитан так называемый базовый / кардинальный сдвиг (*cardinal bias*), чтобы понять, имел ли место в наших условиях облик-эффект. Была использована формула Coppola и White (2004):

$$\text{базовый сдвиг} = 100 \times [\text{базовые максимумы} / (\text{базовые максимумы} + \text{наклонные максимумы})] - 50,$$

где базовые и наклонные максимумы – процентное число локальных максимумов, попадающих в представления базовых и наклонных ориентаций.

У всех групп базовый сдвиг был выше 0% (тест Манн-Уитни; К: $U = 0$, $p < 0,0001$, РССБ: $U = 0$, $p = 0,0002$; РССМ: $U = 0$, $p = 0,0014$; ТЕМ: $U = 0$, $p = 0,0014$; Взр: $U = 0$, $p = 0,0005$) (Таблица 6), что свидетельствует о стабильности коркового облик-эффекта при разных формах зрительного опыта.

Таблица 6. Значения величины базового сдвига в первичной зрительной коре животных разных групп (контроль, К, бинокулярная и монокулярная ритмическая световая стимуляция, РССБ, РССМ, полная темнота, ТЕМ, взрослые, ВЗР).

<i>К</i>	<i>РССБ</i>	<i>РССМ</i>	<i>ТЕМ</i>	<i>ВЗР</i>
$19,4 \pm 5,3\%$	$19,9 \pm 6,1\%$	$24,4 \pm 13,7\%$	$15,5 \pm 1,2\%$	$12,0 \pm 5,9\%$

Согласно динамической модели, эффект *ориентации* и *взаимодействия ориентации и группы* на процентное число локальных максимумов является статистически значимым: $F(2, 4) = 8,41$, $p = 0,00028$ и $F(8, 324) = 4,11$, $p = 0,00011$, соответственно. В группе *контроля* 7/8 животных имели больше локальных максимумов в областях локализации горизонтальных изо-

ориентационных колонок. У 1/8 животных большее число локальных максимумов было выявлено в области локализации вертикальных изо-ориентационных колонок. *Post hoc* анализ показал, что процентное число локальных максимумов в областях локализации горизонтальных изо-ориентационных колонок достоверно больше, чем в областях локализации наклонных ($F(305) = 6,51, p < 0,0001$) и вертикальных изо-ориентационных колонок ($F(305) = -7,84, p < 0,0001$) (Рисунок 23).

В группе *ТЕМ* у всех 4 животных большее число локальных максимумов было выявлено в областях представительства горизонтальных ориентаций. Процентное число этих максимумов было достоверно выше, чем для областей представительства вертикальных ориентаций (динамическая модель: $F(305) = -462, p = 0,0003$) (Рисунок 23).

Сходная картина выявлена в группе *РСС_М*, в которой число локальных максимумов в областях представительства горизонтальных ориентаций достоверно выше, чем для представительства наклонных (динамическая модель: $F(305) = 4,84, p = 0,0001$) и вертикальных (динамическая модель: $F(305) = -8,19, p < 0,0001$) ориентаций. Процентное число локальных максимумов в областях представительства наклонных ориентаций достоверно выше, чем для представительства вертикальных ориентаций (динамическая модель: $F(305) = -3,34, p = 0,0410$) (Рисунок 23).

В группе *РСС_Б* 2/4 животных имели большее число локальных максимумов в областях представительства горизонтальных и вертикальных ориентаций. У двух других локальных максимумов было больше в представительствах горизонтальных и наклонных ориентаций. Процентное число локальных максимумов в области представительства горизонтальных ориентаций было достоверно выше, чем для представительства наклонных ($F(305) = 4,36, p = 0,0008$) и вертикальных ($F(305) = -6,07, p < 0,0001$) ориентаций (Рисунок 23).

У *взрослых* животных, в 2/5 случаев число локальных максимумов было выше в области представительства наклонных ориентаций. У двоих животных

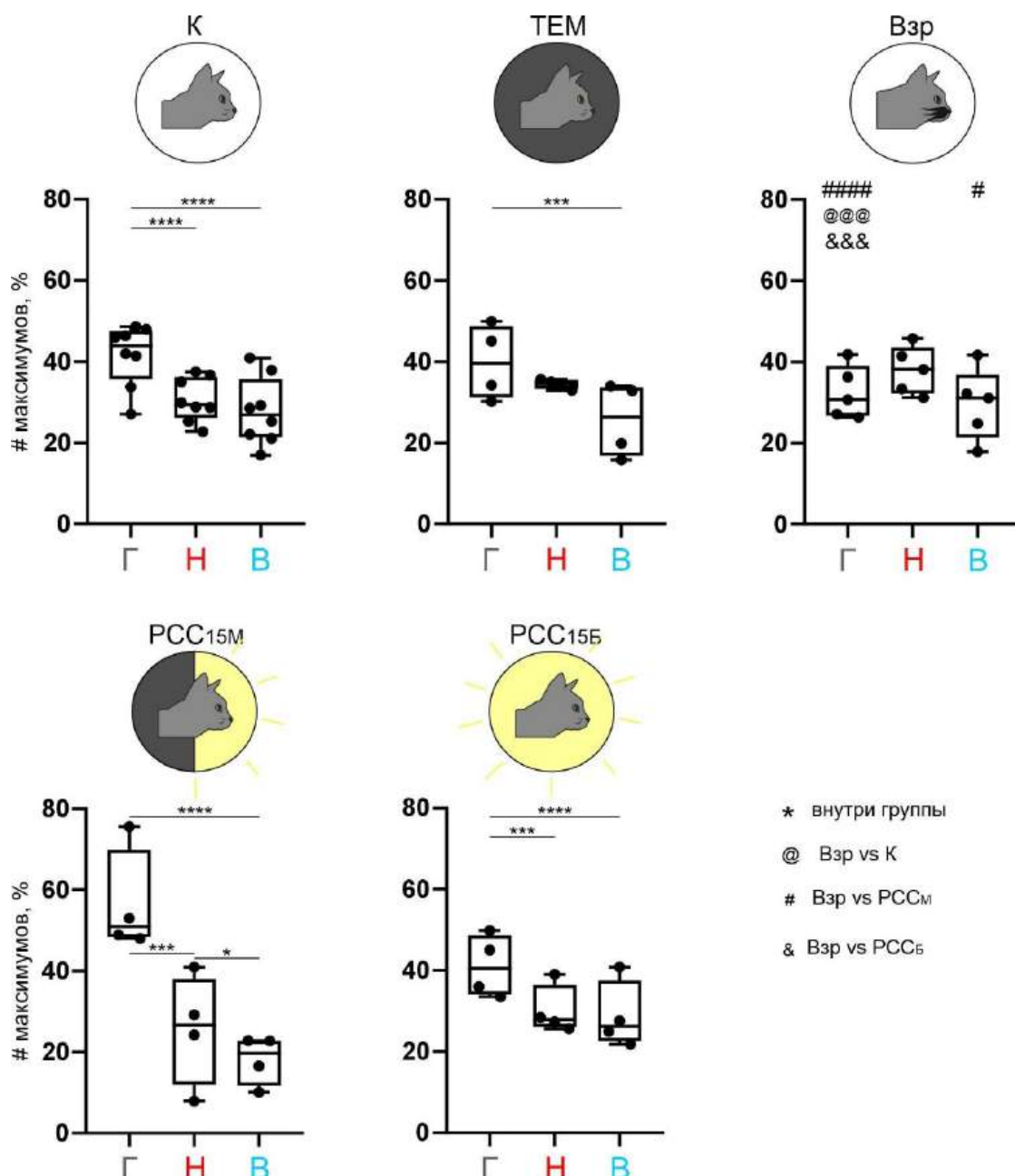


Рисунок 23. Процентное число локальных максимумов в изо-ориентационных колонках первичной зрительной коры, являющихся представителем горизонтальных (Г), наклонных (Н) и вертикальных (В) ориентаций, у животных контрольной группы (К), кошек, выращенных в полной темноте (TEM) или в условиях бинокулярной или монокулярной ритмической световой стимуляции (PCC_Б и PCC_М), а также у взрослых животных (Взр). ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ – внутригрупповые отличия, @@@ – отличия между группами Взр и К ($p < 0,001$); # и ##### – отличия между группами Взр и PCC_М ($p < 0,05$ и $p < 0,0001$), &&& – отличия между группами Взр и PCC_Б ($p < 0,001$). С изменениями по (Merkulyeva et al., 2025).

больше локальных максимумов было выявлено в областях представительства горизонтальных и наклонных ориентаций, у одного животного – в представительстве вертикальных ориентаций. При этом достоверных отличий между процентным числом максимумов не выявлено (динамическая модель: $p = 0,5804$) (Рисунок 23).

Что касается межгрупповых сравнений, то достоверные отличия в процентном числе локальных максимумов, расположенных в представительстве горизонтальных ориентаций, выявлены между группами К и Взр (динамическая модель: $F(138) = -4,93$, $p = 0,0001$), группами РСС_М и Взр (динамическая модель: $F(190) = 5,62$, $p < 0,0001$), группами РСС_Б и Взр (динамическая модель: $F(124) = -4,34$, $p = 0,0012$). Достоверные отличия в процентном числе локальных максимумов, расположенных в представительстве вертикальных ориентаций, выявлены между группами РСС_М и Взр (динамическая модель: $F(190) = -3,68$, $p = 0,0136$) (Рисунок 23).

Отмечу, что в предыдущих исследованиях обращали внимание на вариабельность корковой анизотропии среди кошек и хорьков, выращенных в контрольных условиях (Bonds 1982; Chapman, Bonhoeffer 1998). Эти данные, вкупе с тем фактом, что возраст нашей контрольной группы варьировал от 4,5 до 7,5 мес, заставил поверить влияние возраста на полученные данные. Полученный результат представлен в Таблице 7.

Несмотря на невозможность провести статистический анализ (объём выборки одной из подгрупп равен 2), видно, что у более молодых животных число локальных максимумов в области представительства горизонтальных ориентаций больше. Этот факт, вкупе с фактом слабой зависимости числа локальных максимумов от области локализации у взрослых, свидетельствует о большей выраженности предпочтения горизонтали поля зрения в зрительной коре молодых животных.

Таким образом, модификация зрительного опыта привела к существенному снижению оптического сигнала в изо-ориентационных

модулях первичной зрительной коры, но не повлияла на их внутреннюю организацию.

Таблица 7. Процентное число локальных максимумов, расположенных в представительстве горизонтальных (Г), наклонных (Н) и вертикальных (В) ориентаций у животных контрольной группы в возрасте 4,5 мес и 6-7,5 мес. Медиана $\pm$ квартили.

	<i>Г</i>	<i>Н</i>	<i>В</i>
4,5 мес, n = 2	44,18 $\pm$ 3,10%	32,74 $\pm$ 5,56%	23,09 $\pm$ 8,67%
6-7,5 мес, n = 6	41,87 $\pm$ 8,40%	29,23 $\pm$ 5,39%	28,90 $\pm$ 7,64%

ЧАСТЬ 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕОМЕТРИИ ОРИЕНТАЦИОННЫХ МОДУЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ КОШКИ ПРИ МОДИФИКАЦИИ ЗРИТЕЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ

Помимо оптических характеристик, отражающих популяционный нейрональный ответ, оценена периодичность ориентационных модулей, отражающая общую геометрию корковых колонок. Размер самих модулей не рассматривался, поскольку его корректное определение представляло значительные трудности, связанные с индивидуальными особенностями рисунка тёмных текстур на оптических картах, сложностью определения чётких границ модуля и, как следствие, большим разбросом значений. Периодичность оценивали, измеряя расстояние между соседними модулями (Рисунок 24).

Расстояние между модулями у животных в возрасте 4,5-7,5 мес (вне зависимости от группы) варьирует от 503 $\mu\text{м}$ до 674 $\mu\text{м}$, у взрослых – от 557 $\mu\text{м}$ до 730 $\mu\text{м}$. Межгрупповых отличий в периодичности модулей не выявлено (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(4) = 5,019$, $p = 0,2853$) (Таблица 8; Рисунок 24).

Таблица 8. Значения межмодульного периода ($\mu\text{м}$) в первичной зрительной коре животных разных групп (контроль, К, бинокулярная и монокулярная ритмическая световая стимуляция, РСС_Б, РСС_М, полная темнота, ТЕМ, взрослые, ВЗР).

<i>К</i>	<i>РССБ</i>	<i>РССМ</i>	<i>ТЕМ</i>	<i>ВЗР</i>
582 $\pm$ 39,8	601 $\pm$ 26,8	603 $\pm$ 71,2	562 $\pm$ 61,4	648 $\pm$ 63,7

Для животных РСС_М сравнили разные полушария: ипсилатеральное и контралатеральное относительно депривированного глаза, то есть интактное и депривированное; достоверные различия показаны только для 1 животного из 4-х, при низком уровне значимости (*mk017*: 684 $\pm$ 200 vs 665 $\pm$ 255 $\mu\text{м}$, *mk018*: 681 $\pm$ 181 vs 639 $\pm$ 175 $\mu\text{м}$, *mk026*: 482 $\pm$ 89 vs 609 $\pm$ 202 $\mu\text{м}$, *mk029*: 527 $\pm$ 116 vs

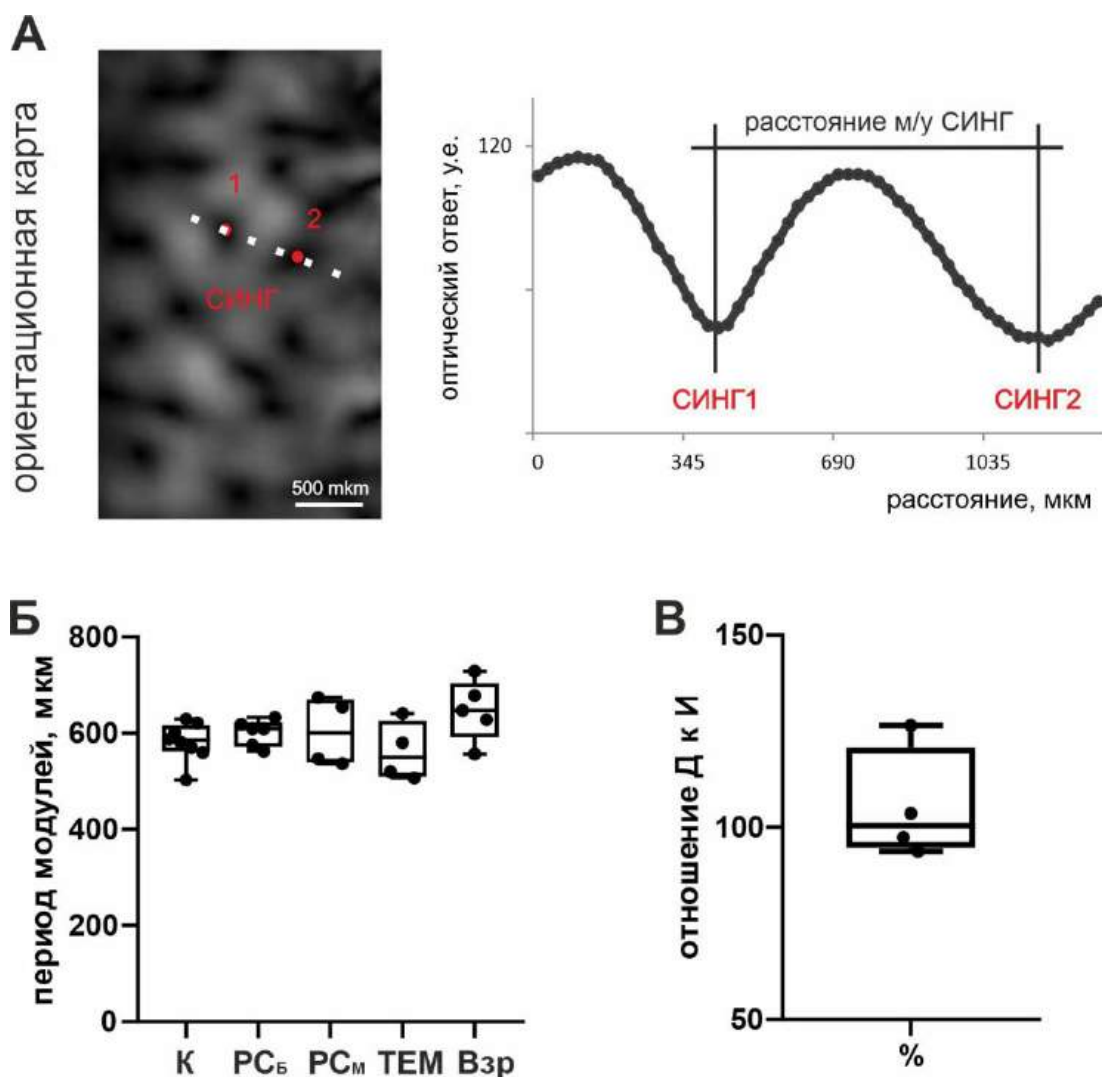


Рисунок 24. Способ определения периодичности ориентационных модулей (А) и значения периодичности у кошек контрольной группы (К), группы, выращенной в условиях бинокулярной или монокулярной ритмической световой стимуляции (РСС_Б и РСС_М) или полной темноты (ТЕМ), и у взрослых животных (В). СИНГ – локусы сингулярности. В – отношение периода модулей в депривированном (Д) полушарии, как % от периода модулей в интактном (И) полушарии. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2019).

$546 \pm 139 \mu\text{м}$; тест Манна-Уитни: $U = 322,5$, $p = 0,3930$, $U = 1580$, $p = 0,2377$, $U = 106$, $p = 0,0483$ и $U = 95$, $p = 0,9278$) (Рисунок 24).

Если посмотреть процентное отношение периода модулей в депривированном и интактном полушариях, то видно, что по группе они распределены по обе стороны от значения 100% (Рисунок 24).

Таким образом, модификация зрительного опыта не повлияла на базовую архитектуру / геометрию ориентационных модулей.

ЧАСТЬ 4. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО ТАЛАМУСА КОШКИ

Наружное коленчатое тело кошки состоит из трёх ядер: дорзального (НКТд), вентрального (НКТв) и медиального интерламинарного (МИЯ) (Hughes, Ater, 1977; Mize, Horner, 1984). Среди них, источником геникулокорковых проекций является НКТд, состоящее из шести слоёв: А, А1, С магноцеллюлярного (См) и трёх С парвоцеллюлярных (Сп) (Raczkowski, Rosenquist, 1980; Jones, 2001). Несмотря на то, что заложение зрительного таламуса, в том числе, слоёв НКТд происходит пренатально (Sherman, 1985; Sretavan, Shatz, 1986), его окончательное формирование завершается во время постнатального развития (Михалкин, Меркульева, 2023). Поэтому выбор возрастных групп при исследовании формирования зрительных таламических ядер был основан на имеющихся схемах постнатального развития зрительной системы кошки (Fitzgibbon, 2007).

Исследованы следующие нейрохимические маркёры: общий нейрональный белок NeuN, маркёр Y нейронов SMI-32, маркёр тормозных интернейронов: Ca^{2+} -связывающий белок парвальбумин и маркёр интернейронов и релейных нейронов: Ca^{2+} -связывающий белок кальретинин.

Помимо НКТд, исследовали соседнее с ним перигеникулярное ядро (ПГЯ), являющегося частью таламического ретикулярного ядра (Guillery, Harting, 2003; Murphy, Sillito, 1996; Sanchez-Vives et al., 1996). Таламическое ретикулярное ядро является основным контроллером на пути между таламусом и корой (Sherman, 2001; Guillery, Harting, 2003; Pinault, 2004). Основной функцией ПГЯ является возвратное торможение НКТд; принято считать, что НКТд является единственной структурой, к которой организует проекции перигеникулярные нейроны (Dubin, Cleland, 1977; Fitzgibbon, 2002; Friedlander et al., 1981; Sherman, Guillery, 2002).

4.1. *NeuN – общий нейрональный маркёр*

NeuN является нейрон-специфическим ядерным белком (Mullen et al., 1992), идентифицируемым как продукт гена *Fox-3* (Kim et al., 2009). NeuN экспрессируется в большинстве нейронов, за исключением особых популяций, таких как: митральные клетки обонятельных луковиц, фоторецепторы сетчатки, нейроны ниже-оливарного комплекса, нейроны мезэнцефалического ядра тройничного нерва, клетки Пуркинье и нейроны зубчатого ядра мозжечка, клетки Кахаля-Ретциуса, нейроны симпатических и парасимпатических спинальных ядер (Mullen et al. 1992; Sarnat et al. 1998; Меркульева и др., 2019; Veshchitskii et al., 2023). NeuN полагается не столько маркёром нейронов *per se*, сколько маркёром зрелых нейронов (Lavezzi et al., 2013). Данный маркёр широко используется также и в патофизиологических исследованиях (Wolf et al., 1996; Коржевский и др., 2019).

Наружное коленчатое тело

У животных в возрасте 0-4 постнатальных дней выявлена более слабая иммунопозитивность нейронов слоёв А и А1, по сравнению с нейронами слоёв См и Сп, и соседнего ПГЯ (Рисунок 25). Это является характерным признаком незрелого таламуса кошки. В пределах слоёв А и А1 была выявлена стратификация: подразделение слоёв в дорзовентральном направлении на три подслоя каждый. Верхний и нижний подслои, в отличие от центрального, содержали малое число NeuN-иммунопозитивных (NeuN+) нейронов (Рисунок 25). В слое А, данная стратификация была очевидной в представительстве как центра, так и периферии поля зрения. При этом в слое А1 – только в представительстве периферии поля зрения.

Ещё одним характерным признаком новорождённых животных было присутствие интенсивно окрашенных NeuN+ нейронов в интерламинарном пространстве (между слоями А и А1). Эти нейроны характеризовались иммуномечением не только ядра, но и проксимальных частей дендритов. х

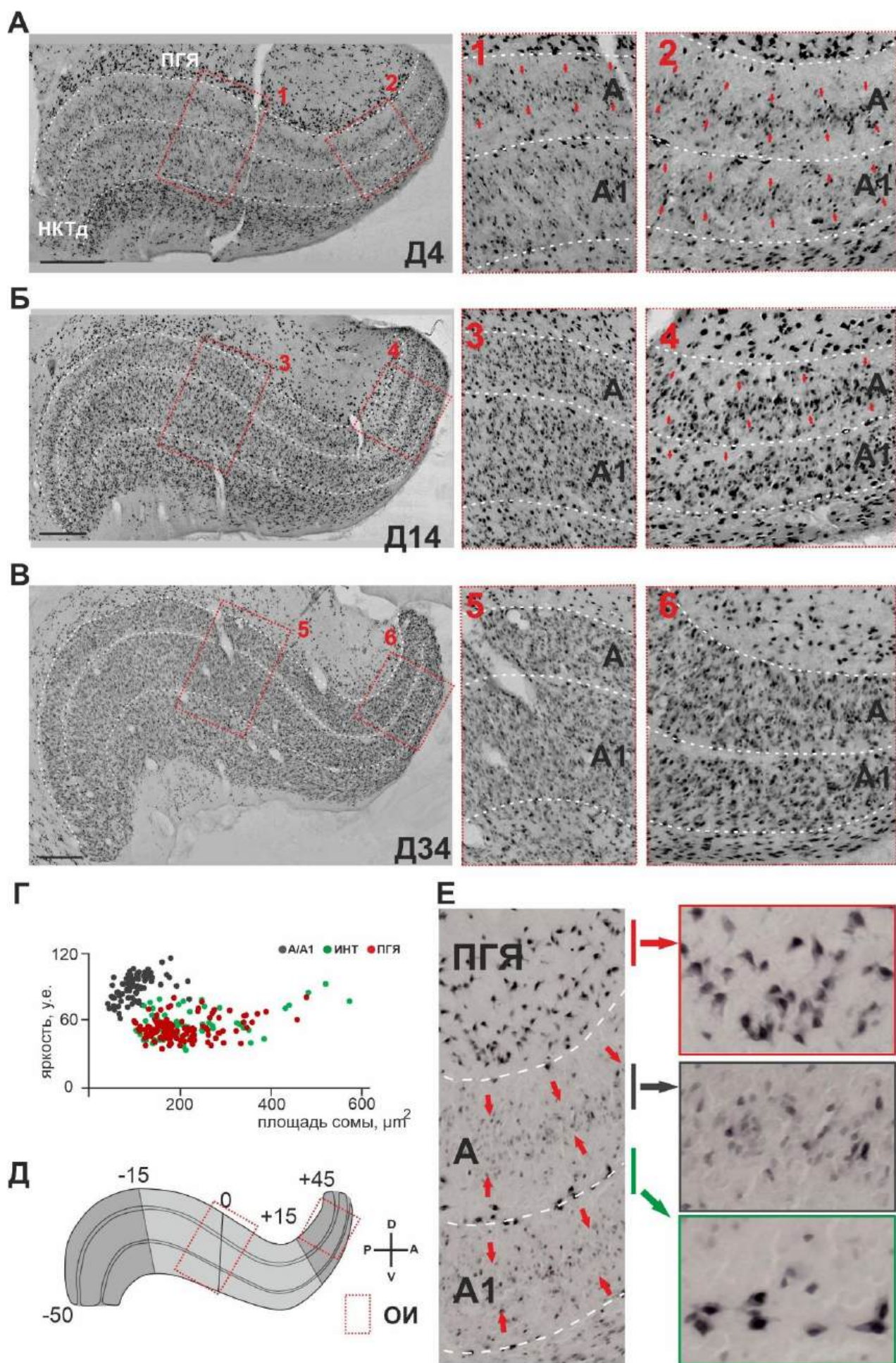


Рисунок 25. NeuN мечение в дорзальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) и перигеникулярном ядре (ПГЯ) кошек в возрасте 4 дней (Д4, А), 14 дней (Д14, Б) и 35 дней (Д35, В). Красным выделены области в представительстве центра (1, 3, 5) и периферии (2, 4, 6) поля зрения. Красными стрелками на А и Б обозначен центральный подслой, содержащий NeuN-иммунопозитивные (NeuN+) нейроны. Калибровочный маркер 500 μm . Г – диаграмма зависимости между размером сомы NeuN+ нейронов (в μm^2) и их оптической плотностью (в условных единицах, у.е.), для слоёв А, А1 и интерламинарного пространства (ИНТ), у новорождённого животного. Д – схема локализации областей интереса (ОИ) в пределах НКТд. (+) верх поля зрения, (-) низ поля зрения. А, Р, Д, В: anterior, posterior, dorsal, ventral. Е – примеры NeuN+ нейронов в слоях А и А1, ИНТ и ПГЯ новорождённого животного. Красными стрелками на А и Б обозначены центральные подслои слоёв А и А1, содержащие NeuN+ нейроны. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2018).

больше локальных максимумов было выявлено в областях представительствах горизонтальных и наклонных ориентаций, у одного животного – в представительстве вертикальных ориентаций. При этом достоверных отличий (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 8,4000$, $p = 0,0085$ и $\chi^2(2) = 10,0$, $p = 0,0008$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия показаны между нейронами ПГЯ и нейронами А-слоёв НКТд ($223 \pm 25 \mu\text{м}^2$ vs $104 \pm 6 \mu\text{м}^2$; тест Фридмана: $p = 0,0133$). Достоверное отличие оптической плотности показана между нейронами ПГЯ и нейронами, расположенными в слоях А и А1 ($56,1 \pm 3,0$ vs $88,1 \pm 2,6$; тест Фридмана: $p = 0,0047$).

Интересно отметить, что интерламинарные нейроны были сходны с нейронами ПГЯ: как по размеру ($205 \pm 13 \mu\text{м}^2$; тест Фридмана: $p > 0,9999$), так и по оптической плотности ($52,6 \pm 1,7$; тест Фридмана: $p = 0,3415$).

У животных от 10 дней и старше слои А и А1 более не отличались по степени иммунопозитивности от нейронов слоя См. Стратификация слоёв А и А1 сохранялась лишь до возраста 14 дней и была заметна только в области представительства периферии поля зрения и, по большей части, только в слое А; стратификация в слое А1 почти отсутствовала (Рисунок 25). Интерламинарные нейроны у животных в возрасте 10-14 дней были менее многочисленными и менее выраженными, по сравнению с новорождёнными. У животных в возрасте 3-х недель и старше, распределение NeuN-иммунопозитивных нейронов было полностью равномерным, а интерламинарные нейроны сохранялись лишь в следовом количестве (Рисунок 25).

Перигеникулярное ядро

В пределах ПГЯ нейроны, иммунопозитивные к NeuN, были выявлены, вне зависимости от возраста, по всей протяжённости ядра (Рисунок 26). Число NeuN-иммунопозитивных нейронов зависело от возраста животных: падало с возрастом (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 13,41$, $p < 0,0001$): сначала резко – до 3-ей постнатальной недели, затем медленнее. С учётом поправки на

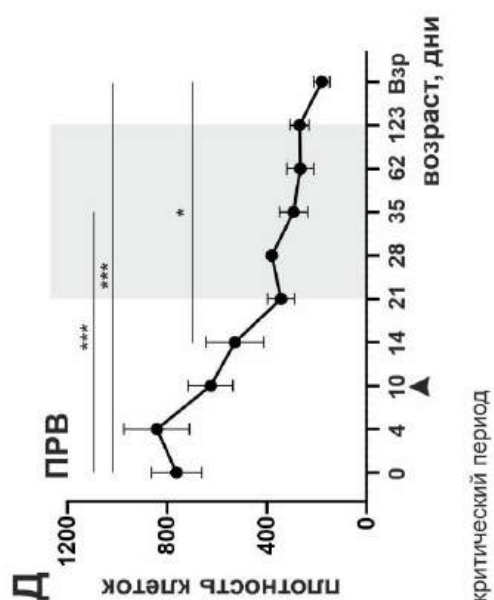
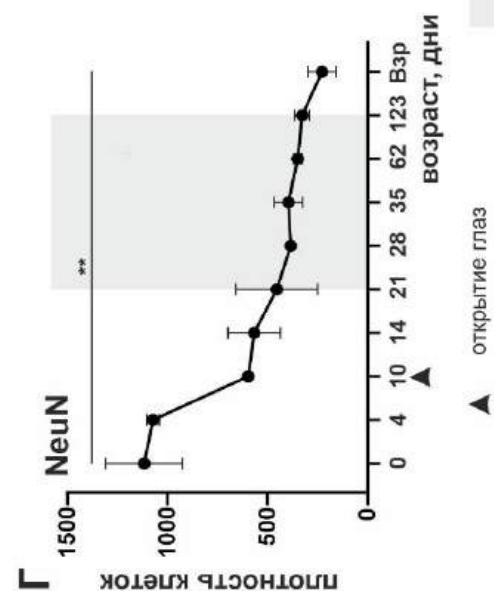
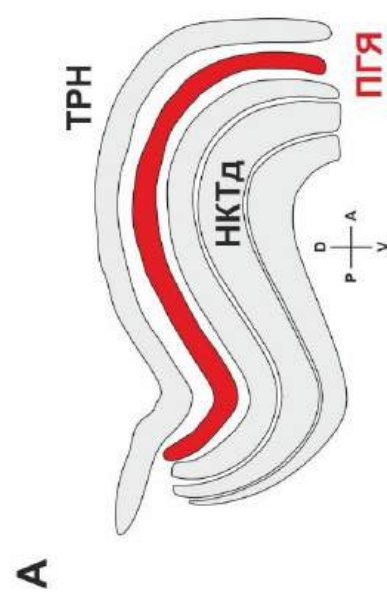
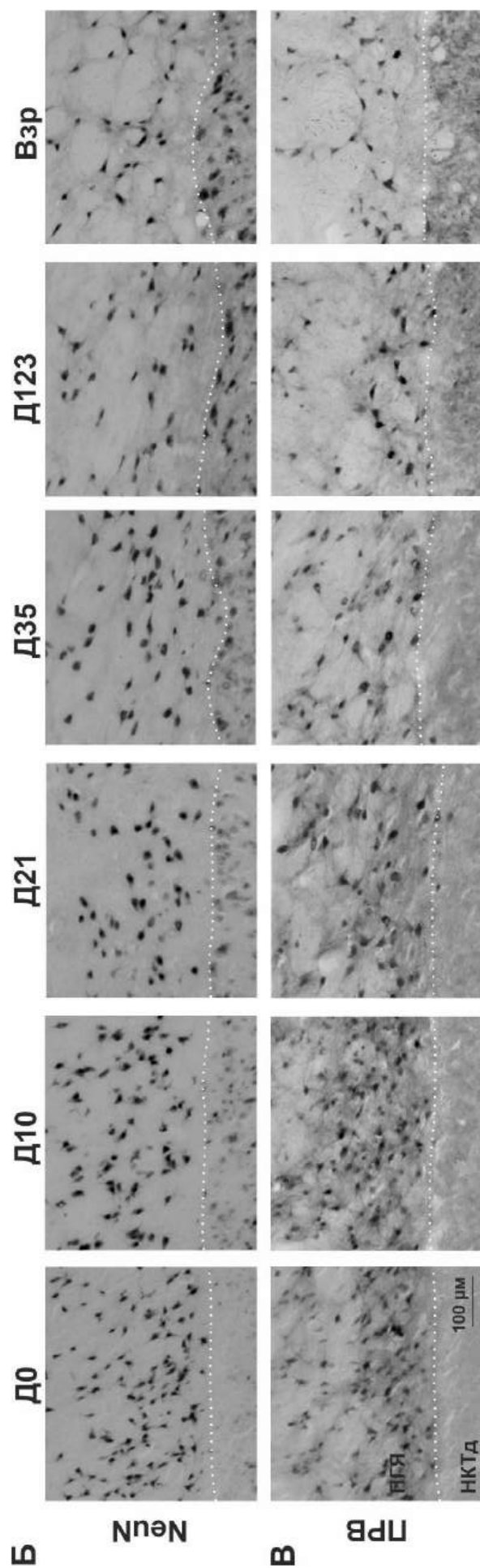


*Рисунок 26. Распределение в перигеникулярном ядре (ПГЯ) кошек в возрасте 0 дней (Д0), 10 дней (Д10), 21 дней (Д21), 35 дней (Д35), 123 дней (Д123) и взрослых нейронов, синтезирующих NeuN (Б) и парвальбумин (ПРВ, В). А – схема локализации ПГЯ. НКТд – дорзальное ядро наружного коленчатого тела. ТРН – таламическое ретикулярное ядро. Белым пунктиром маркирована граница между ПГЯ и НКТд. Калибровочный маркер 100 мкм. Г и Д – диаграммы зависимости числа нейронов, иммунопозитивных к NeuN / ПРВ от возраста. Стрелками на Г и Д обозначен возраст открытия глаз, серыми прямоугольниками – критический период развития. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2022).*

множественные сравнения, достоверные отличия выявлены только между группами Д0-Д4 и ВЗР ($p = 0,0033$) (Рисунок 26).

Факт временной стратификации А-слоёв НКТд указывает на гетерохронное развитие его подслоёв и может отражать порядок созревания разных функциональных систем НКТд. Возможно несколько причин данной неоднородности, среди которых – гетерогенность популяции релейных нейронов или интернейронов НКТд. Проверка этого предположения стала следующей задачей.

4.2. Парвальбумин – маркёр интернейронов

Белок парвальбумин (от лат. *parvus* – маленький, поскольку имеет низкий молекулярный вес, 12 kDa) относится к семейству Ca^{2+} -связывающих белков и состоит из трёх *EF-hand* доменов, связывающихся с Ca^{2+} и Mg^{2+} (Reid, Hodges, 1980; Ulfig, 2002). Основной функцией парвальбумина является регуляция концентрации Ca^{2+} в клетке (Baimbridge et al., 1992; Andressen et al., 1993; Schwaller, 2009). В ЦНС парвальбумин является маркёром тормозных интернейронов, характеризующихся высокой скоростью разрядки (Celio, 1986; Antal et al., 1991; Caillard et al., 2000; Amadeo et al., 2001). Доказано, что парвальбумин-иммунопозитивные нейроны НКТд кошки ко-экспрессируют ГАМК (Stichel et al., 1988; Demeulemeester et al., 1991; Arckens et al., 1994).

Как было сказано выше, интерламинарные нейроны в составе НКТд имеют определённые сходство с нейронами ПГЯ. Прежде, при сравнении данных популяций у другого представителя отряда хищные – хорька, было показано, что обе они синтезируют парвальбумин (Sanchez-Vives et al., 1996). Таким образом, это послужило поводом для исследования постнатального развития популяций нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину, в НКТд и ПГЯ кошки.

Наружное коленчатое тело

В зависимости от возраста животных, в пределах НКТд было выявлено два типа парвальбумин-иммунопозитивных нейронов: крупные и мелкие.

У животных в возрасте 0-28 дней единственным типом иммунопозитивных нейронов НКТд были крупные клетки, расположенные в интерламинарном пространстве (Рисунок 27). Все они ко-экспрессировали NeuN (Рисунок 28), то есть их размер соответствовал таковому у интерламинарных нейронов, описанных в предыдущем разделе. Как итог, анализ морфологии этих клеток не проводился.

Наибольшее число иммунопозитивных нейронов было выявлено у животных в возрасте 0Д-14Д. Однако во время количественного анализа

возникла проблема больших разбросов данных: у одного и того же животного срезы, разнесённые на 500 мкм, могли содержать разное число нейронов (например, 75 vs 22 нейрона, или 12 vs 2). Детальный анализ срезов от разных уровней НКТд: каудального и центрального, показал, что наибольшее число парвальбумин-иммунопозитивных интерламинарных нейронов расположено на каудальном полюсе НКТд. На Рисунке 29 приведён пример вышесказанного: можно видеть, что на срезе каудального уровня локализуется 40 парвальбумин-иммунопозитивных нейронов, а на срезе центрального уровня – только 17.

У животных старшего возраста, начиная с Д35, популяция интерламинарных нейронов значительно редее, а у большинства животных в возрасте Д62 и старше такие нейроны не показаны вовсе. Несмотря на разбросы данных, показана достоверная зависимость числа выявленных нейронов от возраста (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(4) = 56,56$, $p < 0,0001$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия показаны между животными в возрасте 0Д-4Д и 62-132Д ($p < 0,0001$), 10-14Д и 35-45Д ($p = 0,0097$), 10-14Д и 62-123Д ($p < 0,0001$) и 21-28Д и 62-123Д ($p < 0,0001$) (Рисунок 29).

У животных в возрасте 35 дней в пределах собственно слоёв А и А1 начинают визуализироваться мелкие парвальбумин-позитивные нейроны. В следующей группе, Д45, данные нейроны уже обладают ярко выраженным иммуномечением (Рисунок 27). У животных этого возраста и старше, большее число иммунопозитивных нейронов в слое А концентрируется в его центральной части, сходно с тем, как это было показано для NeuN. В слое А1 подобная картина выражена слабо (Рисунок 30).

Перигеникулярное ядро

В ПГЯ нейроны, парвальбумин-иммунопозитивные нейроны были выявлены по всей протяжённости ядра; этот паттерн не зависел возраста

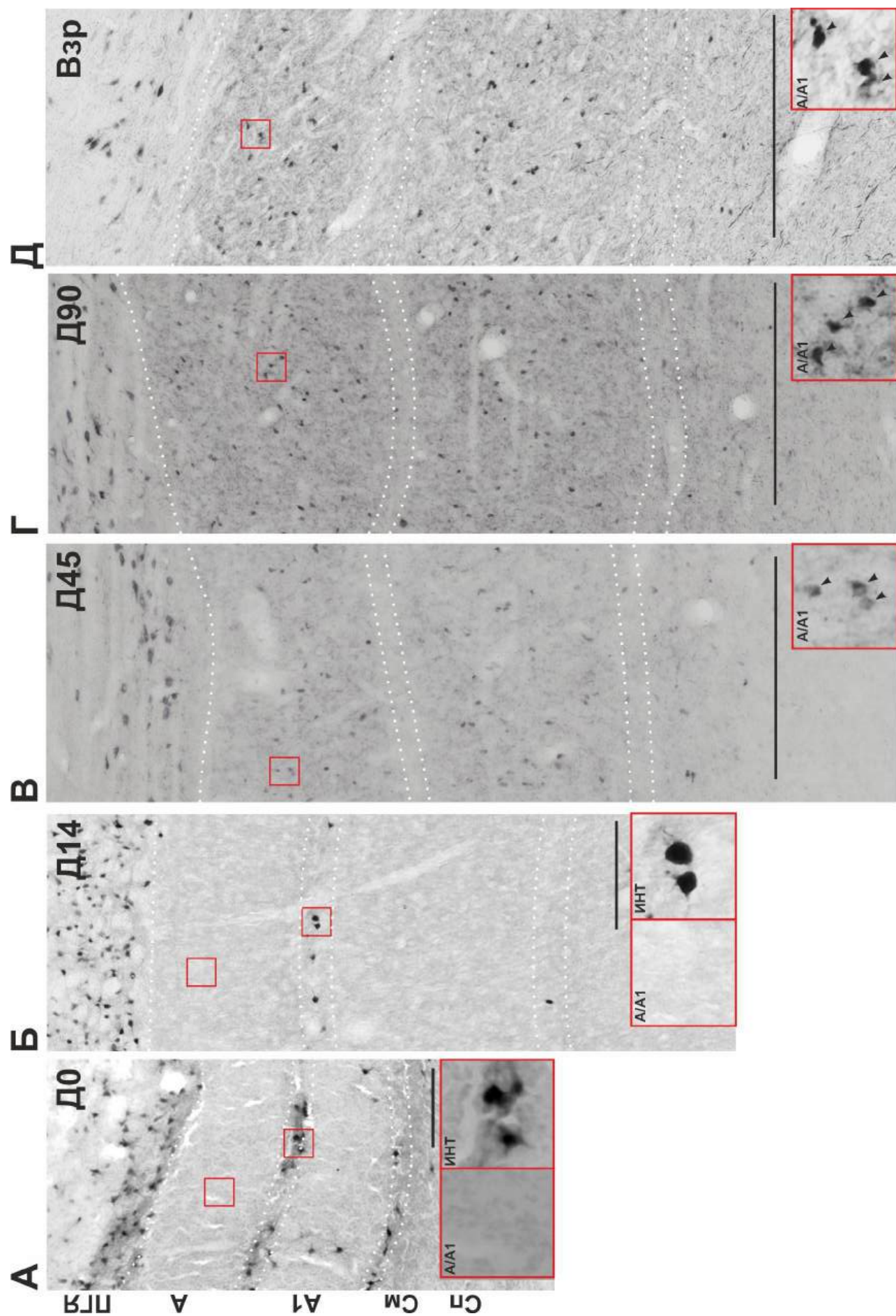


Рисунок 27. Распределение нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину, в дорзальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) кошек в возрасте 0 дней (Д0, А), 14 дней (Д14, Б), 45 дней (Д35, В), 90 дней (Д90, Г) и взрослых (Взр, Д). Калибровочный маркер 250 мкм. Красными квадратами обозначены увеличенные области, на которых представлены иммунопозитивные нейроны, расположенные в интерламинарном пространстве и в слоях А и А1. Стрелками на вставках обозначены парвальбумин-иммунопозитивные нейроны А-слоёв.

(Рисунок 26). При этом, как и в случае с NeuN-иммунопозитивных нейронами, число парвальбумин-иммунопозитивных нейронов снижалось с возрастом (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 24,70$, $p < 0,0001$): сначала резко – до 3-ей постнатальной недели, затем медленнее. С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия выявлены между группами Д0-Д4 и Д35 ($p = 0,0007$), Д0-Д4 и ВЗР ($p = 0,0001$), Д14 и ВЗР ($p = 0,0143$) (Рисунок 26).

Двойное иммуномечение NeuN / парвальбумин показало, что большинство NeuN нейронов ПГЯ также являются парвальбумин-позитивными, процент пересечения двух меток не зависел от возраста (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 2,835$, $p = 0,4471$). Таким образом, основная популяция ПГЯ синтезирует парвальбумин, как это и было ранее показано в литературе.

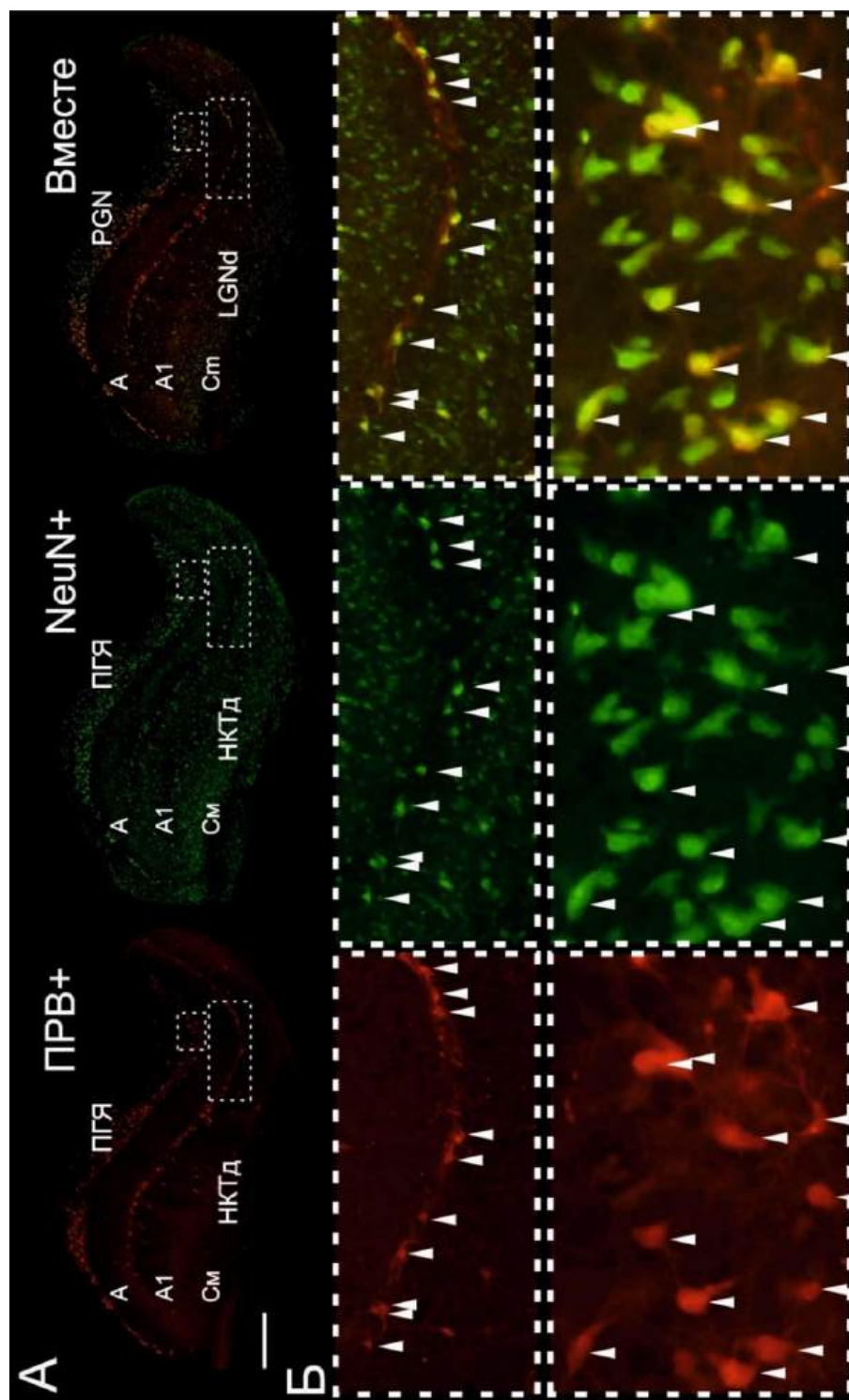
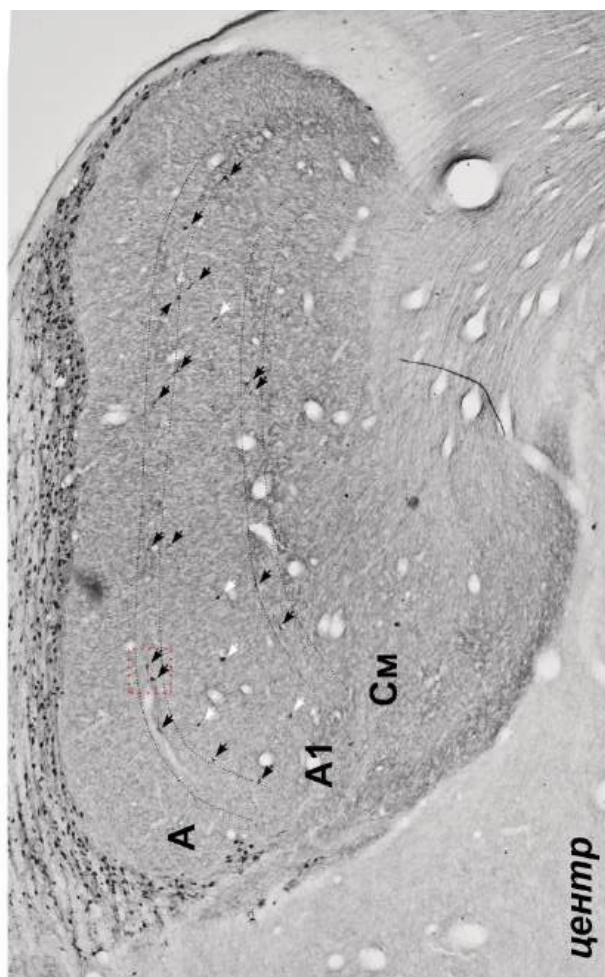
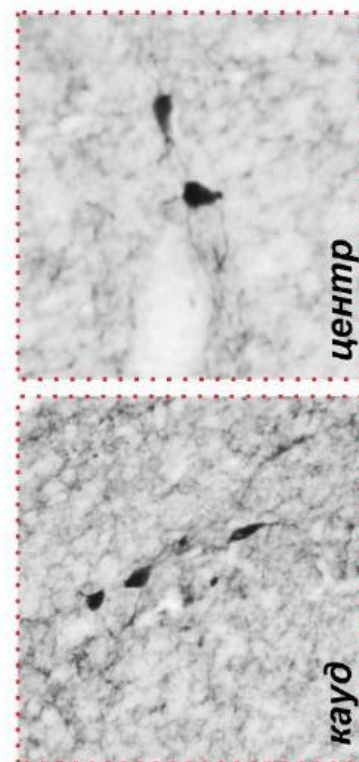


Рисунок 28. Распределение нейронов, иммунопозитивных к NeuN и парвальбумину, в дорзальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) и перигеникулярном ядре (ПГЯ) кошек в возрасте 0 дней. Калибровочный маркер 500 μ m. На Б – увеличенные изображения. Белые стрелки указывают на нейроны, имеющие двойную иммунопозитивность. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2018).

A



Б



В

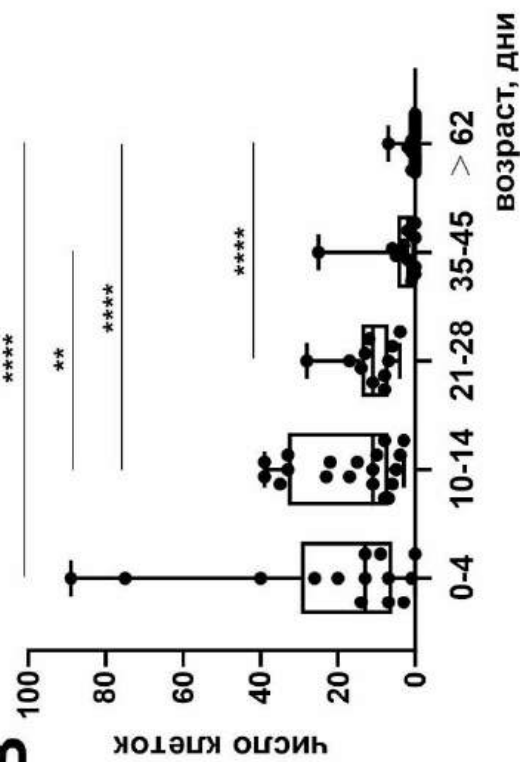


*Рисунок 29. Пример паттерна распределение нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину, на срезах дорзального ядра наружного коленчатого тела, соответствующих его каудальному (кауд) и центральному (центр) уровням, у кошек в возрасте 14 дней. На Б – увеличенные изображения, маркированные на А красными пунктирными прямоугольниками. В – график зависимости числа иммунопозитивных нейронов от возраста. ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$.*

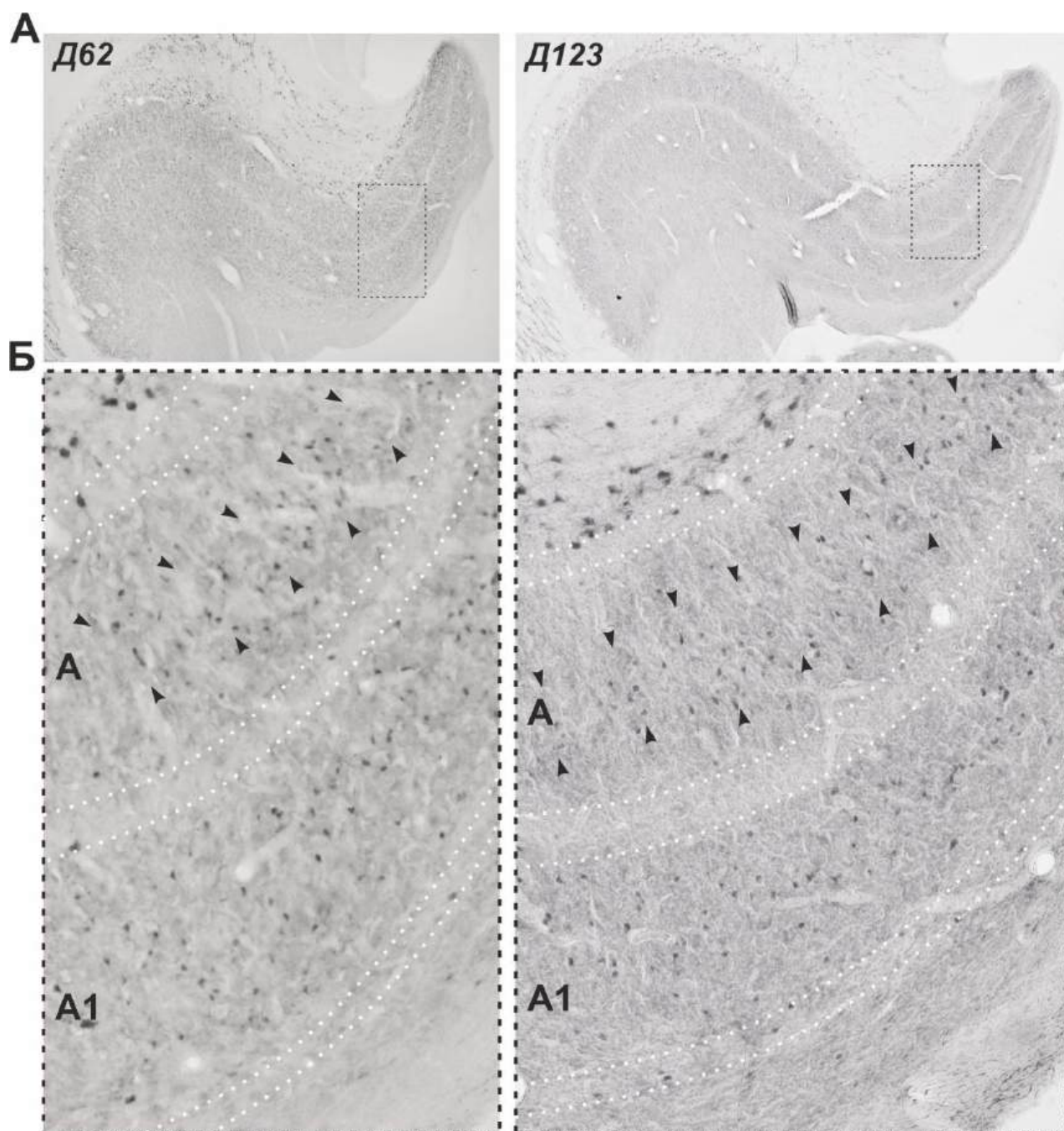


Рисунок 30. Примеры паттерна распределение нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину, в А-слоях дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд), у кошек в возрасте 62 (А) и 123 дней (Б). На Б – увеличенные изображения, маркированные на А белыми пунктирными прямоугольниками. Чёрными стрелками маркирована центральная часть слоя А, содержащая большее число иммунопозитивных нейронов. Белыми пунктирными линиями маркированы границы слоёв А/А1, А1/См, а также НКТд и перигеникулярного ядра.

4.3. SMI-32 – маркёр релейных нейронов Y типа и уровня структурной пластичности

Как было сказано выше, наличие транзиторной стратификации А-слоёв НКТд могло указывать на гетерохронное созревание суб-популяций релейных нейронов НКТд. Единственным типом релейных нейронов, среди трёх: X, Y и W, имеющим надёжный селективный маркёр, являются нейроны Y типа; маркёром для них являются нефосфорилированные домены тяжёлых цепей нейрофиламентов, выявляемые антителами SMI-32 (Sternberger, Sternberger, 1983; Gutierrez et al., 1995; Chaudhuri et al., 1996; Bickford et al. 1998; van der Gucht et al., 2001). Важно отметить, что SMI-32 также полагается маркёром структурной пластичности нейронов (Kutcher, Duffy, 2007).

Наружное коленчатое тело

У животных всех групп антитела SMI-32 метили сомu и проксимальные участки дендритов, главным образом, крупных нейронов слоёв А, А1 и См (Рисунок 31). Во всех слоях выявлена зависимость плотности распределения иммунопозитивных нейронов от возраста (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(9) = 42,48$, $p < 0,0001$, $\chi^2(9) = 48,60$, $p < 0,0001$ и $\chi^2(9) = 46,55$, $p < 0,0001$ – для слоёв А, А1 и См). При этом в разных слоях выявлены разные тенденции изменения: в слоях А и А1 в период от рождения до возраста 14-28 дней происходит нарастание плотности распределения нейронов, затем – снижение, с достижением минимальных значений у взрослых животных. С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные изменения выявлены: в слое А – между группами Д10 и Взр ($p = 0,0012$), Д14 и Взр ($p = 0,0005$), Д21 и Взр ($p = 0,0007$) и Д28 и Взр ($p = 0,0060$). В слое А1 – между группами Д0 и Д14 ($p = 0,0079$), Д0 и Д21 ($p = 0,0079$), Д0 и Д28 ($p = 0,0053$), Д10 и Взр ($p = 0,0194$), Д14 и Взр ($p = 0,0005$), Д21 и Взр ($p = 0,0005$), Д28 и Взр ($p = 0,0003$) и Д35 и Взр ($p = 0,0219$). В слое См выявлено только падение числа иммунопозитивных нейронов: между группами Д0 и Д62 ($p = 0,0248$), Д0 и Взр ($p = 0,0016$), Д4 и Д62 ($p = 0,0109$), Д4 и Д123 ($p = 0,0194$), Д4 и Взр ($p = 0,0002$), Д10 и Д62 ($p = 0,0043$), Д10 и Д123 ($p = 0,0194$), Д10 и Взр ($p = 0,0002$) и

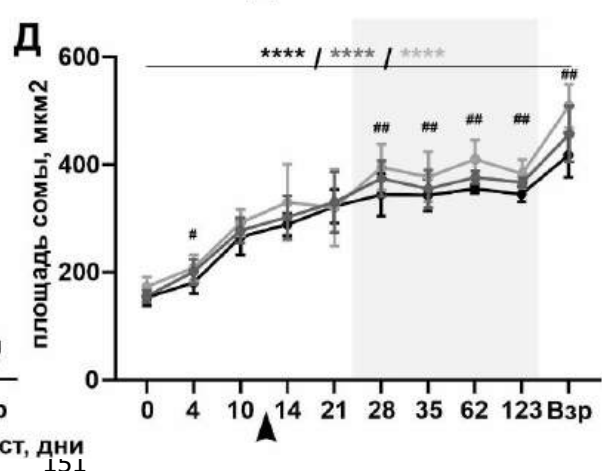
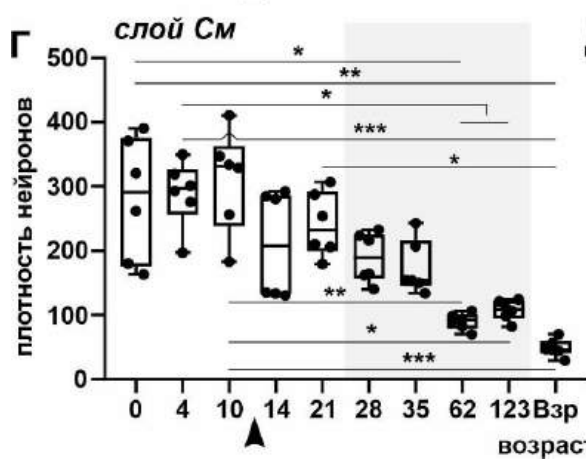
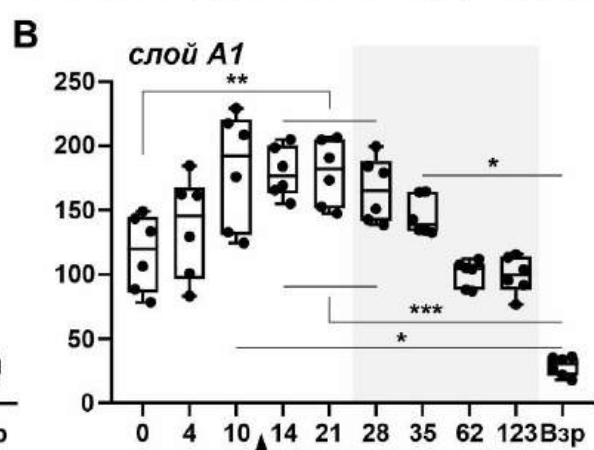
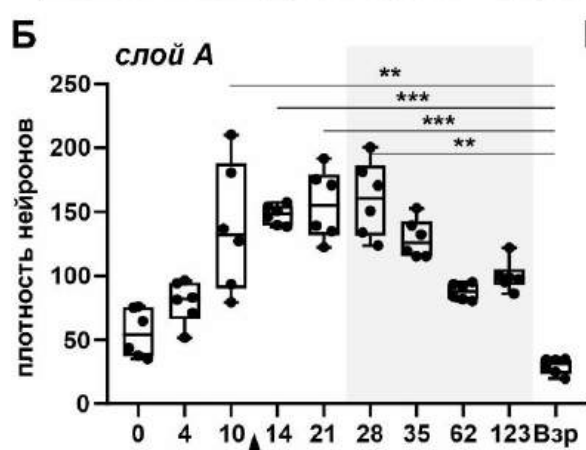
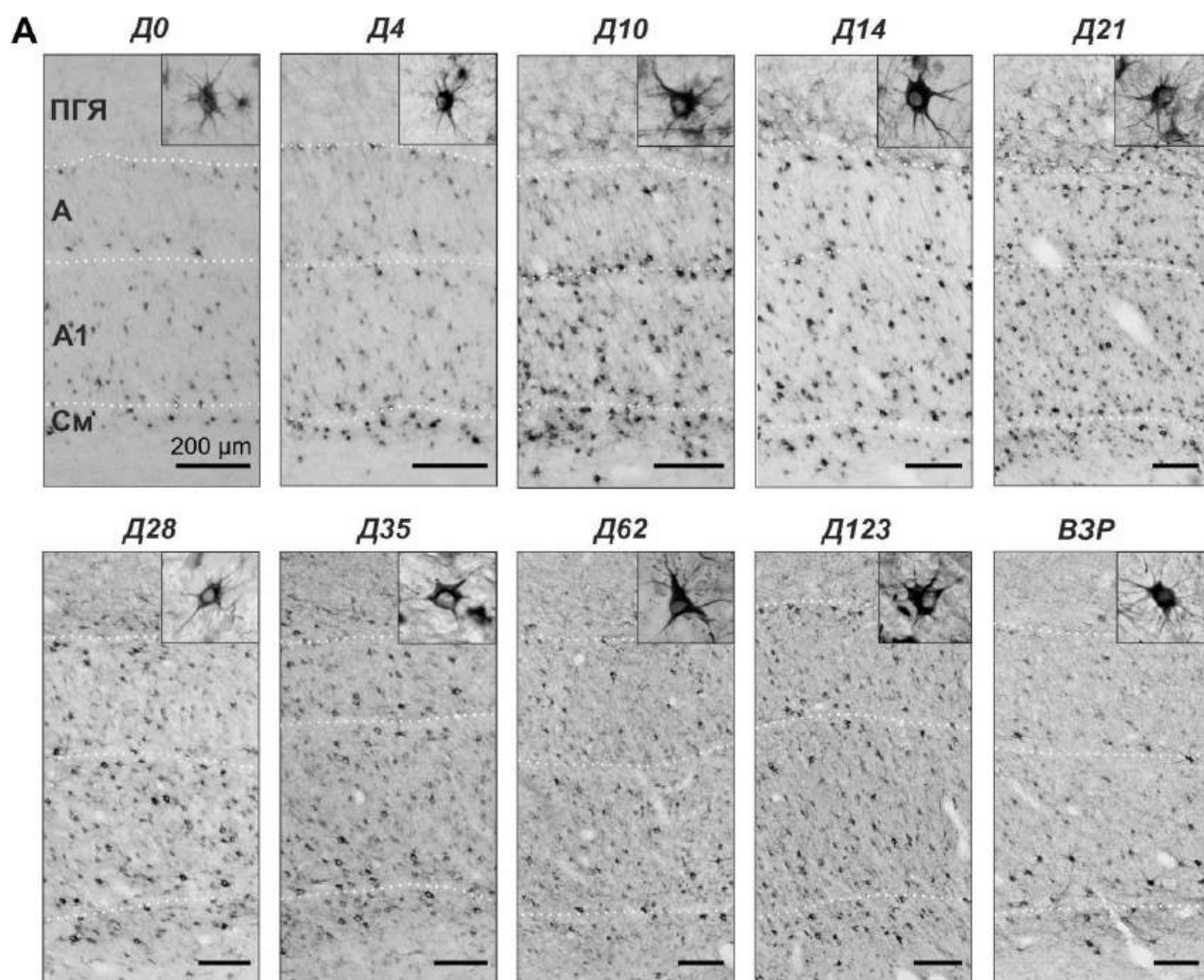


Рисунок 31. Распределение нейронов, иммунопозитивных к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов (мечение антителами SMI-32), в дорзальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) кошек в возрасте 0 дней (Д0), 4 дней (Д4), 10 дней (Д10), 14 дней (Д14), 21 дней (Д21), 28 дней (Д28), 35 дней (Д35), 62 дней (Д62), 123 дней (Д123) и взрослых (Взр) (А). Калибровочный маркер 200 мкм. Белыми пунктирными линиями маркированы границы между слоями НКТд и между НКТд и перигеникулярным ядром (ПГЯ). Б, В, Г – графики зависимости между плотностью распределения иммунопозитивных нейронов и возрастом, отдельно для разных слоёв НКТд: А (Б), А1 (В) и См (Г). Д – график зависимости между площадью сомы нейронов и возрастом отдельно для разных слоёв НКТд: А (чёрный), А1 (тёмно-серый) и См (светло-серый). * - сравнение между возрастными группами, # - сравнение между слоями А и См; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$. Чёрная стрелка – открытие глаз. Серый прямоугольник – границы критического периода. С изменениями по (Mikhalkin et al., 2021).

Д21 и Взр ($p = 0,0151$).

С учётом стратификации слоёв А и А1, выявленной при использовании антител NeuN, также оценивалось распределение SMI-32-иммунопозитивных нейронов по подслоям А и А1. Как видно на Рисунках 32 и 33, у новорождённых наибольшее число иммунопозитивных нейронов сосредоточено в нижней трети слоёв А и А1. Затем в слое А начинает формироваться U-образный градиент в числе иммунопозитивных нейронов, в то время как в слое А1 сохраняется дорзовентральный градиент в числе иммунопозитивных нейронов, с максимумом в нижней (вентральной) части слоя. U-образный градиент в числе иммунопозитивных нейронов в слое А сохраняется и у взрослых, в то время как дорзовентральный градиент в слое А1 исчезает с возрастом.

Достоверные отличия между подслоями в числе иммунопозитивных нейронов показаны: в слое А – для возрастов Д0 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 9,333$, $p = 0,0055$), Д4 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 10,00$, $p = 0,0008$), Д21-35 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 8,400$, $p = 0,0085$) и ВЗР (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 6,000$, $p = 0,0278$). В слое А1 – для возрастов Д0 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 9,333$, $p = 0,0055$), Д10-14 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 8,333$, $p = 0,0120$) и Д21-35 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 7,600$, $p = 0,0239$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия между числом иммунопозитивных нейронов выявлены: в слое А – между центральным и нижним подслоями – в возрастных группах Д0 ($p = 0,0117$), Д4 ($p = 0,0047$), между верхним и центральными подслоями – в возрастных группах Д21-35 ($p = 0,0133$) и ВЗР ($p = 0,0429$). В слое А1 – между верхним и нижним подслоями – в возрастных группах Д0 ($p = 0,0117$), Д10-14 ($p = 0,0117$) и Д21-35 ($p = 0,0342$) (Рисунки 32 и 33).

Таким образом, паттерн распределения SMI-32-иммунопозитивных нейронов внутри слоёв А и А1 зависит от возраста.

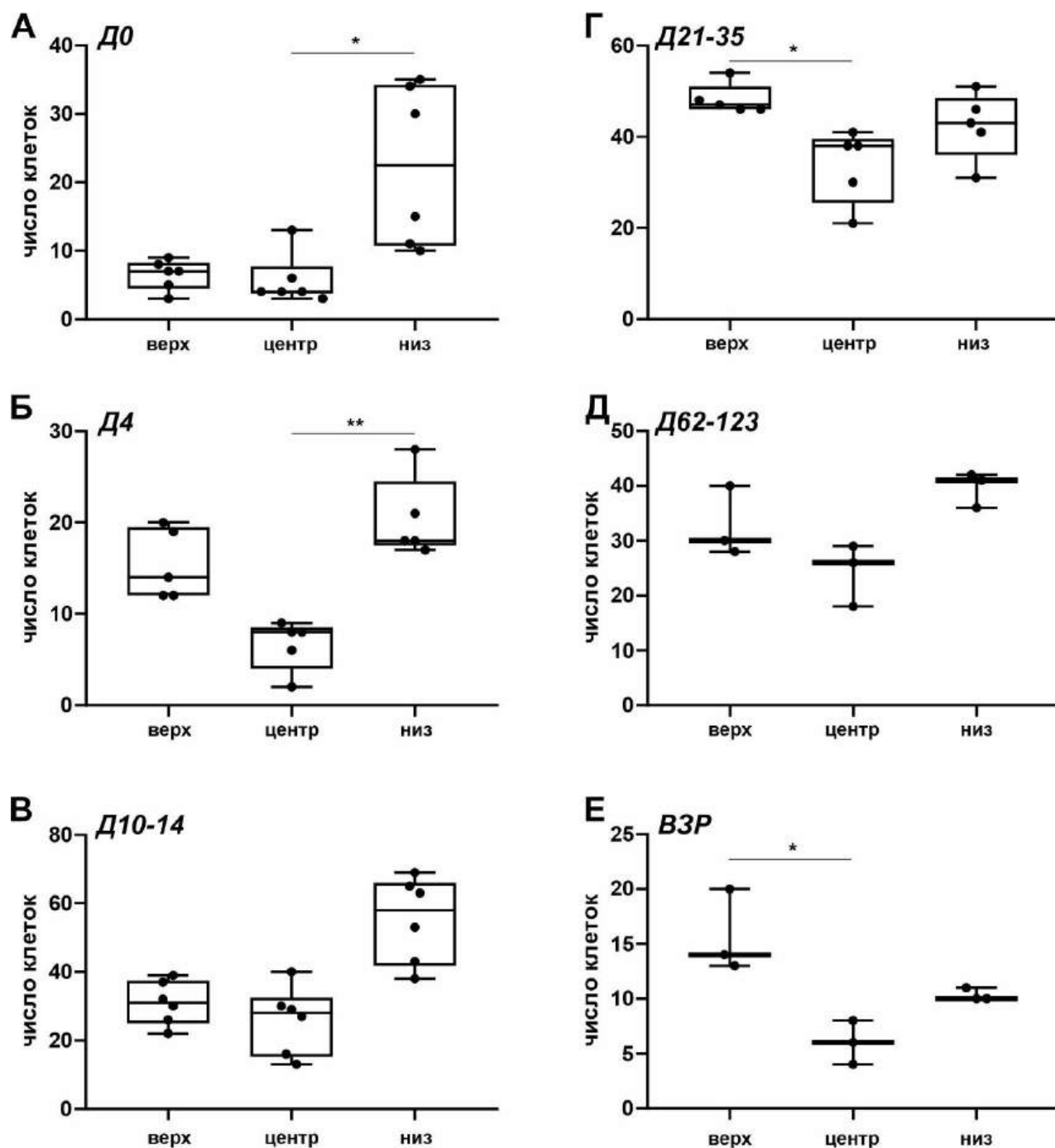


Рисунок 32. Распределение нейронов, иммунопозитивных к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов (мечение антителами SMI-32), в подслоях слоя А дорзального ядра наружного коленчатого тела кошек в возрасте 0 дней (Д0, А), 4 дней (Д4, Б), 10-14 дней (Д10-14, В), 21-35 дней (Д21-35, Г), 62-123 дней (Д62-123, Д) и взрослых (Взр, Е). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

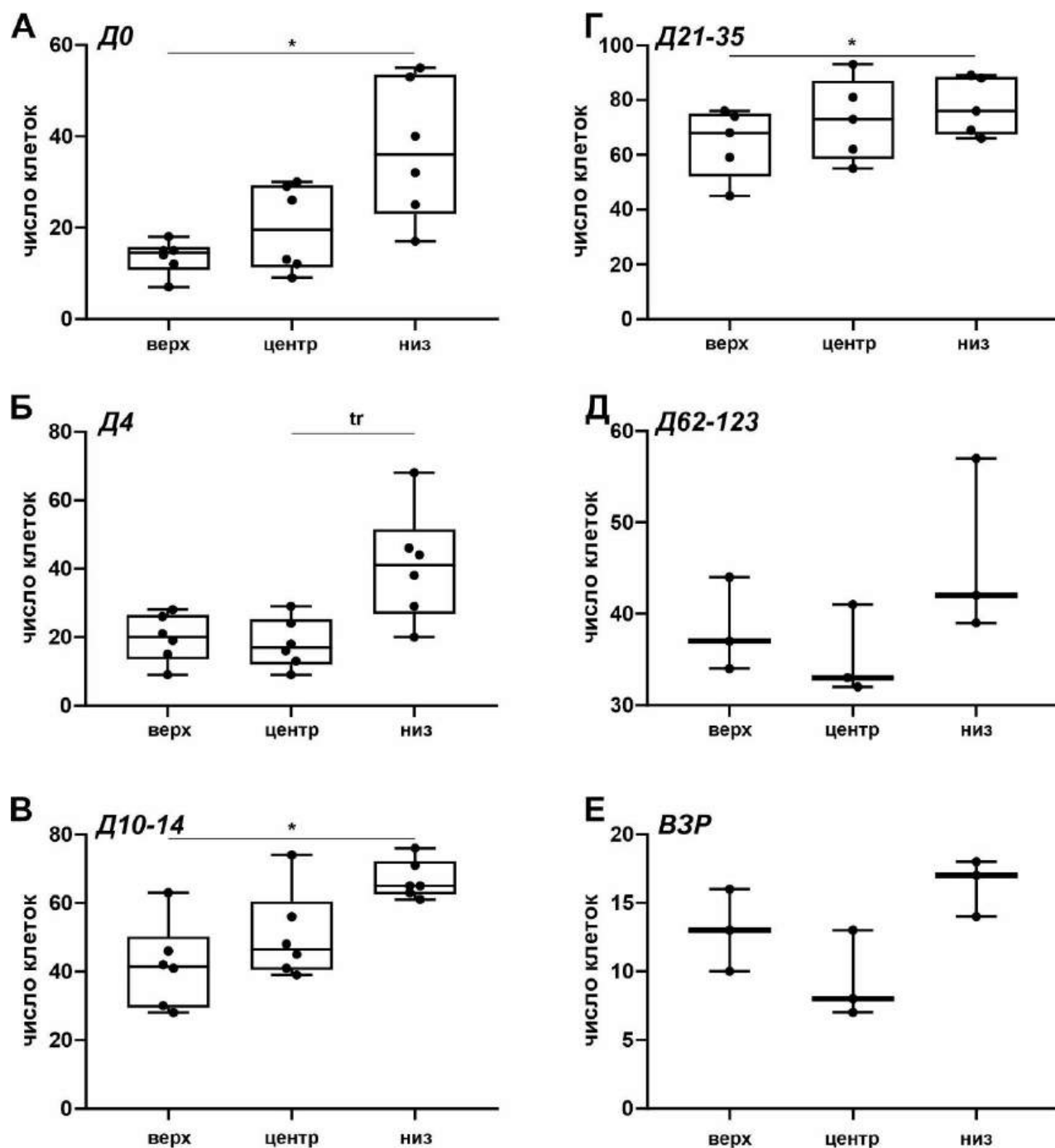


Рисунок 33. Распределение нейронов, иммунопозитивных к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов (мечение антителами SMI-32), в подслоях слоя A1 дорзального ядра наружного коленчатого тела кошек в возрасте 0 дней (D0, А), 4 дней (D4, Б), 10-14 дней (D10-14, В), 21-35 дней (D21-35, Г), 62-123 дней (D62-123, Д) и взрослых (Взр, Е). * $p < 0,05$, tr – тренд ($p = 0,0628$).

Сомы иммунопозитивных нейронов во всех слоях плавно нарастала с возрастом (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(9) = 47,76$, $p < 0,0001$, $\chi^2(9) = 47,85$, $p < 0,0001$ и $\chi^2(9) = 45,62$, $p < 0,0001$ – для слоёв А, А1 и См). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные изменения выявлены: в слое А – между группами Д0 и Д28 ($p = 0,0160$), Д0 и Д35 ($p = 0,0297$), Д0 и Д62 ($p = 0,0027$) и Д0 и Д123 ($p = 0,0155$), Д0 и Взр ($p < 0,0001$), Д4 и Д62 ($p = 0,0150$), Д4 и Взр ($p = 0,0002$) и Д10 и Взр ($p = 0,0150$). В слое А1 – между группами Д0 и Д28 ($p = 0,0071$), Д0 и Д62 ($p = 0,0033$), Д0 и Д123 ($p = 0,0160$), Д0 и Взр ($p < 0,0001$), Д4 и Д62 ($p = 0,0336$), Д4 и Взр ($p = 0,0002$) и Д10 и Взр ($p = 0,0090$). В слое См – между группами Д0 и Д28 ($p = 0,0226$), Д0 и Д62 ($p = 0,0032$), Д0 и Д123 ($p = 0,0493$), Д0 и Взр ($p < 0,0001$), Д4 и Д62 ($p = 0,0188$), Д4 и Взр ($p < 0,0001$) и Д10 и Взр ($p = 0,0182$) (Рисунок 31).

В пределах каждого возраста была сравнена площадь сомы SMI-32-иммунопозитивных нейронов, расположенных в разных слоях. Достоверная зависимость от возраста выявлена во всех группах животных в возрасте от Д28 и старше: Д28 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 12,00$, $p = 0,0001$), Д35 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 12,00$, $p = 0,0001$), Д62 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 10,33$, $p = 0,0017$), Д123 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 10,33$, $p = 0,0017$) и ВЗР (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 12,00$, $p = 0,0001$); среди групп животных младшего возраста исключением является группа Д4 (тест Фридмана: $\chi^2(2) = 9,333$, $p = 0,0055$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия показаны между слоями А и См: Д4 ($p = 0,0117$), Д28 ($p = 0,0016$), Д35 ($p = 0,0016$), Д62 ($p = 0,0045$), Д123 ($p = 0,0045$), ВЗР ($p = 0,0016$) (Рисунок 31). Таким образом, начиная с критического периода, происходит расхождение популяций SMI-32-иммунопозитивных нейронов разных слоёв по морфометрическим параметрам.

Перигеникулярное ядро

В ПГЯ взрослых хищных животных, согласно данным литературы, практически отсутствуют SMI-32-иммунопозитивные нейроны, что, к сожалению, привело к переносу этих данных на хищных в целом, вне зависимости от возраста (Bickford et al., 1998; Van Der Gucht et al., 2001).

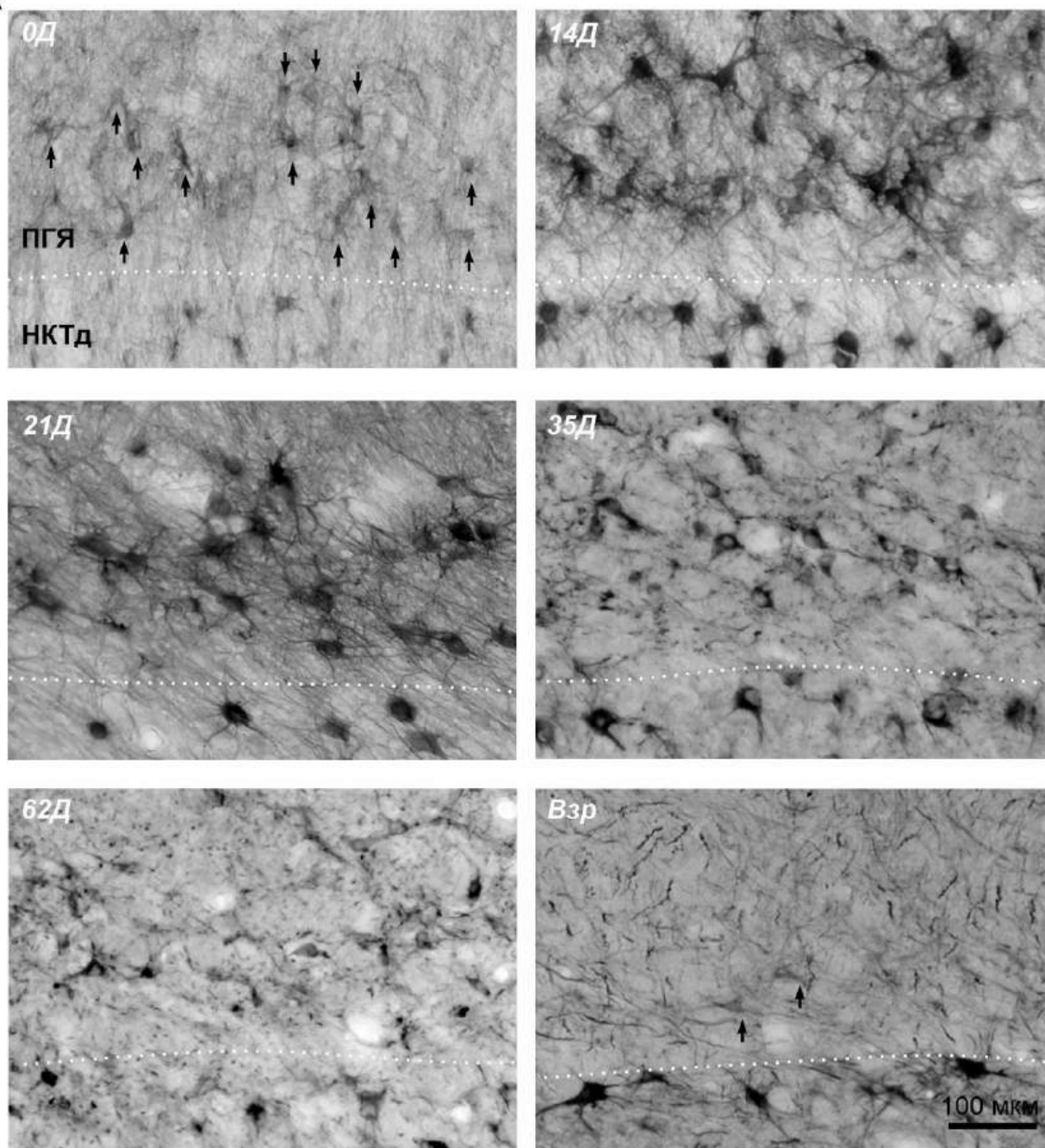
Однако данные по существованию транзиторных нейрональных популяций указывали на возможность существования временных популяций SMI-32-иммунопозитивных нейронов в ПГЯ.

SMI-32-иммунопозитивные нейроны были выявлены в пределах ПГЯ животных всех возрастов. При этом наибольшее их число наблюдалось у животных в возрасте 0-35 дней. Отличия в плотности распределения SMI-32-иммунопозитивных нейронов у животных разных возрастов были достоверными (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(5) = 22,92$, $p = 0,0003$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия выявлены между следующими возрастными группами: Д0-4 и ВЗР ($p = 0,0090$), Д10-14 и ВЗР ($p = 0,0095$) и Д21-28 и ВЗР ($p = 0,0134$) (Рисунок 34).

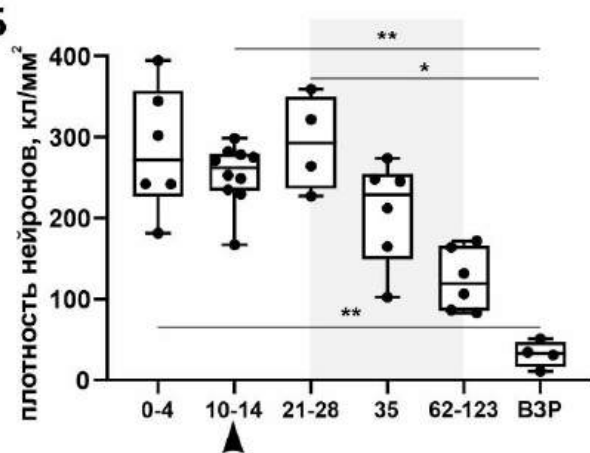
На Рисунке 34 отлично видно, что у животных в возрасте 14-21 дней иммунопозитивные нейроны имеют значительное число дендритов, ярко метящихся антителами SMI-32. Начиная с возраста Д35, иммуномечение становится менее выраженным, иммунопозитивные дендриты постепенно исчезают, и у животных в возрасте Д62 и старше паттерн распределения SMI-32-иммунопозитивных нейронов представлен отдельными нейронами без выраженных дендритов.

Площадь сомы SMI-32-иммунопозитивных нейронов ПГЯ нарастает с возрастом (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(5) = 19,96$, $p = 0,0013$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия показаны между группами Д0-4 и Д21-28 ($p = 0,0118$), Д0-4 и Д35 ($p = 0,0057$) и Д0-4 и ВЗР ($p = 0,0156$) (Рисунок 34).

А



Б



В

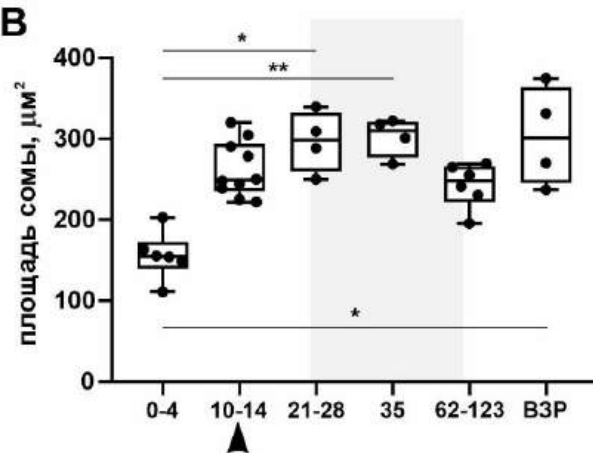


Рисунок 34. *Распределение нейронов, иммунопозитивных к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов (мечение антителами SMI-32), в перигеникулярном ядре (ПГЯ) кошек в возрасте 0 дней (Д0), 14 дней (Д14), 21 дней (Д21), 35 дней (Д35), 62 дней (Д62) и взрослых (Взр) (А). Стрелками обозначены плохо различимые нейроны у животных в возрасте Д0 и взрослых. Калибровочный маркер 100 мкм. Белыми пунктирными линиями маркированы границы между ПГЯ и дорзальным ядром наружного коленчатого тела (НКТд). Б – график зависимости между плотностью распределения иммунопозитивных нейронов и возрастом, В – график зависимости между площадью сомы нейронов и возрастом. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Чёрная стрелка – открытие глаз. Серый прямоугольник – границы критического периода. С изменениями по (Merkulyeva, Mikhalkin, 2024).*

Как итог, в пределах ПГЯ выявлена транзиторная популяция нейронов, иммунопозитивных к маркёру структурной пластичности SMI-32. Ожидаемым стал вопрос о природе данных нейронов. Для этого проведено исследование двойного иммуномечения: SMI-32 и парвальбумина, поскольку парвальбумин, согласно данным литературы, синтезируют почти все нейроны ПГЯ (Mitrofanis, 1994; Sanchez-Vives et al., 1996; FitzGibbon, 2002).

Двойное иммуномечение исследовано у животных, популяция SMI-32-иммунопозитивных нейронов, у которых наиболее ярко выражена: Д0-4, Д10-14 и Д21-28, а также у взрослых. Во-первых, как можно видеть на Рисунке 35, большинство нейронов, иммунопозитивных к SMI-32, также являются иммунопозитивными парвальбумину. Однако двойное иммуномечение может быть высчитано относительно обеих типов меток. В соответствие с этим, большинство нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину, также являются иммунопозитивными к SMI-32 ($95 \pm 4\%$, $97 \pm 2\%$, $97 \pm 2\%$ и $91 \pm 3\%$ – у животных в возрасте Д0-4, Д10-14, Д21-28 и взрослых, соответственно). Число нейронов, имеющих двойное иммуномечение, достоверно зависит от возраста (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 14,28$, $p < 0,0001$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия показаны между группами Д10-14 и ВЗР ($p = 0,0169$) и Д21-28 и ВЗР ($p = 0,0101$).

При этом нейроны, иммунопозитивные к SMI-32, составляют лишь часть от популяции парвальбумин-иммунопозитивных нейронов ($38 \pm 10\%$, $68 \pm 6\%$, $71 \pm 6\%$ и $25 \pm 7\%$ – у животных в возрасте Д0-4, Д10-14, Д21-28 и взрослых, соответственно). Достоверной зависимости число нейронов, имеющих двойное иммуномечение, от возраста не выявлено (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 5,995$, $p = 0,1119$).

Таким образом, в промежутке между открытием глаз и началом критического периода определённая популяция нейронов ПГЯ синтезирует нефосфорилированные домены тяжёлых нейрофиламентов, являясь при этом лишь частью общей популяции перигеникулятных нейронов.

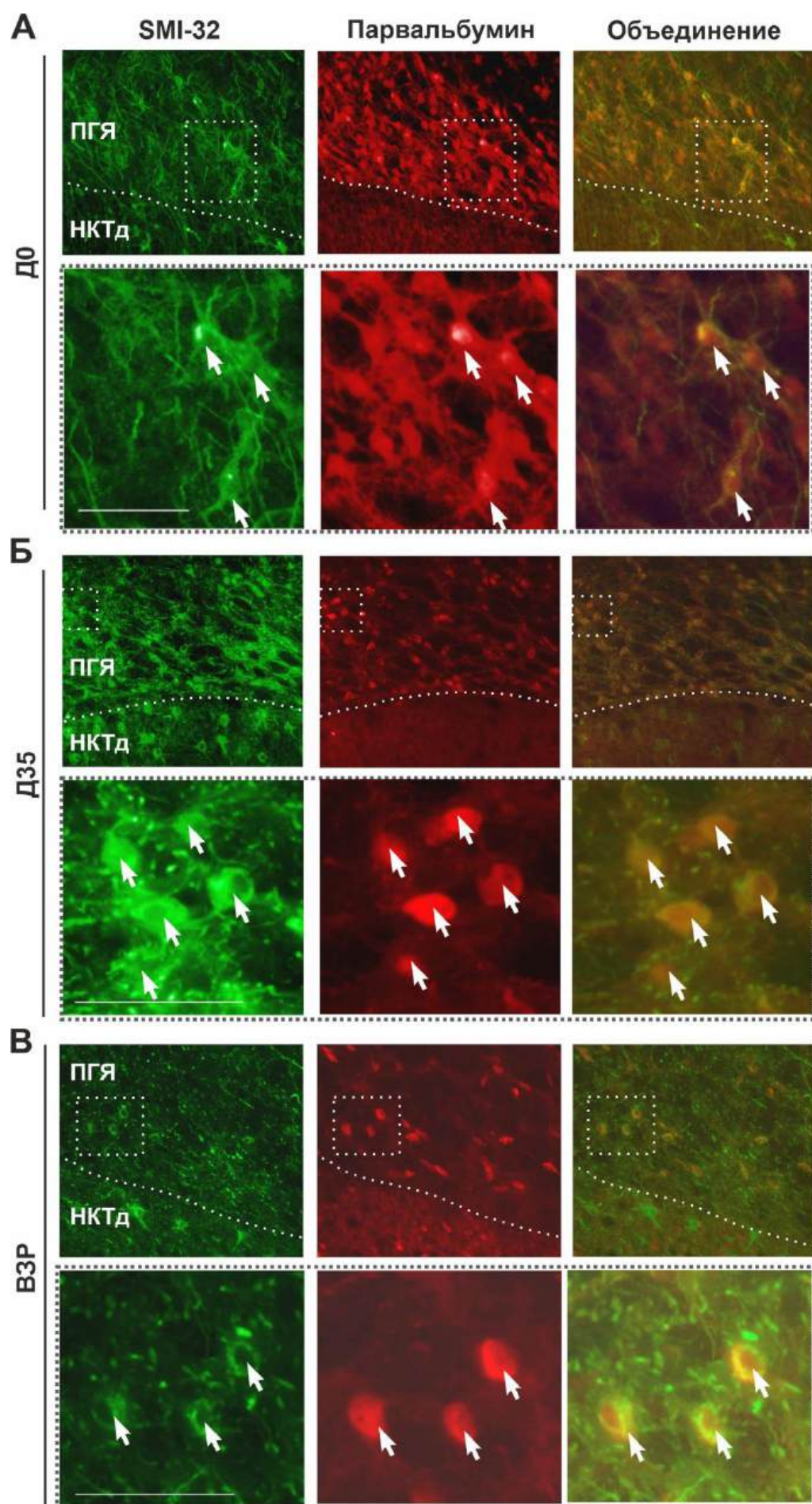


Рисунок 35. Распределение нейронов, одновременно иммунопозитивных к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов (мечение антителами SMI-32) и парвальбумину, в перигеникулярном ядре (ПГЯ) кошек в возрасте 0 дней (Д0, А), 35 дней (Д35, Б) и взрослых (ВЗР, В). На увеличенных вставках стрелками обозначены примеры нейронов, имеющих двойное иммуномечение. Белыми пунктирными линиями маркированы границы между ПГЯ и дорзальным ядром наружного коленчатого тела (НКТд). С изменениями по (Merkulyeva, Mikhalkin, 2024).

4.4. Кальретинин – маркёр интернейронов и релейных нейронов *W* типа

Кальретинин, как и парвальбумин, относится к семейству Ca^{2+} -связывающих белков (Rogers, 1987; Soares et al., 2001). Кальретинин является буфером и сенсором Ca^{2+} и модулирует возбудимость клетки (Camp, Wijesinghe, 2009; Schwaller, 2009). Информации о том, какие именно нейроны НКТд синтезируют кальретинин у хищных неизвестно. При этом у приматов, кальретинин синтезируется в нейронах кониоцеллюлярных слоёв НКТд (Yan et al., 1996; Soares et al., 2001), то есть относится к элементам Конио зрительного проводящего канала. В настоящей работе исследовалось распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину, в НКТд и ПГЯ.

Наружное коленчатое тело

В НКТд, вне зависимости от возраста, кальретинин-иммунопозитивные нейроны обнаружены во всех слоях: А, А1, См и Сп (Рисунок 36). При этом у большинства животных в слоях Сп были также выявлены интенсивно окрашенные иммунопозитивные волокна (Рисунок 36).

У молодых животных (Д0-Д35) кальретинин-иммунопозитивные нейроны не являются однородной популяцией, поскольку обладают разным размером (на Рисунках 36 и 37 видны примеры иммунопозитивных нейронов в разных слоях).

Площадь сомы кальретинин-иммунопозитивных нейронов достоверно зависит как от слоя НКТд – у животных в возрасте Д0-Д4 (тест Фридмана: $\chi^2(3) = 12,84$, $p = 0,0003$) и Д10-Д14 (тест Фридмана: $\chi^2(3) = 13,00$, $p = 0,0009$), так и от возраста – у животных всех групп (слой А: тест Фридмана: $\chi^2(4) = 18,13$, $p = 0,0012$; слой А1: тест Фридмана: $\chi^2(4) = 18,39$, $p = 0,0010$; слой См: тест Фридмана: $\chi^2(4) = 16,52$, $p = 0,0024$; слой Сп: тест Фридмана: $\chi^2(4) = 13,92$, $p = 0,0076$). В соответствии с поправкой на множественные сравнения, у животных в возрасте Д0-Д4 достоверные отличия показаны между слоями А и Сп ($p = 0,0036$), у животных в возрасте Д10-Д14 – между слоями А1 и Сп ($p = 0,0105$). Достоверные отличия между возрастными группами показаны для

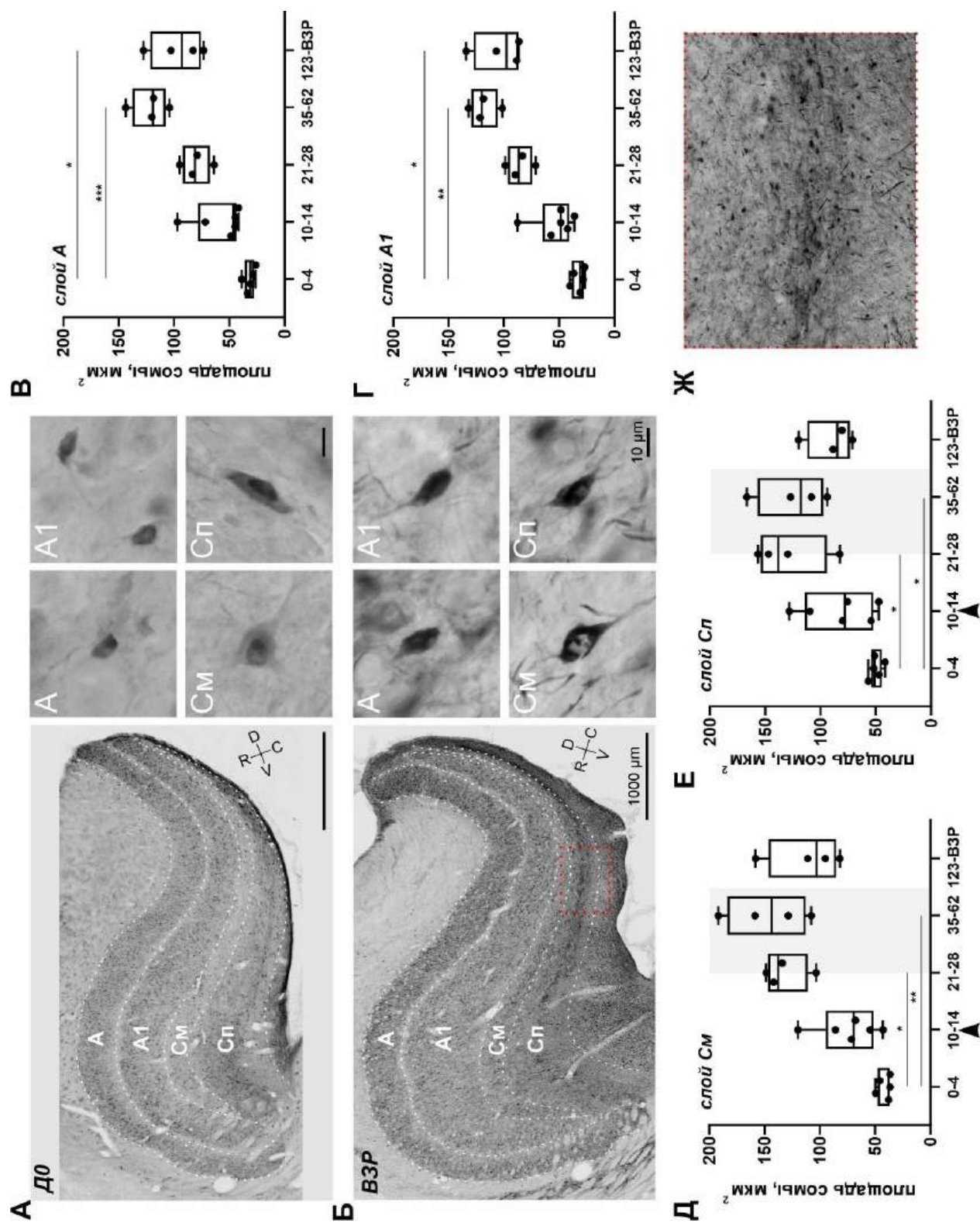


Рисунок 36. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину, в дорзальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) кошек в возрасте 0 дней (Д0, А) и взрослых (Взр, Б). Калибровочный маркер 1000 $\mu\text{м}$. Белыми пунктирными линиями маркированы границы между перигеникулярным ядром (ПГЯ). На вставках справа – увеличенные нейроны. В-Е – графики зависимости между площадью сомы иммунопозитивных нейронов и возрастом. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Чёрная стрелка – открытие глаз. Серый прямоугольник – границы критического периода. Ж – пример увеличенного фрагмента изображения Б (маркированного красным пунктирным прямоугольником), содержащего иммунопозитивные волокна в слоях Сп. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2026).

всех слоёв: слоя А (Д0-4 vs Д35-Д62, $p = 0,0010$, Д0-4 vs Д123-ВЗР, $p = 0,0301$), слоя А1 (Д0-Д4 vs Д35-Д62, $p = 0,0021$, Д0-Д4 vs Д123-ВЗР, $p = 0,0194$), слоя См (Д0-Д4 vs Д21-Д28, $p = 0,0194$, Д0-Д4 vs Д35-Д62, $p = 0,0061$), слоя Сп (Д0-Д4 vs Д21-Д28, $p = 0,0119$, Д0-Д4 vs Д35-Д62, $p = 0,0301$). Таким образом, у животных в возрасте 0-14 дней, кальретинин-иммунопозитивные нейроны слоя Сп являются достоверно крупнее таковых в слоях А и А1 (Таблица 9).

Таблица 9. Значения площади сомы кальретинин-иммунопозитивных нейронов дорзального ядра наружного коленчатого тела (μm^2). Д – постнатальный день. ВЗР – взрослое животное.

	<i>слой А</i>	<i>слой А1</i>	<i>слой См</i>	<i>слой Сп</i>
<i>Д0-Д4</i>	$31,9 \pm 4,8$	$32,9 \pm 5,8$	$41,4 \pm 6,0$	$49,9 \pm 5,7$ vs А **
<i>Д10-Д14</i>	$58,2 \pm 22,0$	$53,6 \pm 18,2$	$73,8 \pm 27,0$	$82,7 \pm 31,4$ vs А1 *
<i>Д21-Д28</i>	$80,4 \pm 12,9$	$85,9 \pm 11,6$	$132,1 \pm 19,9$	$129,1 \pm 32,9$ ns
<i>Д35-Д62</i>	$121,6 \pm 16,4$	$118,5 \pm 12,7$	$146,9 \pm 36,6$	$124,1 \pm 31,5$ ns
<i>Д123-ВЗР</i>	$96,7 \pm 24,0$	$104,1 \pm 22,1$	$111,6 \pm 33,2$	$90,2 \pm 21,1$ ns

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; ns – нет достоверных отличий.

Для более точной оценки выявленных отличий в размере кальретинин-иммунопозитивных нейронов, локализованных в разных слоях, также оценивали гистограммы частотного распределения значений площади сомы. Репрезентативные примеры представлены на Рисунке 37. У животных в возрасте Д0-Д4, в слоях Сп частотное распределение площади сомы нейронов является широким ($20-110 \mu\text{m}^2$), что контрастирует с узким распределением в А-слоях ($20-60 \mu\text{m}^2$) и слое См ($20-90 \mu\text{m}^2$) (Рисунок 37). У животных в

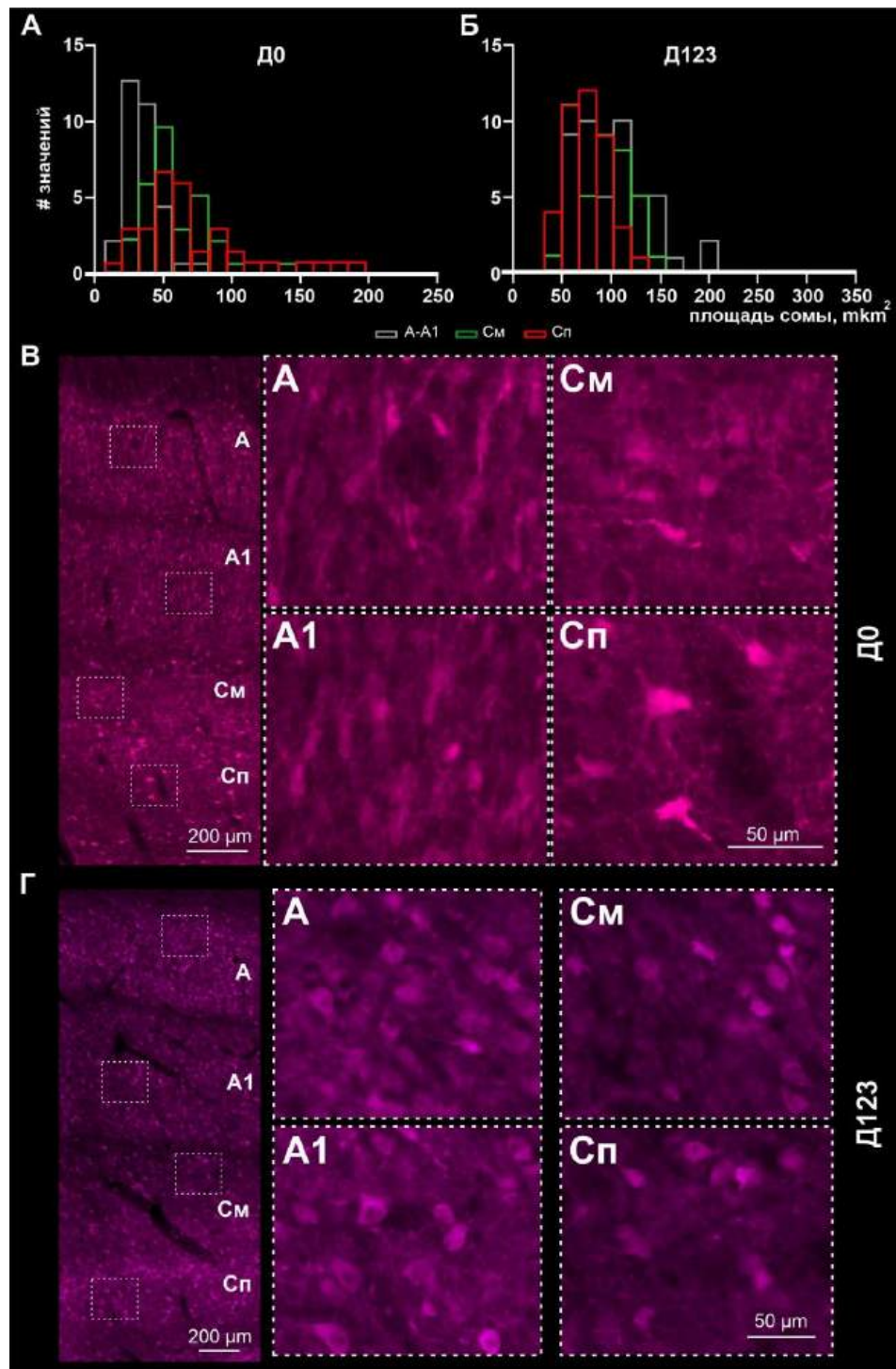


Рисунок 37. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину, в дорзальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) кошек в возрасте 0 дней (Д0, В) и 123 дней (Д123, Г). Вставки справа – увеличенные изображения иммуномеченых нейронов из участков, маркированных белыми пунктирными прямоугольниками. Калибровочный маркер 200 μm и 50 μm . А и Б – гистограммы распределения площади сомы иммунопозитивных нейронов у животного Д0 (А) и Д123 (Б). С изменениями по (Merkulyeva et al., 2026).

возрасте Д10-Д14, распределение площади сомы нейронов остаётся широким ($30-240 \mu\text{m}^2$), в то время как распределения в А-слоях и слое См остаются узкими ($30-135 \mu\text{m}^2$ и $30-135 \mu\text{m}^2$). Сходная картина наблюдается у животных в возрасте Д21-Д28 ($45-285 \mu\text{m}^2$ – в слое Сп, $45-165 \mu\text{m}^2$ – в А-слоях и $45-240 \mu\text{m}^2$ – в слое См). Далее картина меняется: у животных в возрасте Д35-Д62 частотное распределение площади сомы нейронов слоя Сп становится сходным с таковым в слое См ($45-270 \mu\text{m}^2$ vs $45-270 \mu\text{m}^2$) и является лишь немногим шире такового в А-слоях ($45-225 \mu\text{m}^2$). Наконец, у животных старше 123 дней, частотное распределение площади сомы слоя Сп ($45-180 \mu\text{m}^2$) становится таким же узким, как и для А-слоёв ($45-225 \mu\text{m}^2$) и слоя См ($45-210 \mu\text{m}^2$). Для количественной оценки частотных распределений, высчитывалась выраженность правой части гистограмм распределения, содержащей значения для крупных нейронов, как остаток после вычитания 3-х стандартных отклонений из среднего. Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10. Значения остатков (residuals) от процентной частотной гистограммы распределения площади сомы кальретинин-иммунопозитивных нейронов дорзального ядра наружного коленчатого тела. Д – постнатальный день. ВЗР – взрослое животное.

	<i>слой А</i>	<i>слой А1</i>	<i>слой См</i>	<i>слой Сп</i>
<i>Д0-Д4</i>	$1,50 \pm 2,24$	$1,00 \pm 1,39$	$16,50 \pm 9,45$	$25,50 \pm 5,70$ vs А * vs А1 *
<i>Д10-Д14</i>	$1,25 \pm 1,39$	$1,25 \pm 2,09$	$8,47 \pm 7,79$	$18,15 \pm 19,41$ vs А1 *
<i>Д21-Д28</i>	$0,00 \pm 0,00$	$0,83 \pm 1,67$	$21,25 \pm 14,36$	$20,32 \pm 18,56$ vs А tr
<i>Д35-Д62</i>	$0,63 \pm 1,25$	$0,00 \pm 0,00$	$8,21 \pm 8,39$	$1,46 \pm 1,72$ ns
<i>Д123-ВЗР</i>	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$9,17 \pm 18,33$	$0,83 \pm 1,17$ ns

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; ns – нет достоверных отличий, tr – тренд ($p = 0,0557$).

У животных в возрасте 0-28 дней остаток для слоя Сп имеют достоверно большие значения, чем для А-слоёв (Д0-Д4: тест Фридмана: $\chi^2(3) = 14,36$, $p < 0,0001$, Д10-Д14: тест Фридмана: $\chi^2(3) = 10,42$, $p = 0,0076$, Д21-Д28: тест Фридмана: $\chi^2(3) = 10,78$, $p = 0,0029$). В соответствии с поправкой на множественные сравнения, достоверными являются следующие отличия: для группы Д0-Д4 – между слоями Сп и А ($p = 0,0132$), Сп и А1 ($p = 0,0132$), для группы Д10-Д14 – между слоями Сп и А1 ($p = 0,0311$). Для группы Д21-Д28 достоверных отличий не выявлено. У животных в возрасте 35 дней и старше, достоверной зависимости величины остатка от слоя не выявлено (Д35-Д62: тест Фридмана: $\chi^2(3) = 6,00$, $p = 0,1111$, Д123-ВЗР: тест Фридмана: $\chi^2(3) = 3,00$, $p > 0,9999$).

Поскольку слой Сп содержал необычные нейроны, имеющие крупную сому, необходимо было определить их природу. Для этого проведено двойное иммуномечение с декарбоксилазой глутаминовой кислоты (*glutamic acid decarboxylase*, GAD) – фермента для синтеза ГАМК (LeVay, Ferster, 1979; Montera, Zempel, 1985). Ранее было показано, что визуализировать популяцию GAD-синтезирующих нейронов невозможно у кошек младше постнатальных 2-х недель (Shotwell et al., 1986) или даже младше 5 недель (Carden et al., 2000). В последнем случае было отмечено, что до возраста 5 недель целевое иммуномечение маскируется нейропилем. Однако основной интерес касался именно животных младше этого возраста. Было проведено пилотное исследование GAD-иммуномечения в НКТд кошек в возрасте от 0 до 28 дней; результаты, как и следовало ожидать, отрицательные. Отмечу также, что в работе (Berardi & Morrone, 1984) было показано, что базирующаяся на ГАМК тормозная система таламуса кошки является незрелой до 7-ой постнатальной недели. В соответствие с этим, было проведено исследование двойного иммуномечения только у животных в возрасте 90 дней.

На срезах НКТд этих животных отчётливо визуализировались оба типа нейронов: иммунопозитивных как к кальретинину, так и к GAD67 (Рисунок 38).

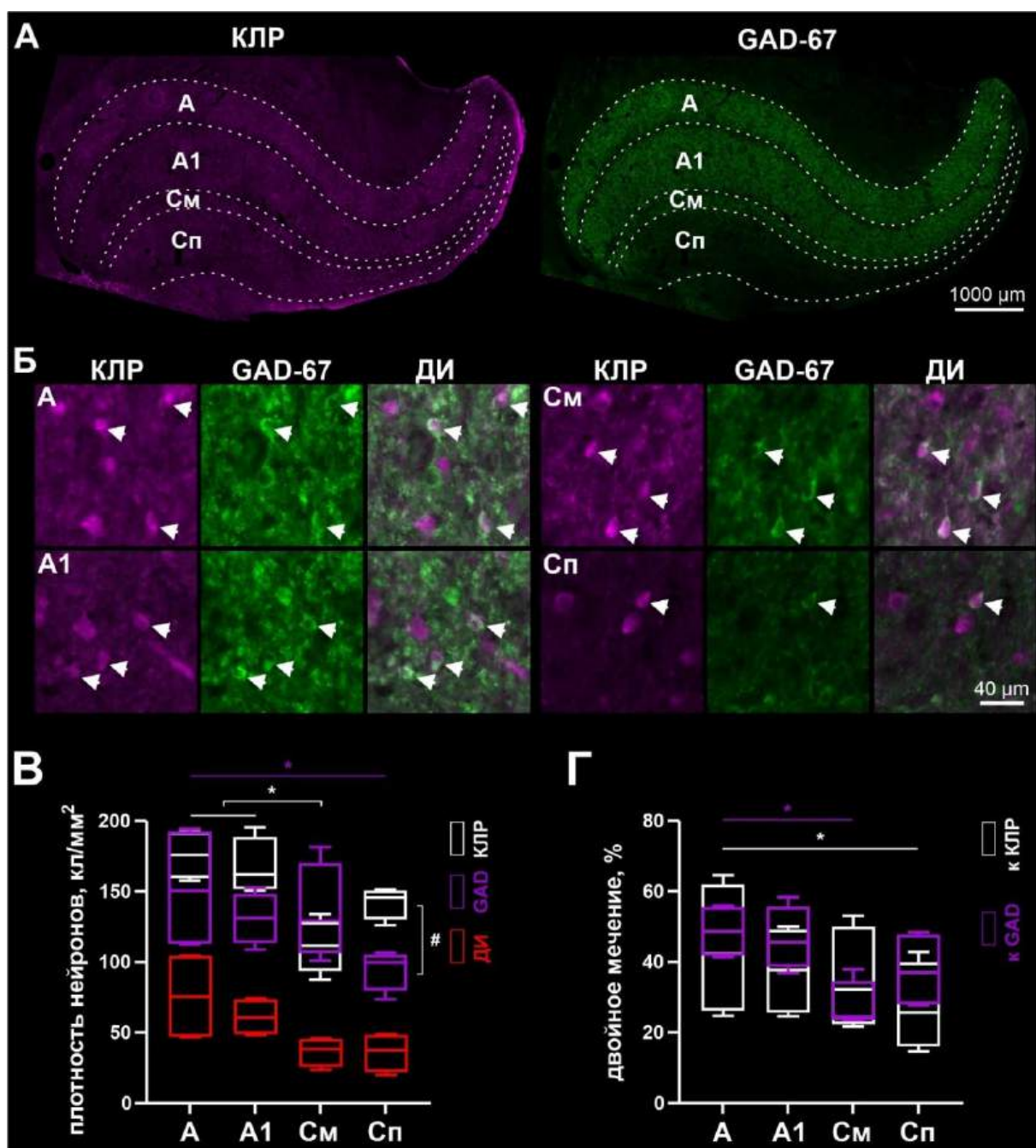


Рисунок 38. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину (КЛР) и GAD-67, а также двойное иммуномечение (ДИ) в дорзальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) кошек в возрасте 90 дней. Вставки на Б – увеличенные изображения иммуномеченых нейронов. Калибровочный маркер 1000 μm и 40 μm . В – график зависимости плотности распределения иммуномеченых нейронов от слоя. Г – график зависимости процентного двойного иммуномечения от слоя. * $p < 0,05$ – отличия между слоями. # $p < 0,05$ – отличия между типами иммуномечения. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2026).

Плотность распределения кальретицин-иммунопозитивных нейронов у животных в возрасте 90 дней в слоях А, А1, См и Сп представлена в Таблице 11. Плотность распределения зависела от слоя НКТд (тест Фридмана: $\chi^2(3) = 10,80$, $p = 0,0016$) и была достоверно ниже в слое См, по сравнению со слоями А и А1 ($p = 0,0370$ и $p = 0,0370$) (Рисунок 38). Плотность распределения GAD-67-иммунопозитивных нейронов в слоях А, А1, См и Сп также представлена в Таблице 10; она также зависела от слоя (тест Фридмана: $\chi^2(3) = 8,100$, $p = 0,0329$): была достоверно ниже в слое Сп, по сравнению со слоем А ($p = 0,0370$) (Рисунок 38).

Таблица 11. Значения плотности распределения кальретицин-иммунопозитивных, GAD67- иммунопозитивных и нейронов, имеющих двойное иммуномечение, в дорзальном ядре наружного коленчатого тела кошек в возрасте 90 дней.

<i>слой А</i>	<i>слой А1</i>	<i>слой См</i>	<i>слой Сп</i>
<i>Кальретицин-иммуномечение</i>			
157–193 кл/мм ²	150–195 кл/мм ²	87–133 кл/мм ²	125–151 кл/мм ²
<i>GAD67-иммуномечение</i>			
112–194 кл/мм ²	109–152 кл/мм ²	101–181 кл/мм ²	73–106 кл/мм ²
<i>Двойное иммуномечение</i>			
47–105 кл/мм ²	49–75 кл/мм ²	24–46 кл/мм ²	20–49 кл/мм ²

Среднее отношение между плотностью распределения нейронов, иммунопозитивных к кальретину и GAD67, составило $1,23 \pm 0,36$, $1,33 \pm 0,34$, $0,85 \pm 0,22$ и $1,55 \pm 0,37$, для слоёв А А1, См и Сп, соответственно. Это отношение достоверно зависело от слоя (тест Фридмана: $\chi^2(3) = 9,300$, $p = 0,0115$) и было достоверно выше для слоя Сп, по сравнению со слоем См ($p = 0,0155$). Отмечу, что плотность распределения кальретицин-иммунопозитивных нейронов в слое Сп было значительно выше, чем

плотность распределения GAD67-иммунопозитивных нейронов (тест Манна-Уитни: $U = 0$, $p = 0,0286$). Таким образом, в слое Сп большее число нейронов синтезирует кальретинин, а не GAD67.

Плотность распределения нейронов, имеющих двойное иммуномечение, в слоях А, А1, См и Сп представлена в Таблице 11. Двойное иммуномечение было высчитано как процентное отношение числа нейронов, имеющих двойное иммуномечение, к общему числу нейронов, иммунопозитивных к кальретинину или GAD67. Это отношение составило 25%–65% – в слое А, 25%–50%, – в слое А1, 22%–53% – в слое См и 15%–43% – в слое Сп, в первом случае, и 41%–56% – в слое А, 37%–58% – в слое А1, 24%–38% – в слое См и 28%–48% – в слое Сп, во втором случае. Данные отношения зависели от слоя НКТд (тест Фридмана: $\chi^2(3) = 11,10$, $p = 0,0009$ и $\chi^2(3) = 9,300$, $p = 0,0115$). Достоверные отличия показаны между слоями А и Сп ($p = 0,0061$) и слоями А и См ($p = 0,0370$), соответственно (Рисунок 38).

Таким образом, у животных в возрасте 90 дней менее половины нейронов слоёв НКТд имели двойное иммуномечение к кальретинину и GAD67.

Перигеникулярное ядро

Кальретинин-иммунопозитивные нейроны ПГЯ, в отличие от парвальбумин-позитивных нейронов, характеризовались полиморфной сомой: от треугольной – до многоугольной, а также имели несколько длинных иммунопозитивных дендритов. Численность данных нейронов зависела от возраста (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 18,28$, $p = 0,0004$). Достоверные отличия в численности выявлены между группами Д0 и Д35 ($p = 0,0029$) и Д0 и ВЗР ($p = 0,0024$). Наличие данных нейронов у животных в возрасте 0-28 дней и их почти полное отсутствие у животных старшего возраста – яркий факт, сразу бросающийся в глаза, даже при просмотре изображений срезов (Рисунок 39). Значения плотности распределения кальретинин-иммунопозитивных нейронов представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Значения плотности распределения кальретинин-иммунопозитивных нейронов в перигеникулярном ядре кошек разных возрастов. Д – постнатальный день. ВЗР – взрослые животные.

Возраст	Клеточная плотность
Д0	173 ± 45 кл/мм ²
Д4	189 ± 58 кл/мм ²
Д10	166 ± 11 кл/мм ²
Д14	85 ± 35 кл/мм ²
Д21	52 ± 37 кл/мм ²
Д28	30 ± 0,7 кл/мм ²
Д35	19 ± 17 кл/мм ²
Д62	13 ± 0,1 кл/мм ²
Д123	16 ± 28 кл/мм ²
ВЗР	6 ± 2 кл/мм ²

Поскольку кальретинин-иммунопозитивные нейроны по морфологии сильно отличались от основной нейрональной популяции ПГЯ, было проведено двойное иммуномечение на кальретинин и GAD67, на срезах головного мозга животных в возрасте максимальной выраженности иммуномечения к кальретинину: Д0 и Д14, и, для сравнения, в возрасте Д35.

Для начала было сопоставлено общее число нейронов, иммунопозитивных к кальретинину и GAD67. Как видно на Рисунке 39, первых было в несколько раз меньше, чем вторых. Эти отличия достоверны на высоком уровне значимости (тест Манна-Уитни: $U = 0$, $p < 0,0001$ и $U = 0$, $p = 0,0002$, $U = 0$, $p = 0,0022$ – для Д0, Д14 и Д35). Лишь незначительная часть популяции кальретинин-иммунопозитивных нейронов ко-экспрессировала GAD67 (0-5 клеток – в группах Д0 и Д14, и 1-28 клеток – в группе Д35).

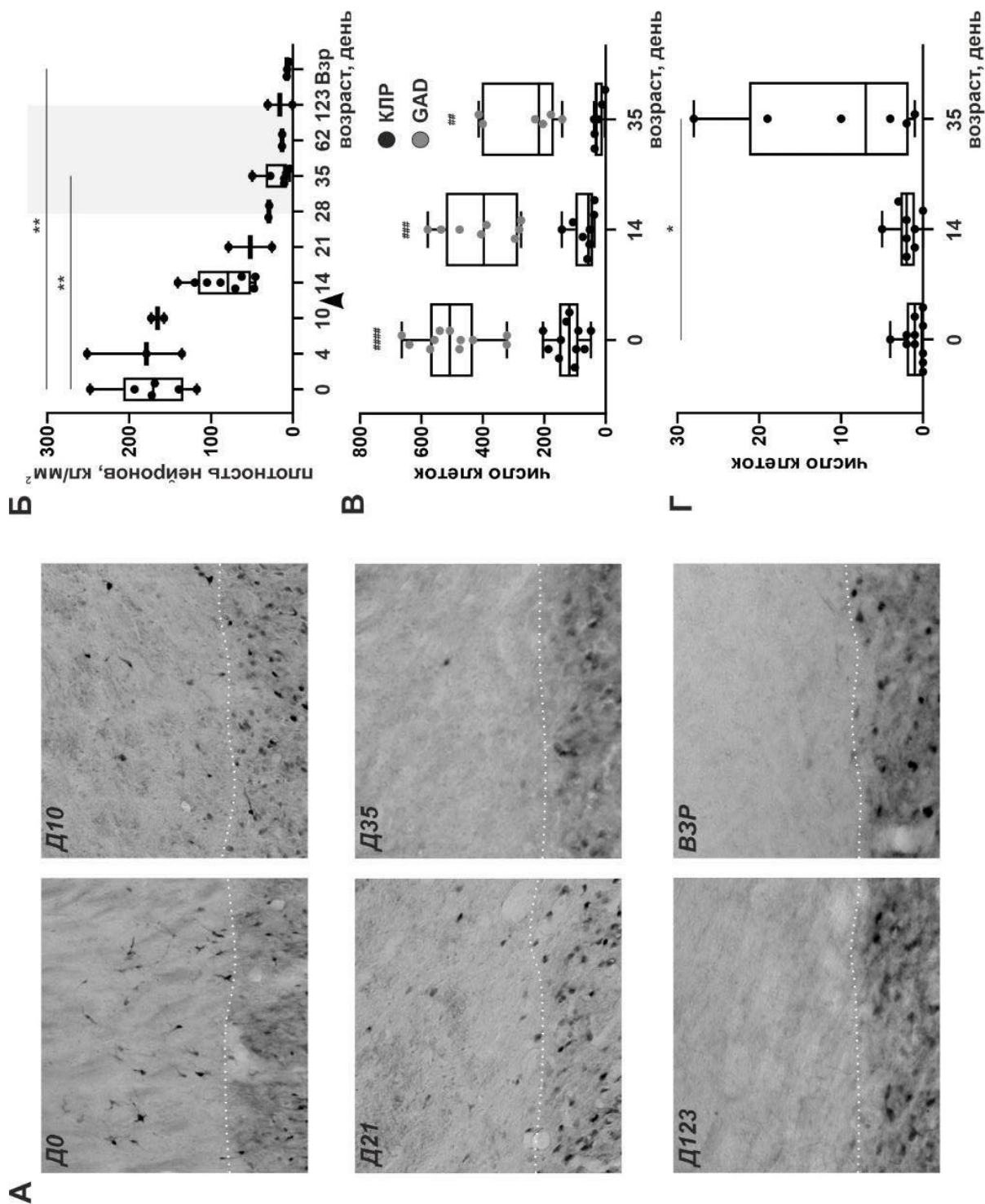


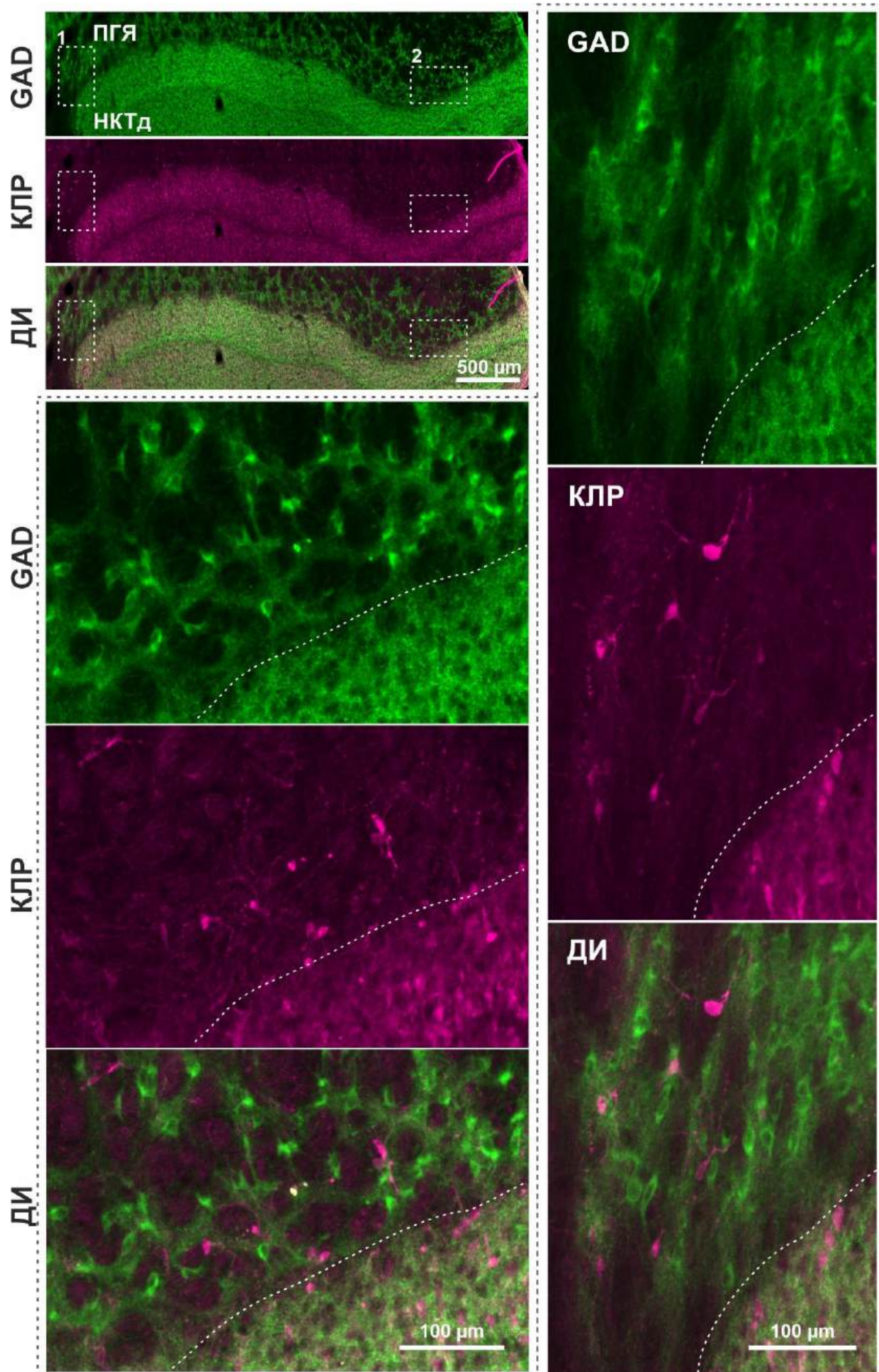
Рисунок 39. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину, в перигеникулярном ядре (ПГЯ) кошек в возрасте 0 дней (D0), 10 дней (D10), 21 дней (D21), 35 дней (D35), 123 дней (D123) и взрослых (Взр). Белыми пунктирными линиями маркированы границы между ПГЯ и дорзальным ядром наружного коленчатого тела. Чёрная стрелка – открытие глаз. Серый прямоугольник – границы критического периода. Б – график зависимости между плотностью распределения кальретинин-иммунопозитивных нейронов

и возрастом. В – график зависимости между числом нейронов, иммунопозитивных к кальретинину (КЛР) и GAD, и возрастом. Г – график зависимости между числом нейронов, иммунопозитивных к кальретинину (КЛР), GAD и нейронов, имеющих двойное иммуномечение, и возрастом. * - отличия между возрастными группами. # - отличия между метками. ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$.

При этом с возрастом происходило достоверное нарастание числа таких нейронов (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(2) = 8,714$, $p = 0,0128$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия получены при сравнении групп Д0 и Д35 ($p = 0,0102$).

Само двойное иммуномечения представлено на Рисунке 40. Как видно, нейроны, иммунопозитивные к кальретинину и GAD67, имеют совершенно разную морфологию. Таким образом, у животных в возрасте 0-28 дней в пределах ПГЯ наблюдается временная популяция нейронов, синтезирующих кальретинин и не относящихся к популяции тормозных нейронов.

Рисунок 40. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину (КЛР) и GAD-67, а также двойное иммуномечение (ДИ) в перигеникулярном ядре (ПГЯ) кошек в возрасте 0 дней. Вставки – увеличенные изображения иммуномеченых нейронов на изображениях, маркированных белыми пунктирными прямоугольниками. Калибровочный маркер 500 $\mu\text{м}$ и 100 $\mu\text{м}$. Белая пунктирная линия – граница ПГЯ и дорзального ядра наружного коленчатого тела (НКТд). С изменениями по (Merkulyeva et al., 2022).



4.5. Поиск транзиторных связей перигеникулярного ядра

Значительное число тяжёлых нейрофиламентов синтезируется в нейронах с толстыми сильно миелинизированными аксонами, обладающими высокой скоростью проведения нервного импульса (Lawson, Waddell, 1991). Было предположено, что антигеном антител SMI-32 является элемент цитоскелета, экспрессируемый в нейронах, организующих дальние проекции и обладающих быстро проводящими аксонами (Campbell, Morrison, 1989; Fuentes-Santamaria et al., 2006). Однако проекции нейронов ПГЯ ограничиваются только А-слоями НКТд (Uhlrich et al., 1991; FitzGibbon, 2002). Поэтому было предположено, что во время раннего постнатального развития ПГЯ может иметь временные проекции к дальним структурам, исчезающие после.

Для этого было проведено исследование связей ПГЯ со структурами, оказывающими модуляторное влияние на зрительный таламус: первичной зрительной корой (McConnell et al., 1994), передними холмиками (Torrealba et al., 1981; Xue et al., 1994), парабрахияльным ядром (Sherman, Koch, 1986; Steriade, Llinás, 1988; Kaplan et al., 1993; Datta, 1995) и парабигеминальным ядром (Hashikawa et al., 1986), с использованием *post mortem* трейсера. Была также проверена возможность существования связей с парабигеминальным ядром, поскольку у грызунов и приматов данное ядро связано с геникулярным комплексом (Sefton, Martin, 1984; Harting et al., 1986; Fitzpatrick et al., 1988).

В этой задаче использовано 10 новорождённых животных, двое животных в возрасте 7 дней и двое – в возрасте 45 дней (в качестве контроля). В поля 17/18 было сделано 9 введений, в передние холмы – 7 введений, в парабрахияльное и парабигеминальное ядро – по 2 введения. Затем проанализировано по 10-20 срезов, содержащих ПГЯ, от каждого животного. Для возможности визуализации ПГЯ на срезах, использовано параллельное мечение с красителем 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI), который связывается с определёнными зонами ДНК, маркируя ядро клетки (Tarnowski et al., 1991; Kapuscinski, 1995).

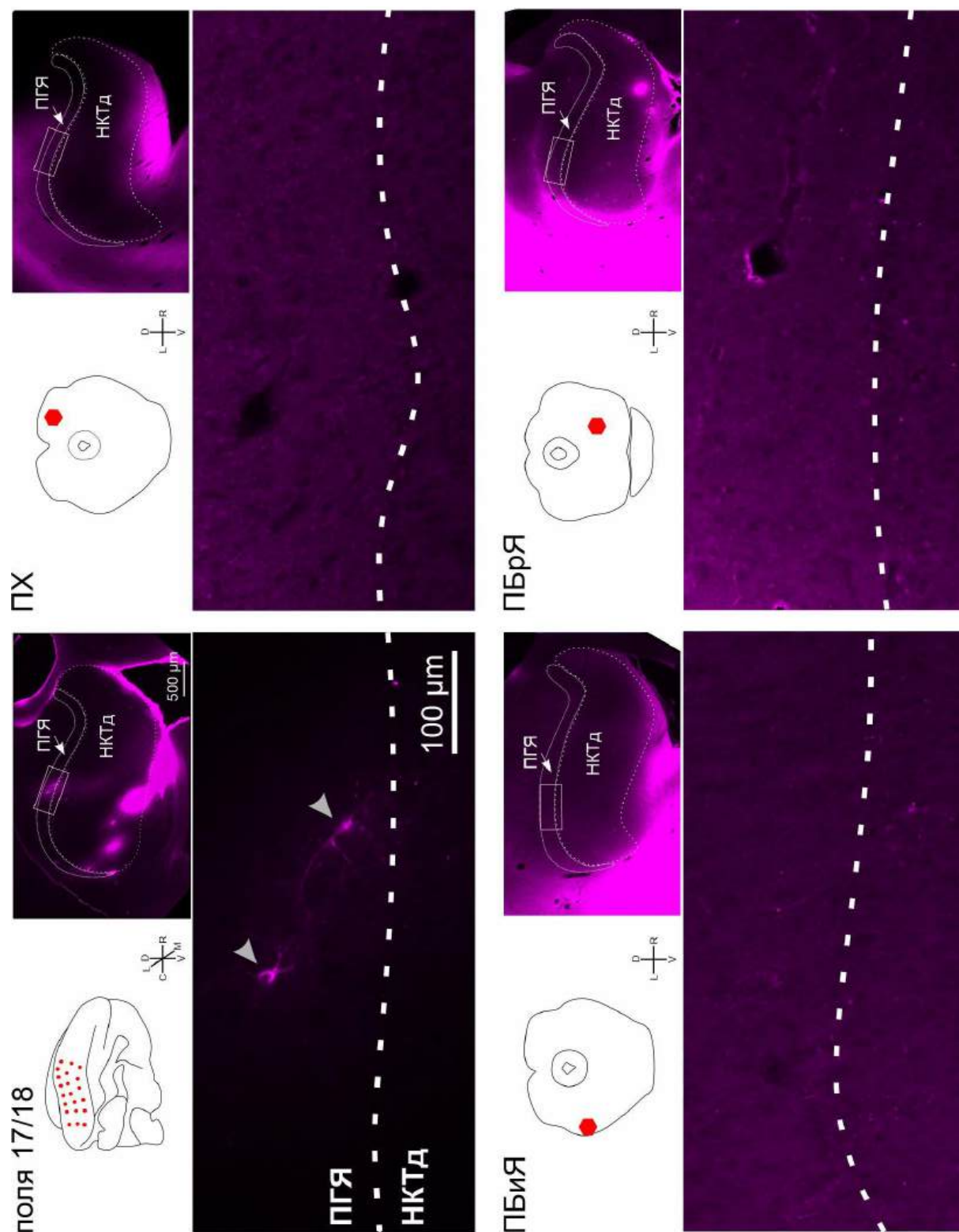


Рисунок 41. Проверка возможности существования связей между перигеникулятным ядром (ПГЯ) и зрительной корой (поля 17 и 18), передними холмиками (ПХ), парабигеминальным ядром (ПБиЯ) и парабрахиальным ядром (ПБрЯ). НКТд – дорзальное ядро наружного коленчатого тела. Красные многоугольники – трейсер DiI.

Ни одного меченого нейрона не было визуализировано в ПГЯ после введения трейсера в стволовые ядра, однако единичные нейроны (1-4 на срез) были выявлены в ПГЯ после введения трейсера в первичную зрительную кору (Рисунок 41).

Это указывает на высокую вероятность отсутствия транзитных проекций от ПГЯ к стволовым структурам. Но ставит вопрос о возможности существования проекций от ПГЯ к первичной зрительной коре.

ЧАСТЬ 5. ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО ТАЛАМУСА КАИРСКОЙ ИГЛИСТОЙ МЫШИ

Выявленные у незрелорождающейся кошки транзиторные популяции геникулятные нейронов поставили вопрос о возможности существования подобных популяций в НКТ зрелорождающихся млекопитающих. Среди известных лабораторных хищных зрелорождающиеся виды не известны, однако среди грызунов таковые есть. В первую очередь, каирская иглистая мышь, как об этом было сказано в разделе Обзор Литературы. Важно понимать, что строение комплекса НКТ грызунов отлично от такового у хищных и приматов, в первую очередь, отсутствием чётко выраженной ламинации (Reese, 1988).

Поскольку данные о строении зрительного таламуса каирской иглистой мыши отсутствуют, первой задачей было описание комплекса НКТ этого животного. Для этого исследовались фронтальные срезы головного мозга, охватывающие 2-3 мм вдоль его ростокаудальной оси. Комплекс НКТ как взрослых, так и новорождённых животных тянется примерно на 1,6 мм вдоль этой оси (Рисунки 42, 43). У взрослых животных выявлено все три компонента этого комплекса, ранее известные у прочих лабораторных грызунов: НКТд, вентральное ядро НКТ (НКТв) и интергеникулярное ядро (ИГЯ). Отличием новорождённых животных является более роstralное положение НКТ и менее выраженная граница НКТв.

При оценке площади комплекса НКТ отдельно анализировали ядра НКТд и НКТв, но не ИГЯ, поскольку его границы не являются чётко очерченными, ни у взрослых, ни у новорождённых животных. Площади НКТд и НКТв у взрослых составили $0,54 \pm 0,05 \text{ мм}^2$ и $0,29 \pm 0,02 \text{ мм}^2$, у новорождённых – $0,29 \pm 0,05 \text{ мм}^2$ и $0,21 \pm 0,04 \text{ мм}^2$. Зависимость площади ядер от возраста является достоверной (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 43,23$, $p < 0,0001$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверные отличия получены при сравнении обеих ядер ($p = 0,0043$ и $p = 0,0243$).

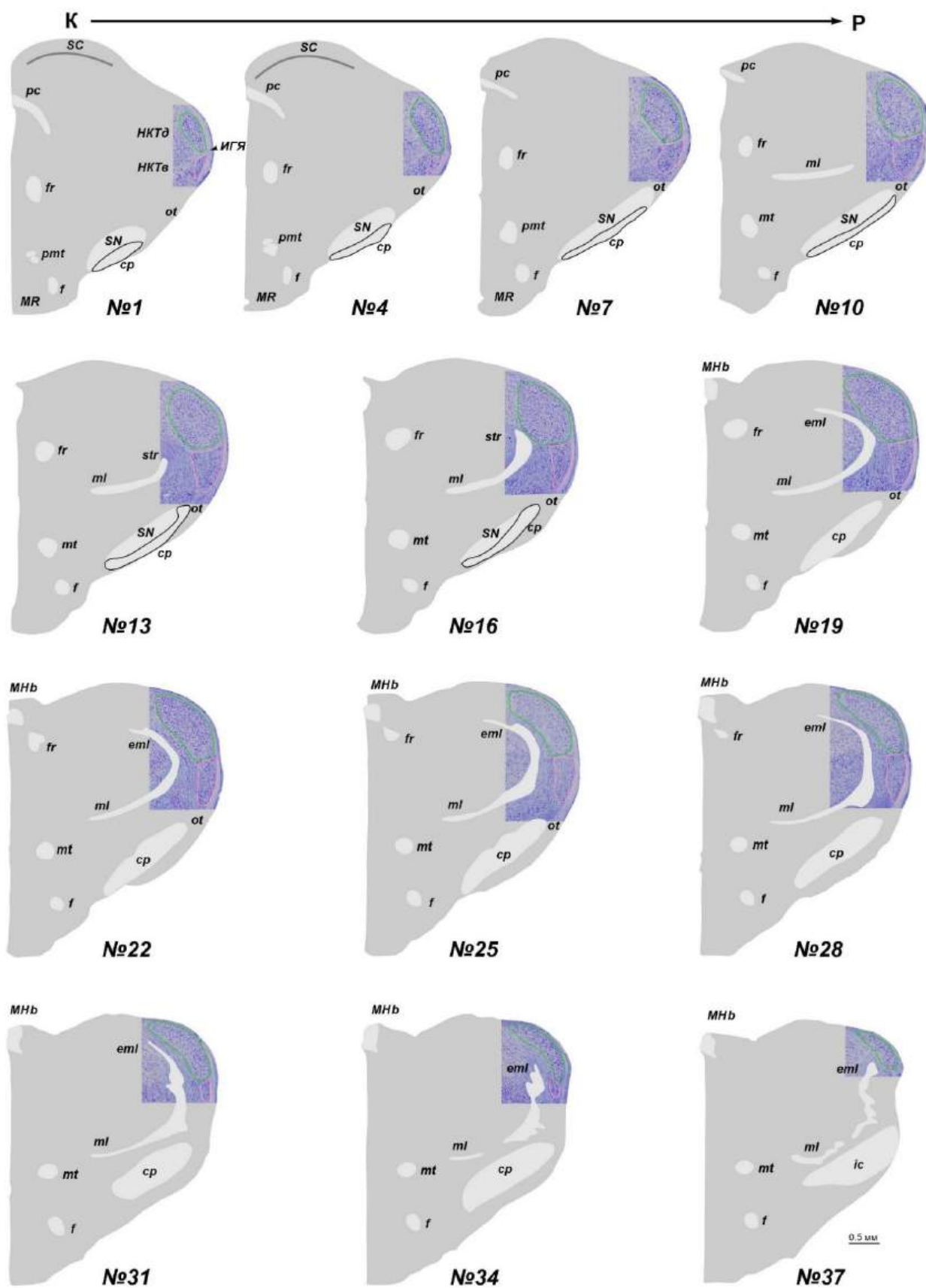


*Рисунок 42. Общая схема расположения комплекса наружного коленчатого тела (НКТ) на фронтальных срезах головного мозга взрослой каирской иглистой мыши. На каждое изображение, соответствующее номеру фронтального среза в направлении от роstralного к каудальному полюсу, внесено изображение среза, окрашенного по Нисслю. Дорзальное ядро НКТ (НКТд) помечено зелёным, вентральное ядро (НКТв) – розовым, интергеникулярное ядро (ИГЯ) располагается между НКТд и НКТв. *cp*—cerebral pedunculi; *eml*—external medullary lamina; *f*—fornix; *fr*—fasciculus retroflexus; *ic*—internal capsule; *MHb*—medial habenula; *ml*—medial lemniscus; *MR*—mammillary region; *mt*—mammillary tract; *ot*—optic tract; *pc*—posterior commissure; *pmt*—principal mammillary tract; *SC*—superior colliculus; *SN*—substantia nigra; *str*—superior thalamic radiation. *К* – каудальный, *Р* – роstralный. Цифры – порядковый номер фронтального среза. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2024).*

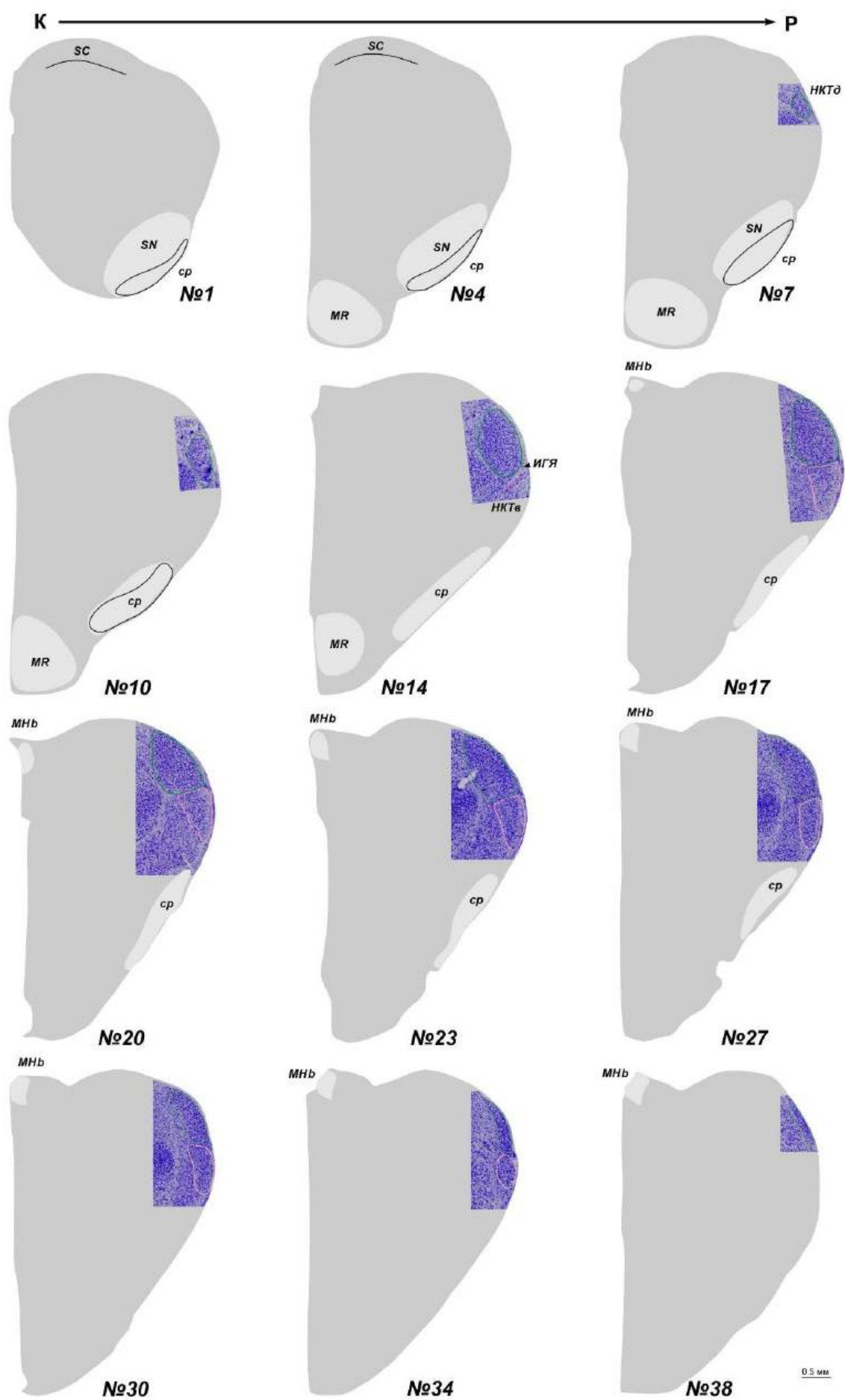


*Рисунок 43. Общая схема расположения комплекса наружного коленчатого тела (НКТ) на фронтальных срезах головного мозга новорождённой каирской иглистой мыши. На каждое изображение, соответствующее номеру фронтального среза в направлении от роstralного к каудальному полюсу, внесено изображение среза, окрашенного по Нисслю. Дорзальное ядро НКТ (НКТд) помечено зелёным, вентральное ядро (НКТв) – розовым, интергеникулярное ядро (ИГЯ) располагается между НКТд и НКТв. *cp—cerebral pedunculi; eml—external medullary lamina; f—fornix; fr—fasciculus retroflexus; ic—internal capsule; MHb—medial habenula; ml—medial lemniscus; MR—mammillary region; mt—mammillary tract; ot—optic tract; pc—posterior commissure; pmt—principal mammillary tract; SC—superior colliculus; SN—substantia nigra; str—superior thalamic radiation. К – каудальный, Р – роstralный. Цифры – порядковый номер фронтального среза. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2024).**

Таким образом, с возрастом происходит 2-кратное нарастание площади НКТд и нарастание на 30% площади НКТв. Объём ядер, при пересчёте из площади, составил 0,79 мм³ и 0,18 мм³ – у взрослых, и 0,38 мм³ и 0,16 мм³ – у новорождённых. В соответствие с этим, анализировалось не только абсолютное число иммунопозитивных нейронов, но и плотность их распределения. Проанализированы те же нейрохимические маркёры, что были использованы при исследовании НКТ кошки: NeuN, парвальбумин, GAD67, SMI-32 и кальренин.

5.1. *Распределение нейронов, иммунопозитивных к NeuN*

При анализе паттерна распределения нейронов, иммунопозитивных к NeuN, в комплексе ядер НКТ, как *взрослых*, так и *новорождённых*, совершенно неожиданным стало обнаружение разительного отличия между НКТд и НКТв. В то время как в НКТв наблюдается стандартное соматическое иммуномечение, охватывающее большинство нейронов, в пределах НКТд выявлено лишь небольшое число иммунопозитивных нейронов (Рисунок 44). Как итог, выявление границ ядра НКТд стало возможным лишь после сопоставления с соседними срезами, окрашенными по методу Ниссля.

Поскольку подобный факт впервые выявлен, нет уверенности в том, что он не является артефактом. Поэтому было принято решение не проводить анализ нейронов НКТ до проверки выявленного паттерна NeuN-иммуномечения с помощью других антител к NeuN.

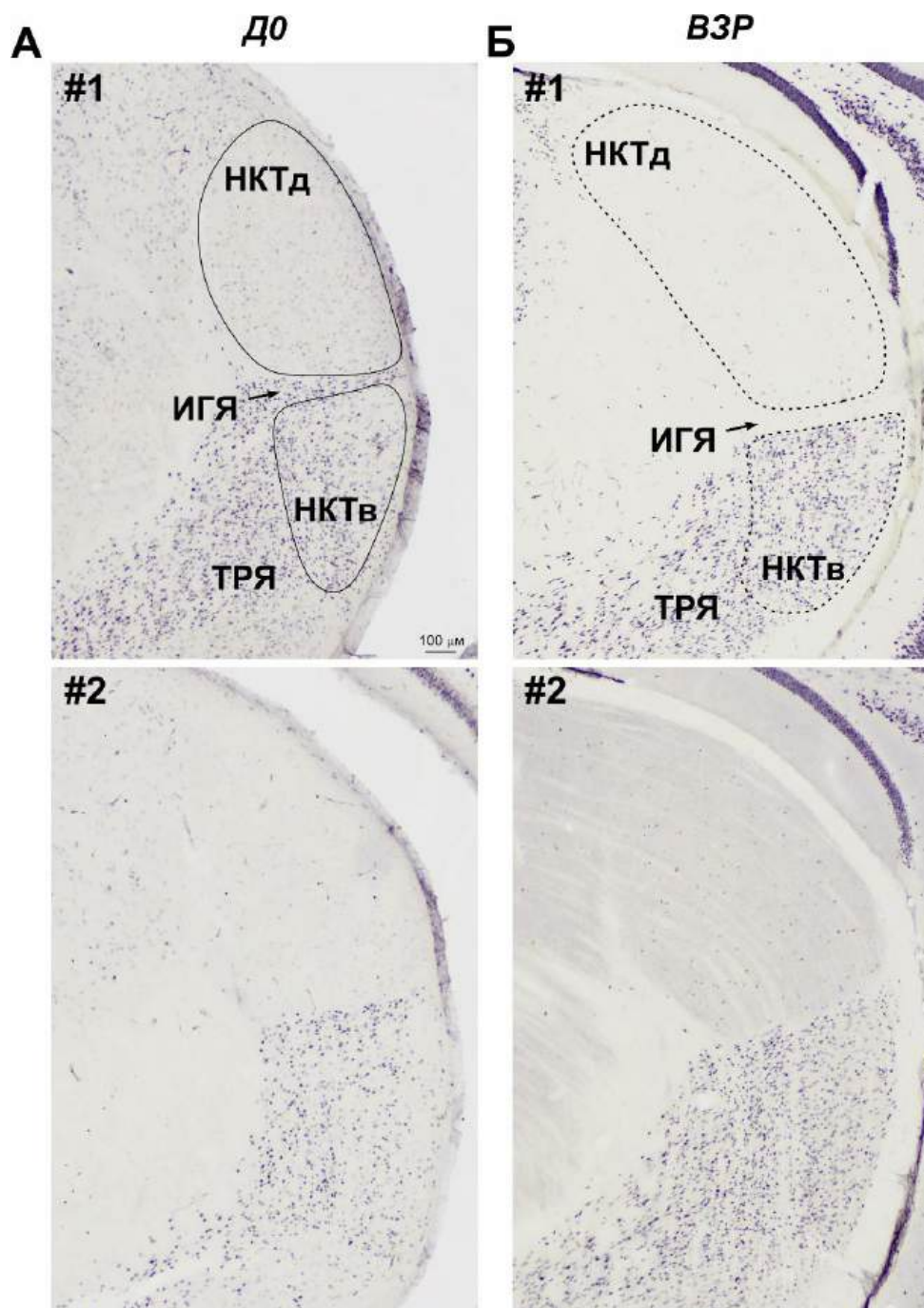


Рисунок 44. Распределение нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину, в комплексе наружного коленчатого тела (НКТ) каирской иглистой мыши. А – примеры двух новорождённых животных, Б – примеры двух взрослых животных. НКТд и НКТв – дорзальное и вентральное ядра НКТ, ИГЯ – интергеникулярное ядро. Границы НКТд и НКТв маркированы чёрными пунктирными линиями. Граница НКТв определена на соседних срезах, с использованием окрашивания по методу Ниссля. ТРЯ – таламическое ретикулярное ядро. Калибровочный маркер 100 μ м.

5.2. *Распределение нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину*

У взрослых животных нейроны, иммунопозитивные к парвальбумину, выявлены только в НКТв. Эти иммунопозитивные нейроны главным образом локализируются в срединной части ядра, избегая его внутренней и наружной областей (Рисунок 45). Плотность распределения иммунопозитивных нейронов и их морфометрические характеристики представлены в Таблицах 13 и 14. Отмечу, что ввиду малой площади ИГЯ, измерение плотности распределения нейронов для этого ядра не проводилось.

Поскольку нейроны имели овальную сому, представлены не только значения её площади, но и двух диаметров: малого и большого, а также – фактор формы. Фактор формы определялся согласно формуле (Giolli et al., 1985):

$$(4\pi \times \text{площадь сомы}) / (\text{периметр сомы})^2$$

Фактор формы варьирует от «0» до «1»; значение более «0,8» свидетельствует о том, что сома нейрона близка к круглой, значения менее «0,8» – о том, что сома является овальной.

Ниже, для прочих типов нейронов также будут анализироваться данные параметры.

Помимо соматического иммуномечения, выявлено иммуномечение нейропиля, охватывающего всю площадь НКТд и наружную часть НКТв (Рисунок 45). При этом иммунопозитивных элементов в ИГЯ не обнаружено.

У новорождённых на срезах визуализируется только НКТд, содержащее слабо иммунопозитивный нейропиль. На месте НКТв можно видеть только иммунонегативную ткань, без возможности визуализации границ ядра. Как итог, эти границы были определены с помощью соседних срезов, окрашенных по методу Ниссля. На некоторых срезах в НКТв можно обнаружить единичные иммунопозитивные нейроны, имеющие овальную сому (Рисунок 45).

Таблица 13. Морфометрические характеристики (площадь сомы ($\mu\text{м}^2$), большой и малый диаметр ($\mu\text{м}$) и фактор формы) иммунопозитивных нейронов комплекса наружного коленчатого тела (дорзального и вентрального ядер (НКТд и НКТв) и интергеникулятного ядра (ИГЯ)) у взрослой и новорождённой каирской ислистой мыши. КР – кальретинин, ПРВ – парвальбумин, GAD67 – glutamic acid decarboxylase, SMI-32 – антитела к нефосфорилированным доменам тяжёлых нейрофиламентов. Данные представлены в формате медиана $\pm$ квартили. Использован тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2024).

	Взрослые			Новорождённые		
	НКТд	НКТв	ИГЯ	НКТд	НКТв	ИГЯ
Площадь сомы, $\mu\text{м}^2$						
ПРВ	-	76 $\pm$ 30	-	-	62 $\pm$ 10	-
КЛР	52 $\pm$ 12	50 $\pm$ 13	-	58 $\pm$ 9 <i>ns</i>	49 $\pm$ 7 <i>ns</i>	48 $\pm$ 5 <i>ns</i>
GAD67	67 $\pm$ 17	81 $\pm$ 17	-	58 $\pm$ 8 <i>ns</i>	53 $\pm$ 14 *	-
SMI-32	107 $\pm$ 24	115 $\pm$ 23	-	84 $\pm$ 10 <i>ns</i>	121 $\pm$ 16 <i>ns</i>	-
Большой диаметр сомы, $\mu\text{м}$						
ПРВ	-	13 $\pm$ 2	-	-	11 $\pm$ 1 <i>ns</i>	-
КЛР	12 $\pm$ 2	11 $\pm$ 2	12 $\pm$ 2	12 $\pm$ 1 <i>ns</i>	11 $\pm$ 1 <i>ns</i>	11 $\pm$ 1 <i>ns</i>
GAD67	13 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1	-	12 $\pm$ 1 <i>ns</i>	11 $\pm$ 2 <i>ns</i>	-
SMI-32	15 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2	-	13 $\pm$ 1 <i>ns</i>	17 $\pm$ 1 <i>ns</i>	-
Малый диаметр сомы, $\mu\text{м}$						
ПРВ	-	8 $\pm$ 2	-	-	7 $\pm$ 1 <i>ns</i>	-

<i>КЛР</i>	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	8 ± 1 <i>ns</i>	7 ± 1 <i>ns</i>	7 ± 0.3 <i>ns</i>
<i>GAD67</i>	8 ± 1	8 ± 1	-	7 ± 1 <i>ns</i>	7 ± 1 <i>ns</i>	-
<i>SMI-32</i>	10 ± 1	10 ± 1	-	9 ± 1 *	10 ± 1 <i>ns</i>	-
<i>Фактор формы, у.е.</i>						
<i>ПРВ</i>	-	0.8 ± 0.1	-	-	0.9 ± 0.04 **	-
<i>КЛР</i>	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.03	0.7 ± 0.1 <i>ns</i>	0.7 ± 0.03 <i>ns</i>	0.7 ± 0.02 <i>ns</i>
<i>GAD67</i>	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	-	0.8 ± 0.1 <i>ns</i>	0.8 ± 0.04 <i>ns</i>	-
<i>SMI-32</i>	0.9 ± 0.02	0.8 ± 0.02	-	0.9 ± 0.03 <i>ns</i>	0.8 ± 0.02 <i>ns</i>	-

ns – недостоверные отличия.

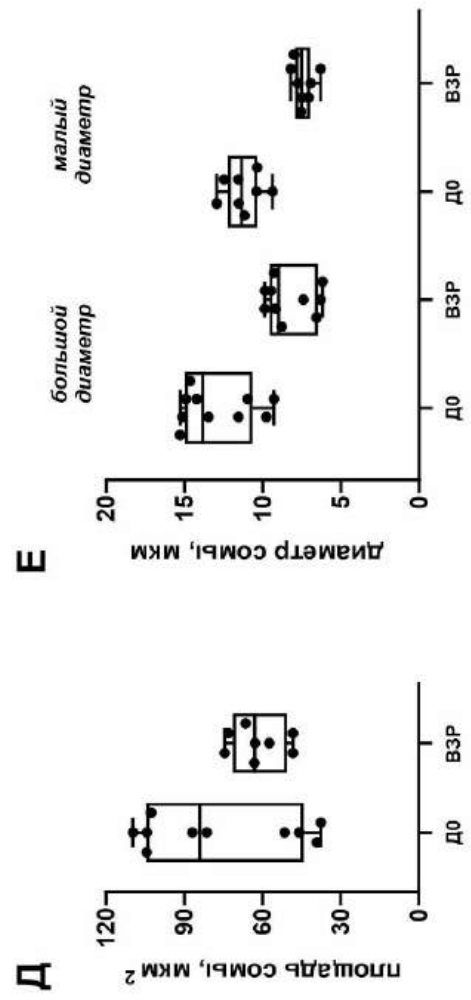
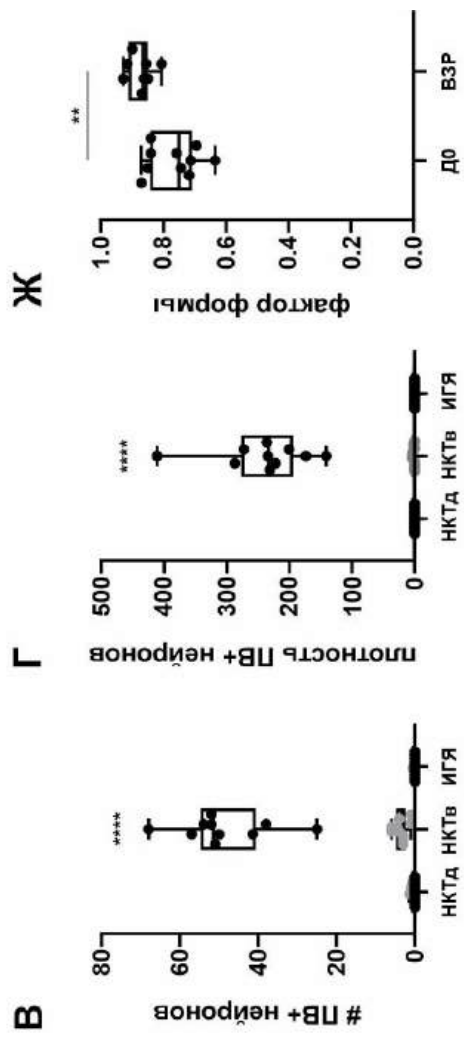
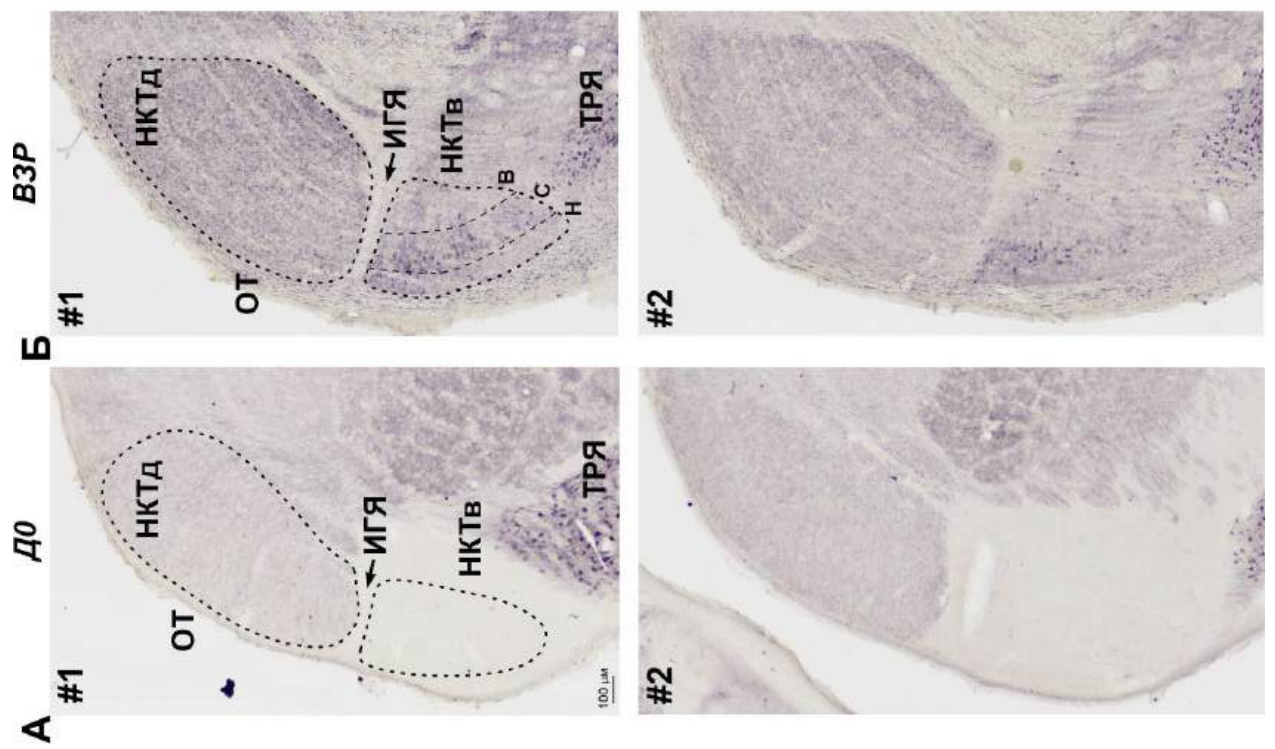
Таблица 14. Плотность распределения иммунопозитивных нейронов комплекса наружного коленчатого тела (дорзального и вентрального ядер (НКТд и НКТв) и интергеникулярного ядра (ИГЯ)) у взрослой и новорождённой каирской углистой мыши. КР – кальретинин, ПРВ – парвальбумин, GAD67 – glutamic acid decarboxylase, SMI-32 – антитела к нефосфорилированным доменам тяжёлых нейрофиламентов. Данные представлены в формате медиана $\pm$ квартили. Использован тест Манна-Уитни или Краскела-Уоллиса. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2024).

	Взрослые			Новорождённые		
	НКТд	НКТв	ИГЯ	НКТд	НКТв	ИГЯ
Число нейронов						
ПРВ	-	49 $\pm$ 12	-	-	4 $\pm$ 2 ****	-
КЛР	5 $\pm$ 2	31 $\pm$ 11	22 $\pm$ 8	37 $\pm$ 27 **	69 $\pm$ 23 ns	35 $\pm$ 14 ns
GAD67	81 $\pm$ 17	9 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	36 $\pm$ 26 ns	8 $\pm$ 3 ns	0,1 $\pm$ 0,2 ns
SMI-32	56 $\pm$ 17	29 $\pm$ 8	0,8 $\pm$ 0,9	82 $\pm$ 31 ns	80 $\pm$ 11 ****	-
Плотность распределения нейронов						
ПРВ	-	241 $\pm$ 74	-	-	1 $\pm$ 2 ****	-
КЛР	10 $\pm$ 5	99 $\pm$ 32	-	124 $\pm$ 81 **	349 $\pm$ 109 *	-
GAD67	154 $\pm$ 36	28 $\pm$ 11	-	118 $\pm$ 85 ns	52 $\pm$ 16 ns	-

<i>SMI-32</i>	107 ± 36	147 ± 40	-	349 ± 262 **	435 ± 80 ****	-

ns – недостоверные отличия.

*Рисунок 45. Распределение нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину, в комплексе наружного коленчатого тела (НКТ) каирской иглистой мыши. А – примеры двух новорождённых животных, Б – примеры двух взрослых животных. НКТд и НКТв – дорзальное и вентральное ядра НКТ, ИГЯ – интергеникулятное ядро. Границы НКТд и НКТв маркированы чёрными пунктирными линиями. Граница НКТв определена на соседних срезах, с использованием окрашивания по методу Ниссля. ТРЯ – таламическое ретикулярное ядро. Калибровочный маркер 100 мкм. В, Г – число и плотность распределения нейронов, иммунопозитивных к парвальбумину. Д-Ж – морфологические параметры этих нейронов: площадь сомы (Д), большой и малый диаметры (Е), фактор формы (Ж). Чёрный – взрослые животные, серый – новорождённые. ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2024).*



Размерность иммунопозитивных нейронов у новорождённых не отличается от таковой у взрослых (тест Манна-Уитни: $U = 30$, $p = 0,3949$, $U = 22$, $p = 0,1220$, $U = 27$, $p = 0,2743$, для площади сомы, большого и малого диаметров, соответственно) (Рисунок 45). При этом фактор формы достоверно снижается с возрастом: (тест Манна-Уитни: $U = 9$, $p = 0,0044$) (Рисунок 45), что свидетельствует о том, что парвальбумин-иммунопозитивные нейроны становятся менее округлыми (Таблица 13). При этом отмечу, что выборка парвальбумин-иммунопозитивных нейронов на срезах головного мозга новорождённых слишком мала для возможности сделать уверенный вывод относительно морфологии этих нейронов.

Абсолютное число парвальбумин-иммунопозитивных нейронов у новорождённых достоверно ниже, чем у взрослых (тест Манна-Уитни: $U = 0$, $p < 0,0001$) (Рисунок 45). То же справедливо и для плотности их распределения (тест Манна-Уитни: $U = 0$, $p < 0,0001$) (Рисунок 45). Таким образом, с возрастом происходит приращение популяции парвальбумин-иммунопозитивных нейронов НКТв почти на порядок, а плотности их распределения – на 2 порядка. Отмечу, что доказательством нормального иммуномечения у новорождённых является факт наличия ярких иммунопозитивных нейронов в соседнем с НКТ ядром – таламическом ретикулярном (ТРЯ), что хорошо видно на Рисунке 45.

5.3. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину

У взрослых животных тёмные иммунопозитивные к кальретинину нейроны главным образом визуализируются в НКТв и ИГЯ, в то время как в НКТд выявлены лишь единичные нейроны (Рисунок 46). Отличия в числе нейронов между НКТд и НКТв, с поправкой на множественные сравнения, являются достоверными (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(5) = 47,30$, $p = 0,0004$) (Таблица 14). Плотность распределения иммунопозитивных нейронов высчитывалась только для ядер НКТд и НКТв, в силу крайне малой площади ИГЯ и отсутствия его чётких границ. Плотность распределения в ядрах НКТд и НКТв также достоверно различна (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 38,46$, $p = 0,0027$) (Таблица 14, Рисунок 46).

Кальретинин-иммунопозитивные нейроны имеют овальную форму сомы; достоверных отличий по фактору формы между разными ядрами не выявлено ($p > 0,050$). Достоверных отличий по прочим морфометрическим показателям: площади сомы, большому и малому диаметрам и периметру также не выявлено ($p > 0,1267$) (Рисунок 46).

Яркой особенностью иммуномечения к кальретинину является тёмная полоса с окрашенным нейропилем, охватывающим наружную часть ядра НКТд и НКТв (Рисунок 46).

У новорождённых, как и у взрослых, иммунопозитивные к кальретинину нейроны главным образом визуализируются в НКТв и ИГЯ (Рисунок 46). Отличий ни в числе иммунопозитивных нейронов, ни в плотности их распределения, между ядрами комплекса НКТ не выявлено ($p > 0,0995$). Достоверных отличий по площади сомы, большому диаметру и периметру также не выявлено ($p > 0,1267$) (Рисунок 46). Однако выявлены достоверные отличия между НКТд и ИГЯ по малому диаметру (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(5) = 13,19$, $p = 0,0061$) и фактору формы (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(5) = 28,54$, $p = 0,0243$) (Рисунок 46).

Рисунок 46. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину, в комплексе наружного коленчатого тела (НКТ) каирской иглистой мыши. А – примеры двух новорождённых животных, Б – примеры двух взрослых животных. НКТд и НКТв – дорзальное и вентральное ядра НКТ, ИГЯ – интергеникулярное ядро. Границы НКТд и НКТв маркированы чёрными пунктирными линиями. ТРЯ – таламическое ретикулярное ядро. Калибровочный маркер 100 $\mu\text{м}$. В, Г – число и плотность распределения нейронов, иммунопозитивных к кальретинину. Д-З – морфологические параметры этих нейронов: фактор формы (Д), площадь сомы (Е), большой (Ж) и малый (З) диаметры. Чёрный – взрослые животные, серый – новорождённые. * - отличия между группами животных, # – отличия между ядрами. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$. И – гистограмма распределения площади сомы иммунопозитивных нейронов в НКТв трёх новорождённых животных (маркированы чёрным, серым и красным). Пички в области значений свыше 70 $\mu\text{м}^2$ маркированы чёрной стрелкой. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2024).

Отличий между взрослыми и новорождёнными животными по морфометрическим показателям кальретицин-иммунопозитивных нейронов не выявлено ($p > 0,1230$) (Таблица 13, Рисунок 46). При этом, с поправкой на множественные сравнения, показаны достоверные отличия в абсолютном числе иммунопозитивных нейронов НКТд (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(5) = 47,30$, $p = 0,0017$) и плотности их распределения в ядрах НКТд и НКТв (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 38,46$, $p = 0,0027$ и $p = 0,0197$): оба показателя выше у новорождённых (Таблица 13, Рисунок 46). В среднем, с возрастом происходит 2-кратное снижение численности кальретицин-иммунопозитивных нейронов в ядре НКТв и 7-кратное снижение – в ядре НКТд. Использование окрашивания по методу Ниссля позволило выявить 1,5-2,0-кратное снижение численности общей нейрональной популяции между группой Д0 и взрослых (НКТд: 929 ± 78 клеток vs 1157 ± 155 ; НКТв: 370 ± 78 клеток vs 610 ± 91). Таким образом, снижение численности кальретицин-иммунопозитивных нейронов в ядре НКТв соответствует общему процессу элиминации избыточного числа нейронов, но 7-кратное снижение численности кальретицин-иммунопозитивных нейронов в ядре НКТд намного его превосходит.

Как было сказано в главе, посвящённой таламическим популяциям головного мозга кошки, гистограмма распределения площади сомы кальретицин-иммунопозитивных нейронов в вентральных слоях НКТд у новорождённых животных является неоднородной, что отражает существование как минимум двух популяций: мелких интернейронов и крупных нейронов, предположительно, относящихся к релейным нейронам W типа. Гистограмма распределения площади сомы кальретицин-иммунопозитивных нейронов в НКТв новорождённых каирских иглистых мышей является в целом однородной, однако у всех животных имеется небольшой пик в области значений свыше $70 \mu\text{m}^2$ (Рисунок 46 – пример трёх животных).

Для проверки принадлежности кальретинин-иммунопозитивных нейронов к популяции GAD-67-синтезирующих нейронов проведено двойное иммуномечение. Как у взрослых, так и у новорождённых каирских иглистых мышей двойное иммуномечение показало, что области высокой концентрации кальретинин-иммунопозитивного нейропиля в наружных зонах НКТд и НКТв не содержат ни особо высокого, ни особо низкого GAD-67-иммуномечения, то есть две метки слабо связаны. Нейронов, обладающих двойным иммуномечением, не выявлено (Рисунок 47).

5.4. Распределение нейронов, иммунопозитивных к декарбоксилазе глутаминовой кислоты

Поскольку у взрослых нейроны, иммунопозитивные к кальретинину и GAD67, явно образуют непересекающиеся популяции, была также исследована и вторая популяция.

У взрослых GAD67-иммунопозитивные нейроны главным образом обнаруживаются в НКТд, и лишь их небольшое число – в наружной части НКТв (Рисунок 48). У двух животных иммунопозитивные нейроны также выявлены в ИГЯ. Морфометрические параметры нейронов представлены в Таблице 13. Анализ нейронов ИГЯ не проводился в силу невозможности однозначного выделения границ этого ядра при использовании иммуномечения к ферменту GAD67.

Большинство иммунопозитивных нейронов НКТд и НКТв имели округлую сому. Отличий в морфометрических характеристиках: фактор формы, площадь сомы, малый и большой диаметры) между нейронами этих ядер не выявлено ($p > 0,1250$) (Рисунок 48). При этом число иммунопозитивных GAD67-нейронов в ядре НКТд было выше, чем в ядре НКТв (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 24,62$, $p = 0,0002$), как и плотность распределения иммунопозитивных нейронов (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 24,29$, $p < 0,0001$) (Рисунок 48).

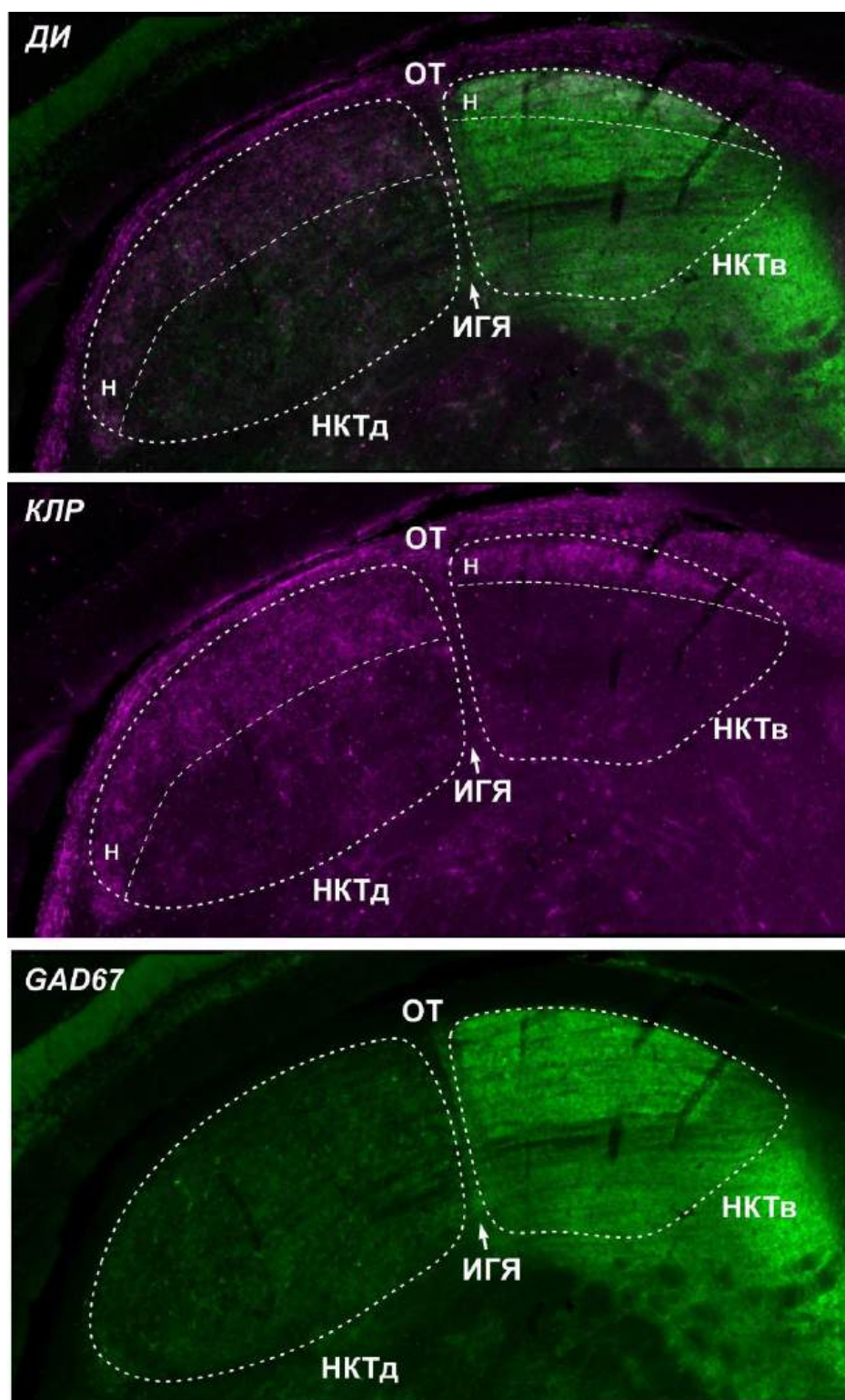


Рисунок 47. Распределение нейронов, иммунопозитивных к кальретинину (КЛР) и GAD-67, а также двойное иммуномечение (ДИ) в комплексе наружного коленчатого тела (НКТ) взрослой каирской иглистой мыши. Белая пунктирная линия – граница дорзального и вентрального ядер (НКТд и НКТВ). ИГЯ – интергеникулярное ядро. ОТ – оптический тракт.

Чётким критерием деления комплекса НКТ на НКТд и НКТв является интенсивность окрашивания иммунопозитивного нейропиля, которая намного выше в НКТд. На основании данного критерия ядро НКТв можно также поделить на наружную часть, имеющую более интенсивно окрашенный нейропиль, и внутреннюю часть, нейропиль которой окрашен менее интенсивно (Рисунок 48). Отмечу, что иммунопозитивный нейропиль затрудняет выделение соматической метки. В целом, по типу иммуномечения НКТв имеет значительное сходство с ТРЯ (Рисунок 48).

У новорождённых GAD67-иммунопозитивные нейроны выявлены в НКТд и НКТв. Анализ нейронов ИГЯ не проводился в силу невозможности однозначного выделения границ этого ядра при использовании иммуномечения к ферменту GAD67. Как и у взрослых, эти нейроны имеют овальную сому. Отличий между ядрами по морфометрическим параметрам не выявлено ($p > 0,1563$). В отличие от взрослых, отличий между ядрами НКТд и НКТв по числу GAD67-иммунопозитивных нейронов, а также плотности их распределения не выявлено ($p > 0,1199$ и $p > 0,9999$) (Рисунок 48). Как и у взрослых, иммунопозитивный нейропиль выявлен по всему объёму НКТ, при этом интенсивность иммуномечения у ядра НКТв выше, чем для НКТд. У некоторых животных внутренняя часть НКТд имеет несколько более высокую интенсивность иммуномечения, чем внутренняя часть (Рисунок 48).

Достоверных отличий по числу иммунопозитивных нейронов и плотности их распределения между новорождёнными и взрослыми не выявлено, для обеих ядер ($p > 0,7361$ и $p > 0,9999$), хотя наблюдается тренд в сторону их увеличения у взрослых (Рисунок 48, Таблица 14).

Достоверные отличия между возрастными группами по морфометрическим параметрам показаны для сомы нейронов ядра НКТв (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественным сравнения: $\chi^2(3) = 8,64$, $p = 0,0459$) (Рисунок 48, Таблица 13), но не для прочих параметров ($p > 0,7361$) (Рисунок 48). Отмечу, что отличия по площади сомы имеют низкий уровень значимости.

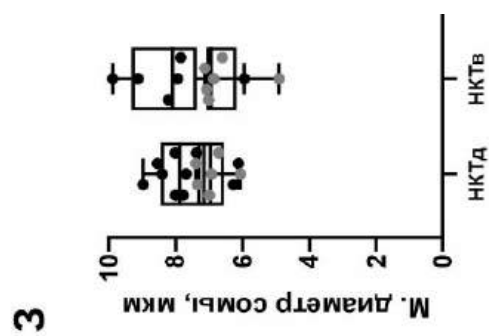
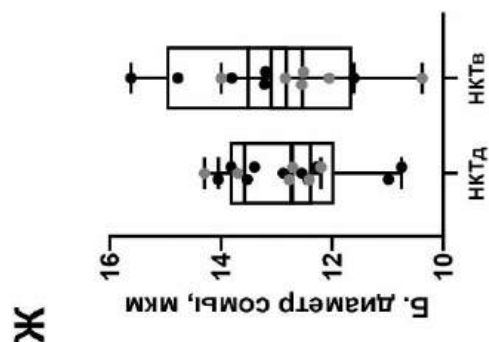
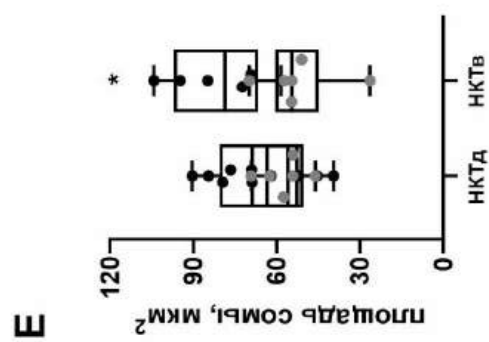
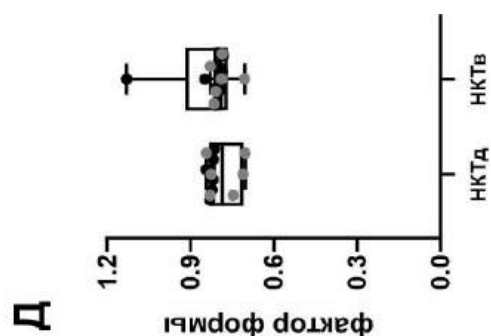
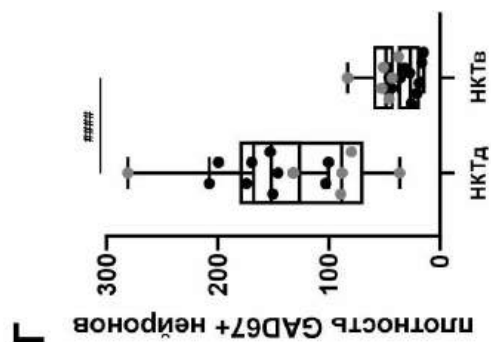
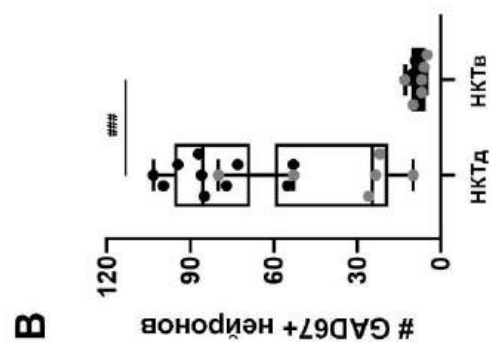
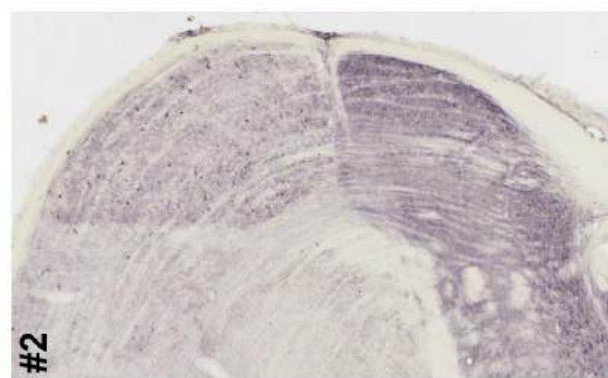
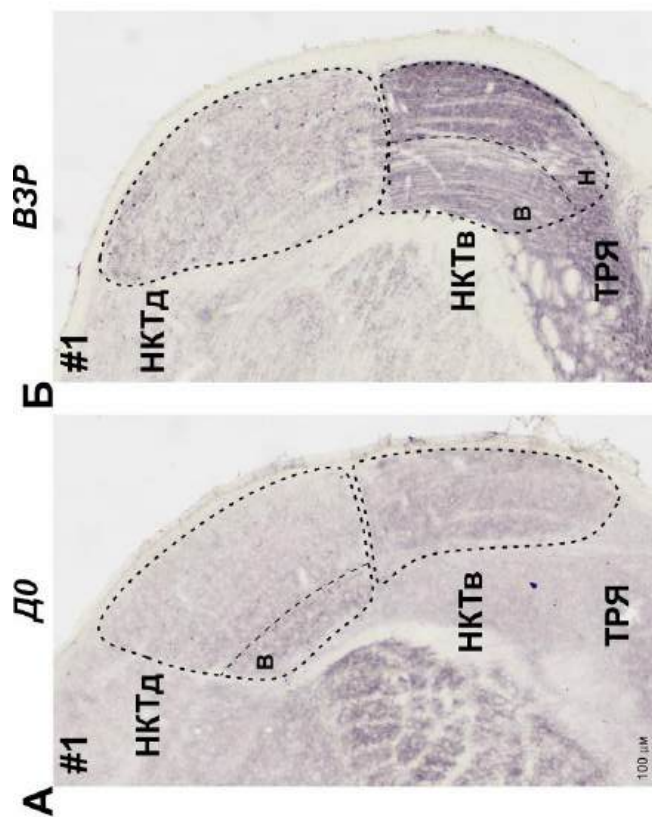


*Рисунок 48. Распределение нейронов, иммунопозитивных к ферменту GAD67, в комплексе наружного коленчатого тела (НКТ) каирской иглистой мыши. А – примеры двух новорождённых животных, Б – примеры двух взрослых животных. НКТд и НКТв – дорзальное и вентральное ядра НКТ. Границы НКТд и НКТв маркированы чёрными пунктирными линиями. ТРЯ – таламическое ретикулярное ядро. Калибровочный маркер 100 мкм. В, Г – число и плотность распределения нейронов, иммунопозитивных к GAD67. Д-З – морфологические параметры этих нейронов: фактор формы (Д), площадь сомы (Е), большой (Ж) и малый (З) диаметры. Чёрный – взрослые животные, серый – новорождённые. * - отличия между группами животных, # – отличия между ядрами. * $p < 0,05$. ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2024).*

5.5. Распределение нейронов, иммунопозитивных к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов

У взрослых животных нейроны, иммунопозитивные к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов (SMI-32-иммунопозитивные), выявлены в ядрах НКТд и НКТв. Эти ядра также содержат высокую плотность иммунопозитивного нейропиля, что значительно затрудняет детекцию соматической метки. В пределах НКТв чётко выделяется наружная часть, содержащая больше иммунопозитивного нейропиля (Рисунок 49). Эта область имеет соединение с нижерасположенным ТРЯ посредством иммунопозитивного нейропиля.

Ядро НКТд содержит достоверно больше иммунопозитивных нейронов, чем ядро НКТв (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 32,94$, $p = 0,0263$) (Рисунок 49), при этом плотности распределения нейронов в двух ядрах не различаются ($p > 0,9999$).

По морфометрическим характеристикам: площади сомы, большому и малому диаметрам, иммунопозитивные нейроны ядер НКТд и НКТв достоверно не отличаются ($p > 0,4133$). Однако фактор сомы нейронов НКТд достоверно больше такового у НКТв, т.е. эти нейроны являются более круглыми (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 31,28$, $p = 0,0087$) (Рисунок 49, Таблица 13).

На срезах головного мозга *новорождённых* иммунопозитивные нейроны также визуализируются в ядрах НКТд и НКТв. При этом в НКТв, по большей части – в пределах срединной и наружной части ядра (Рисунок 49). В ИГЯ видны лишь единичные нейроны, их численность мала для возможности проведения статистического анализа. И абсолютное число иммунопозитивных нейронов, и плотность их распределения одинаковы в НКТд и НКТв ($p > 0,9999$ и $p = 0,1768$) (Рисунок 49, Таблица 14).

Иммунопозитивные нейроны имеют округлую форму, при этом, как и у взрослых, фактор формы выше в НКТд, т.е. эти нейроны более круглые, чем

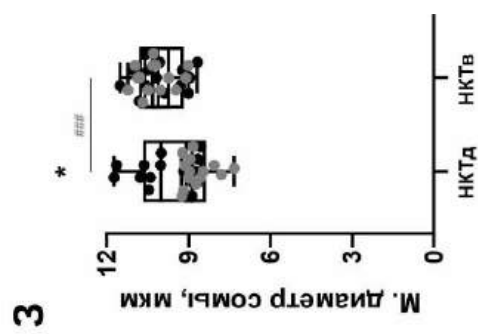
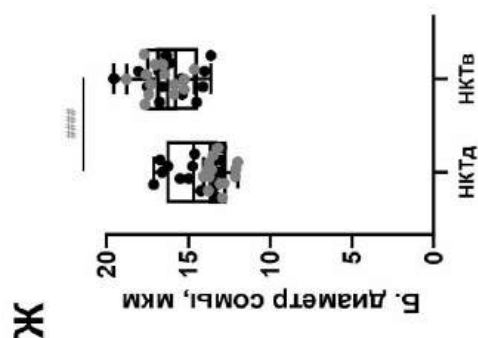
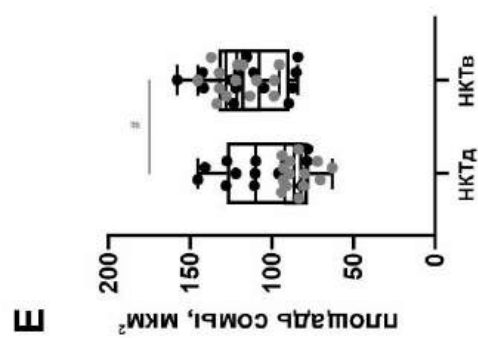
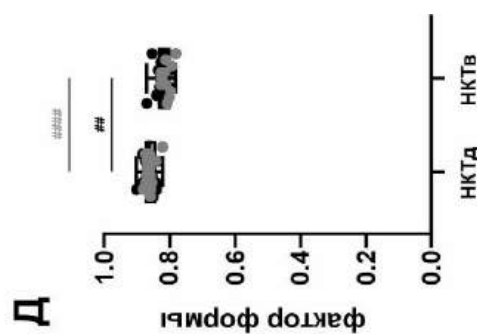
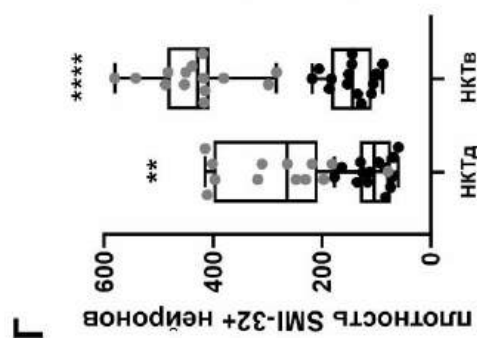
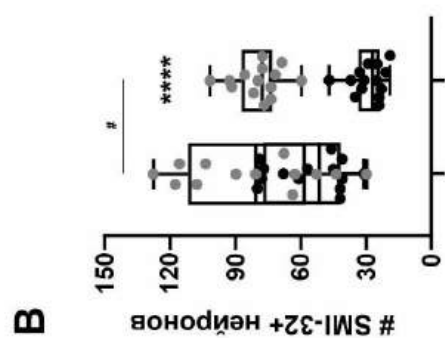
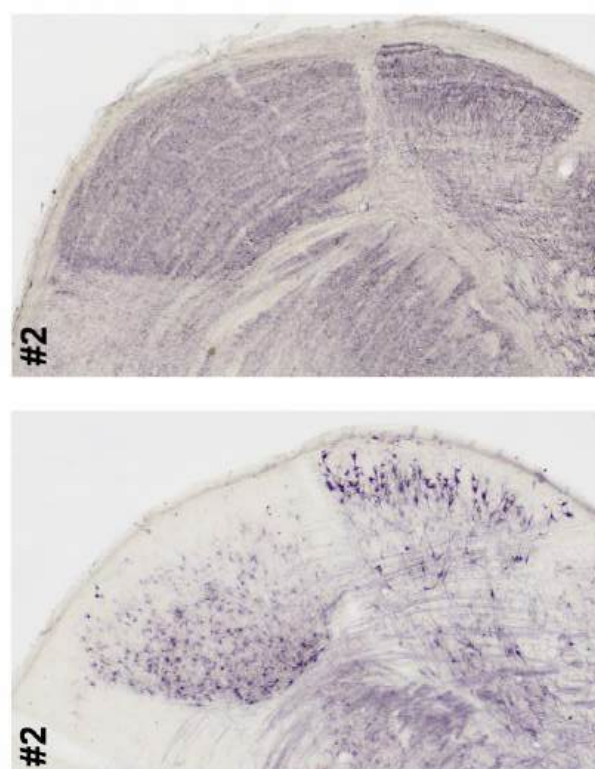
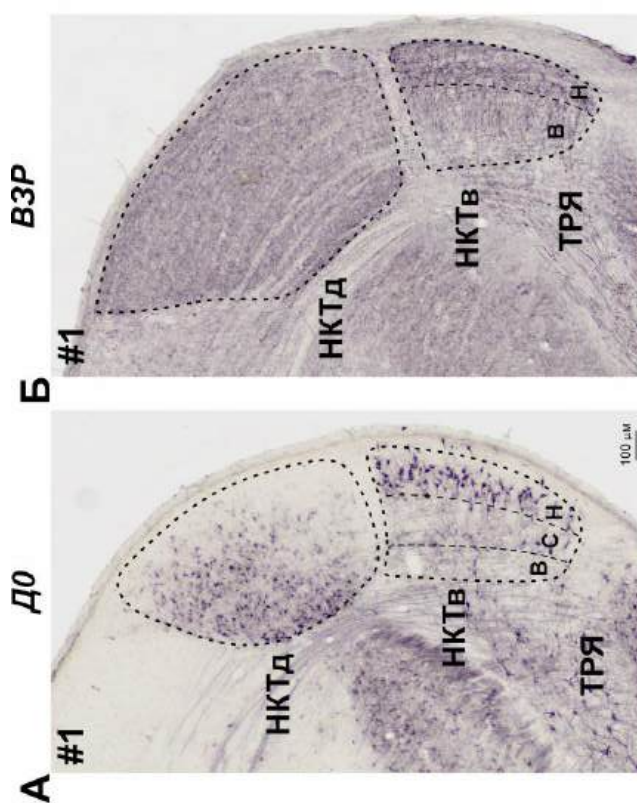


*Рисунок 49. Распределение нейронов, иммунопозитивных к нефосфорилированным доменам тяжёлых цепей нейрофиламентов (SMI-32), в комплексе наружного коленчатого тела (НКТ) каирской иглистой мыши. А – примеры двух новорождённых животных, Б – примеры двух взрослых животных. НКТд и НКТв – дорзальное и вентральное ядра НКТ. Границы НКТд и НКТв маркированы чёрными пунктирными линиями. ТРЯ – таламическое ретикулярное ядро. Калибровочный маркер 100 мкм. В, Г – число и плотность распределения нейронов, иммунопозитивных к SMI-32. Д-З – морфологические параметры этих нейронов: фактор формы (Д), площадь сомы (Е), большой (Ж) и малый (З) диаметры. Чёрный – взрослые животные, серый – новорождённые. * - отличия между группами животных, # – отличия между ядрами. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, **** $p < 0,0001$, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$, #### $p < 0,0001$. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2024).*

нейроны НКТв (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 31,28$, $p < 0,0001$) (Рисунок 49, Таблица 13).

Помимо фактора формы, нейроны двух ядер достоверно отличаются по морфометрическим параметрам: площади сомы (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 20,42$, $p = 0,0001$), большому (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 29,88$, $p < 0,0001$) и малому диаметрам (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 19,42$, $p = 0,0003$), что указывает на больший размер иммунопозитивных нейронов ядра НКТв у новорождённых (Рисунок 49, Таблица 13).

Ярким отличием иммуномечения новорождённых от такового у взрослых является намного более высокий контраст между иммунопозитивными и иммунонегативными элементами. И, что самое важное, отличная визуализация иммунопозитивных нейронов обеих ядер.

В целом, в НКТд и НКТв новорождённых выявлено больше SMI-32-иммунопозитивных нейронов, чем в таковых ядрах взрослых. Достоверные отличия показаны для абсолютного числа иммунопозитивных нейронов – в ядре НКТв (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 32,94$, $p < 0,0001$) и для плотности распределения нейронов – в обеих ядрах (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 41,00$, НКТд: $p = 0,0015$, НКТв: $p < 0,0001$) (Рисунок 49, Таблица 14). Выше было сказано про сложность в определении числа SMI-32-иммунопозитивных нейронов в НКТ взрослых, из-за их маскировки нейропилем. Несмотря на это, отличия между возрастными группами слишком велики, чтобы их можно было объяснить лишь этим фактором.

Отличий между площадью сомы (НКТд: $p = 0,0869$, НКТв: $p > 0,9999$) и большим диаметром (НКТд: $p = 0,1267$, НКТв: $p > 0,9999$) иммунопозитивных нейронов животных двух возрастов не выявлено. При этом малый диаметр иммунопозитивных нейронов ядра НКТд достоверно больше у взрослых (тест

Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 19,42$, НКТд: $p = 0,0362$), в отличие от малого диаметра нейронов НКТв ($p > 0,9999$).

Очевидно, что размерные характеристики SMI-32-иммунопозитивных нейронов отличны от таковых у прочих типов изученных нейронов. Поэтому было проведено статистическое сравнение этих популяций. В НКТд взрослых животных, размер сомы SMI-32-иммунопозитивных нейронов достоверно больше такового у кальбиндин-, кальретинин- и GAD67-иммунопозитивных нейронов (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 28,41$, $p = 0,0002$, $p < 0,0001$, $p = 0,0374$). В НКТв взрослых животных – достоверно больше такового у кальбиндин- и кальретинин-иммунопозитивных нейронов (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(4) = 30,43$, $p = 0,0002$, $p < 0,0001$). Фактор формы SMI-32-иммунопозитивных нейронов НКТд достоверно выше, чем таковой у кальбиндин-, кальретинин- и GAD67-иммунопозитивных нейронов (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 32,02$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p = 0,0386$). Фактор формы SMI-32-иммунопозитивных нейронов НКТв достоверно выше, чем таковой у кальбиндин- и кальретинин-иммунопозитивных нейронов (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(4) = 29,84$, $p = 0,0002$, $p < 0,0001$).

У новорождённых, размер сомы SMI-32-иммунопозитивных нейронов НКТд достоверно больше такового у кальретинин- и GAD67-иммунопозитивных нейронов (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(3) = 20,44$, $p = 0,0099$, $p = 0,0045$). В НКТв – достоверно больше такового у кальбиндин-, кальретинин, парвальбумин- и GAD67-иммунопозитивных нейронов (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на множественные сравнения: $\chi^2(4) = 36,09$, $p = 0,0060$, $p < 0,0001$, $p = 0,0184$, $p = 0,0013$). Фактор формы SMI-32-иммунопозитивных нейронов НКТд и НКТв достоверно выше, чем таковой у кальбиндин- и кальретинин-иммунопозитивных нейронов (тест Краскела-Уоллиса с поправкой на

множественные сравнения: $\chi^2(3) = 26,71$, $p = 0,0006$, $p < 0,0001$ и $\chi^2(4) = 36,65$, $p = 0,0005$, $p = 0,0118$, соответственно).

Таким образом, вне зависимости от возраста, SMI-32-иммунопозитивные нейроны в НКТд и НКТв являются более крупными и более округлыми, чем интернейроны нескольких типов.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Главными результатами настоящего исследования являются: (1) падение ориентационного сигнала в первичной зрительной коре кошек, выросших в условиях ритмической световой стимуляции и полной световой депривации; (2) сохранение внутренней организации ориентационных модулей первичной зрительной коры у кошек, выросших в условиях ритмической световой стимуляции и полной световой депривации; (3) сохранение геометрии ориентационных модулей первичной зрительной коры у кошек, выросших в условиях ритмической световой стимуляции и полной световой депривации; (4) обнаружение серии транзиторных нейрональных популяций зрительного таламуса (комплекс НКТ) у кошек во время этапа раннего постнатального развития, предшествующего началу критического периода; (5) обнаружение серии транзиторных нейрональных популяций зрительного таламуса (комплекс НКТ) у новорождённой каирской иглистой мыши.

Как было сказано выше, два дополнительных результата исследований рассмотрены не в разделе Результаты, но включены в раздел Обсуждение.

ЧАСТЬ 1. РАЗВИТИЕ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ КОШКИ

1.1. Ориентационный сигнал в зрительной коре

Одним из результатов стало падение сигнала в ориентационных модулях у животных, выросших в модифицированных условиях: полной темноте и ритмической световой стимуляции. Данное падение показано для всех используемых контрастов стимула, в случае использования низкоконтрастной стимуляции, отклик коры становится слабо отличим от фонового (в отсутствие стимуляции). Рассмотрим оба типа модификации окружения. Отмечу, что большинство цитируемых работ в этом разделе будет касаться именно кошки. В случае, если речь пойдёт об ином животном, данная информация будет предоставлена.

Выращивание *в полной темноте* послужило своеобразным отрицательным контролем. Данный способ модификации зрительного окружения приводит к снижению размера всего головного мозга, в том числе – первичной зрительной коры (Takács et al., 1992). Также происходит 4-кратное снижение размера популяции корковых нейронов, окружённых перинейрональными сетями, синтезирующими протеогликаны определённого типа; эти сети специфически метятся антителами CAT-301 – маркёрами Y нейронов (Guimarães et al., 1990). При этом большинство нейронов зрительной коры таких животных являются функционально незрелыми, что, в частности, проявляется в их слабой ориентационной избирательности (Buisseret, Imbert, 1976; Leventhal, Hirsch, 1977; Buisseret et al., 1982; Blakemore, Price, 1987). Использование метода оптического картирования по внутреннему сигналу позволило выявить у животных, выросших в полной темноте, снижение отклика зрительной коры: как у кошек, помещённых в темноту с момента рождения (Jaffer et al., 2012), так и у хорьков, помещённых в полную темноту за 2 недели до открытия глаз (глаза у хорька открываются в возрасте 30-35 дней) (White et al., 2001; Coppola et al., 2004). На уровне поведения это

проявляется в нарушении зрительно-моторной координации и глазодвигательных паттернов (Harris, Cynader, 1981).

Что касается влияния *ритмической световой стимуляции*, то её влияние на развитие зрительной коры можно рассмотреть через призму механизмов с участием ритмической нейрональной активности. Участие ритмической нейрональной активности в сенсорном процессинге и развитии нейрональных коммуникаций известна (Singer, 1999; Wróbel et al., 2007; Yang et al., 2013). В исследовании Chen и соавт. (2015) регистрировали нейрональную активность развивающейся первичной зрительной коры бодрствующей мыши и отметили, что *“from the pre-critical period to critical period, the peak frequency of spontaneous fast oscillatory activities shifts from the beta band (15–35 Hz) to the gamma band (40–70 Hz)”*. Авторы объяснили данный факт зависимым от окружения взрослением зрительной коры. Важно, что частотная полоса, в которой наблюдали пик осцилляций у незрелых мышей, включает и частоту стимуляции, используемую в данной диссертационной работе. В исследовании (Dupont et al., 2006) было показано, что в незрелой коре новорождённой мыши нейроны функционально связаны в локальные кластеры посредством распространяющихся осцилляций на частоте бета-диапазона, охватывающего и 15 Гц. Таким образом, было ожидаемо изменение нормального паттерна развития модулей зрительной коры кошки в выбранных условия ритмической световой стимуляции.

Ранее в литературе высказывалось предположение о возможном негативном воздействии бинокулярной коактивации на развитие корковых модулей (Katz, Shatz, 1996). Однако для проверки этого предположения использовали или электрическую стимуляцию (Weliky, Katz, 1997), или световую, но обладающую параметрами, не позволяющими экспериментальным животным сформировать во время развития вергентные движения глаз. В первую очередь, стимуляция короткими вспышками света, длительностью менее 10 мс, приводящая к развитию косоглазия (Schmidt et al.,

2008). Таким образом, сравнение представляемого в диссертации материала с данными литературы довольно затруднительно.

Рассмотрим исследование (Weliky, Katz, 1997), в котором изучали ориентационный сигнал в корковых модулях хорька после длительной монокулярной ритмической электрической (стимулировали зрительный нерв) стимуляции. Авторы выявили значительное снижение ориентационного сигнала в первичной зрительной коре, объяснив его нарушением баланса активности ON и OFF подсистем на уровне сетчатки (Weliky, Katz, 1997). Тут стоит оговориться: у хорька, в отличие от кошки, в пределах НКТд явно выражены подслои, относящиеся к ON и OFF подсистемам (Stryker, Zahs, 1983), то есть данные каналы сегрегированы не только на ретинальном, но и на геникулятном уровне. Однако, как будет сказано ниже, у кошки в пределах слоёв А и А1 существуют скрытые подслои, происхождение которых, возможно, связано с ON и OFF подсистемами.

Другое возможное объяснение выявленного снижения сигнала – нарушение баланса активности между нейронами Y и X проводящих каналов зрительной системы. Дело в том, что существуют многочисленные данные в пользу меньшей резистентности Y нейронов, по сравнению с X нейронами, к модификации зрительного окружения. В частности, показано значительное снижение числа Y в депривированных А-слоях НКТд после монокулярной и бинокулярной депривации, длящейся с 8-го дня по 8-12-ый месяц (Sherman et al., 1972), монокулярной депривации, длящейся с 10-го дня по 12-ый месяц (Eysel et al., 1979), монокулярной депривации, длящейся с 3 недели по 5-16-ый месяц (MacAvoy et al., 1990). Исследование паттерна ветвления ретиногеникулятных волокон в сходных условиях показало значительное снижение объёма арборизации Y волокон, в том числе – снижение в них числа синаптических бутонов (Raczkowski et al., 1988). После выращивания в темноте, длящегося от рождения до возраста 16-18 недель (Kratz et al., 1979) или 7-20 месяцев (Kratz, 1982), также выявлено значительное снижение числа Y нейронов в А-слоях НКТд. Исследование Y нейронов с помощью их

селективного маркера– антител САТ-301 (см. выше), выявило сходную картину: снижение числа САТ-301-иммунопозитивных нейронов в слоях НКТд у монокулярно депривированных и выросших в полной темноте животных (Sur et al., 1988; Guimarães et al., 1990). В более поздних работах по бинокулярной депривации выявлено нарушение восприятия комплексного движения (тест с использованием нескольких движущихся стимулов) у депривированных животных, что связали опять-таки, с нарушением формирования системы Y нейронов на ретинальном, геникулятном и корковом уровнях (Burnat et al., 2002, 2012). Важно, что восприятие простого движения (тест с использованием одиночных движущихся стимулов) у депривированных животных оставалось сохранным (Burnat et al., 2002) (см. ниже).

Низкую резистентность Y нейронов отчасти объясняют их более поздним формированием в онтогенезе. Известно, что в первую очередь, приблизительно на 22-ой день эмбрионального развития, в пределах сетчатки и НКТд закладывается система X нейронов, через несколько дней – система Y клеток (Walsh et al., 1983; Sherman, 1985; Raczkowski et al., 1988; Sur, 1988; DeAngelis et al., 1993). Во время прорастания в НКТд, ретинальные аксоны X клеток также появляются раньше, чем аксоны Y клеток (Sherman, 1985; Raczkowski et al., 1988; Sur, 1988). Во время пренатального периода развития отмечен разный темп роста дендритных ветвлений X и Y нейронов НКТд: дендриты X нейронов растут с большей скоростью, в результате чего к моменту рождения размер дендритных ветвлений данных клеток намного больше, чем у взрослых животных; для Y нейронов характерен замедленный рост (Sherman, 1985; Garraghty et al., 1998; Raczkowski et al., 1988; Sur, 1988). Во время критического периода происходит уменьшение размера дендритных деревьев X клеток, и одновременное нарастание такового у Y клеток (Sherman, 1985; Sur, 1988). Завершение процесса формирования системы X нейронов происходит на 2-3-ей неделе после рождения, тогда как формирование

системы Y нейронов продолжается и позже (Sherman, 1985; Garraghty et al., 1988; Raczkowski et al., 1988; Sur, 1988; Sur et al., 1988).

Таким образом, значение для разного уровня резистентности может иметь не столько начало формирования того или иного проводящего канала, но и *запуск его пластичности*. Уровень нейрональной пластичности непостоянен, и зависит от фазы развития животного. Наиболее высокий уровень пластичности отмечен во врем особого периода, именуемого «критическим периодом». Изменения зрительного окружения в этот период приводят к максимально выраженным изменениям структуры и функции зрительных нейронов и организуемых ими связей (см. Daw, 2006). Для каждой зрительной функции существует свой период формирования и свой критический период (Daw, Wyatt, 1976; Levitt, Van Sluyters, 1982). Например, созревание ориентационной и дирекциональной избирательности завершается к 4-ой постнатальной неделе (Cynader, Chernenko, 1976; Daw, Wyatt, 1976; Schoen et al., 1990; Beaver et al., 2001; Nakadate et al., 2001), т.е. предшествует формированию стереоскопической остроты зрения, происходящее на 6-7-ой неделе (Blakemore, Van Sluyters, 1975; Daw, 2006). Формирование в первичной зрительной коре колонок глазодоминантности происходит в период с 3 по 7 неделю (Movshon, 1976; Kaplan et al., 1995). Несмотря на то, что все проводящие каналы задействованы в вышеперечисленных процессах, для каждого из них существуют приоритетные задачи, что и может объяснять разные сроки их созревания.

Согласно предположению о существовании конкурентных отношений между X и Y клетками, как в незрелой (Sherman, 1985; Raczkowski et al., 1988; Sur, 1988), так и в зрелой зрительной системе (Sherman et al., 1972; Singer et al., 1975; Mitzdorf, Singer, 1977; So, Shapley, 1981; Eysel et al., 1987; Schmolesky et al., 1998), Y клетки оказывают модуляторное влияние на активность X клеток. Таким образом, преимущественное повреждение Y нейронов должно приводить также и к нарушению баланса активности этих проводящих каналов (Sherman, 1985; Raczkowski et al., 1988; Sur, 1988). Следствием этого

нарушения может быть сниженный уровень ориентационного ответа в зрительной коре, выявленный в данной работе.

1.2. Внутренняя организация ориентационных модулей зрительной коры

Метод определения общего популяционного сигнала в ориентационных модулях зрительной коры не позволял оценивать формирование внутренней организации этих модулей, поскольку не оценивал отдельные изо-ориентационные колонки, нейроны в которых предпочитают узкие диапазоны ориентаций стимула. Парадигма «непрерывной стимуляции», предложенной V. Kalatsky (Kalatsky, Stryker, 2003), не позволяет визуализировать набор оптических карт, полученных на стимуляцию единичными ориентациями. Поэтому был разработан иной подход, в котором оценивалась зависимость между предпочтением узкого диапазона ориентаций стимула и уровнем оптического отклика. Основной акцент был сделан на оценке так называемого облик-эффекта, который можно было рассматривать не только как результат суммарной активности первичной зрительной коры, но и как отражение внутренней организации её гиперколонок.

В первую очередь, возник вопрос: содержат ли изо-ориентационные колонки, обрабатывающие информацию о базовых ориентациях стимула (горизонтальной и вертикальной), большее число локальных максимумов, чем изо-ориентационные колонки, обрабатывающие информацию о наклонных ориентациях стимула, т.е. проявляется ли при таком методическом подходе классический облик-эффект? Оказалось, что проявляется и, более того, не зависит от зрительного опыта животных. Здесь важно понимать, что несмотря на то, что ориентационная настройка является зависимой от зрительного опыта, селективность нейронов первичной зрительной коры к ориентации стимула является внутренне детерминированной (Sherk, Stryker, 1976). Есть данные о том, что корковые нейроны зрительной коры кошек и хорьков, предпочитающие горизонталь и вертикаль, развиваются первоочерёдно (Leventhal, Hirsch, 1977; Frégnac, Imbert, 1978; Chapman, Bonhoeffer, 1998).

Таким образом, облик-эффект выражен и у незрелой коры. Поэтому его сохранение у всех экспериментальных групп было ожидаемым.

Несмотря на то, что с помощью данного подхода облик-эффект *per se* был успешно продемонстрирован, неожиданным результатом стало обнаружение бóльшего числа локальных максимумов, расположенных в изо-ориентационных колонках, обрабатывающих информацию о горизонтальных ориентациях стимула. Это явление было выражено у всех животных в возрасте 4-7,5 мес, вне зависимости от их зрительного опыта, но отсутствовало у взрослых животных. Как это можно объяснить?

Анализ литературных данных указывает на некое несоответствие полученных на эту тему результатов. С одной стороны, есть предпочтение корковыми нейронами базовых ориентаций (горизонтали и вертикали) у животных разных возрастов. Например, хроническая регистрация оптического сигнала первичной зрительной коры хорьков показало, что вне зависимости от возраста, большая часть нейронов поля 17 предпочитает стимулы базовых ориентаций (Chapman, Bonhoeffer 1998). Сходные данные были получены во время острой регистрации оптического сигнала коры поля 18 взрослых кошек (Wang et al., 2003). Доминирование базовых ориентаций выявлено и при электрофизиологической регистрации активности рецептивных полей малых нейронов поля 17 у кошек (Leventhal, Hirsch, 1977), как и при обширной электрофизиологической регистрации активности полей 17 и 18 взрослых кошек (Blakemore, Price, 1987; Li et al., 2003; Ghisovan et al., 2009).

С другой стороны, есть данные о транзитной природе облик-эффекта, например, в исследованиях зрительной коры кошек (Tani et al., 2012) и хорьков (Coppola, White 2004). Tani и соавторы (2012) обнаружили доминирование базовых ориентаций в зрительной коре котят младше 3-х месяцев, что у животных в возрасте 3-9 месяцев сменилось доминированием наклонных ориентаций. Coppola и White (2004) также обнаружили исчезновение доминирования базовых ориентаций у хорьков старше 10 недель. Поскольку, согласно данным (Issa et al., 2000), статус развития 10-недельных хорьков

соответствует таковому у кошек в возрасте 7 недель, вышеперечисленные данные хорошо дополняют друг друга. Более того, в работе Frégnas и Imbert (1978) показано отсутствие облик-эффекта у кошек старше 3-х недель. Таким образом, наличие облик-эффекта у нейронов первичной зрительной коры хищных всех возрастов не является аксиомой.

Не могу не сказать несколько слов о статусе развития зрительной коры животных разных возрастов. Ряд электрофизиологических данных указывает на то, что у кошек в возрасте 4-5 недель корковая физиология соответствует таковой у взрослых (Pettigrew, 1974; Blakemore, Van Sluyters, 1975; Buisseret et al., 1982). Сходные результаты получены по результатам анализа оптического картирования коры кошек в возрасте 18-30 дней, то всего 2 недели спустя появления ориентационных колонок (Gödecke et al., 1997). При всём уважении к авторам данных работ, отмечу, что качество оптических сред глаза кошки продолжает улучшаться в течение первых 10 недель жизни животного (Bonds, Freeman, 1978), а такие оптические характеристики глаза, как толщина роговицы и аксиальная длина, подлежат длительному развитию: до возраста 5-ти месяцев (Thorn et al., 1976). Также отмечу, что согласно данным (Tani et al., 2012), ориентационные карты зрительной коры кошки продолжают развиваться до возраста 1 года, что связывают с продолжающимся формированием пространственно-частотных настроек нейронов. Эти данные позволяют объяснить выявленные различия в тонкой организации ориентационных модулей первичной зрительной коры между кошками в возрасте 4-7 месяцев и кошками старше 1 года.

Было ли выявлено доминирование реакции на горизонтальные стимулы в иных работах? К сожалению, в большинстве подобных исследований акцент был поставлен на изучение облик-эффекта *per se*, поэтому различия между ответом на горизонтальные и вертикальные ориентации не изучали. Однако есть и исключения. Выраженный сдвиг предпочтения ответов нейронов в сторону стимулов горизонтальных ориентаций был показан как в поле 17, так и поля 18 у кошек в возрасте 4 мес и старше (Blakemore, Price, 1987; Li et al.,

2003; Ghisovan et al., 2009). Более широкое представительство горизонтальных ориентаций было также показано в поле 17 молодых хорьков (Coppola et al., 1998). Более узкая настройка нейронов поля 17 на стимулы горизонтальных ориентаций, но не вертикальных и наклонных, выявлена у кошки (Li et al., 2003; Tanaka et al., 2006). Все эти данные хорошо согласуются с наблюдениями, представленными в данной работе.

Какова же причина выявленного эффекта? Источником корковой ориентационной селективности является НКТд и ганглиозные нейроны сетчатки (Vidyasagar, Urbas, 1982; Jayakumar et al., 2012; Vidyasagar et al., 2015; Li et al., 2018; Chizhov, Merkulyeva, 2020). Абляция полей 17 и 18 приводит к значительному снижению степени выраженности сдвига предпочтения в сторону стимулов наклонных ориентаций у нейронов НКТд, что указывало на зависимость реакции нейронов зрительной коры от геникулятного входа в случае ответов на вертикальные и горизонтальные, но не наклонные ориентации (Vidyasagar, Urbas, 1982). При этом исследование ориентационной избирательности непосредственно нейронов НКТд выявило предпочтение к горизонтальным стимулам (Vidyasagar, Urbas, 1982; Stanley et al., 2012). Интересны и данные касающиеся ганглиозных клеток сетчатки: их ориентационная избирательность связана с направлением ветвления их дендритного дерева (Leventhal, Schall, 1983). При этом нейроны, имеющие горизонтально направленное ветвление дендритного древа, то есть предпочтение горизонтальных стимулов, представлены в сетчатке в большем объёме (Schall et al., 1986).

Остаётся вопрос: каков биологический смысл предпочтения горизонтальных ориентаций? В естественном окружении и горизонтальные, и вертикальные ориентации встречаются чаще, чем наклонные. Однако горизонтали могут иметь особенное значение, поскольку необходимы для выравнивания положения головы. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о доминировании горизонтальных движений головы во время локомоции у человека, макаки-резуса, кошки, кролика и морской

свинки (Grossman et al., 1988; Graf et al., 1995; Zubair et al., 2016). Таким образом, чрезмерное представительство горизонталей может иметь значение для развития межсенсорной и сенсомоторной интеграции с вовлечением первичной зрительной коры.

Как влияет модифицированное зрительное окружение на формирование ориентационной избирательности? *Полная световая депривация (выращивание в полной темноте)* приводит к значительному снижению числа ориентационно-селективных нейронов. Это показано, например, у кошек, выросших в полной темноте от рождения до возраста 6-12 месяцев (Leventhal, Hirsch, 1977; Zhou et al., 1995) или 5-11 недель (Blakemore, Price, 1987), а также у кошек, помещённых в полную темноту начиная с возраста 4-х недель на период в 2-8 недели (Buisseret et al., 1982). Хорьки, выросшие в условиях полной световой депривации до возраста 8-11 недель, демонстрировали полную потерю ориентационной селективности (Ohshiro et al., 2011). Интересно, что остаточные нейроны, обладающие ориентационной избирательностью, демонстрировали предпочтение к базовым ориентациям (Leventhal, Hirsch, 1977; Buisseret et al., 1982). В работе Coppola и White (2004) в зрительной коре хорьков, выросших в полной темноте на протяжении 1-2 месяцев, показана более выраженная анизотропия, хотя и со сдвигом от доминирования горизонтали к доминированию вертикали.

При этом ориентационные модули зрительной коры депривированных хорьков, выявленные методом оптического картирования, вполне развиты (White et al., 2001). Важно также отметить, что полная световая депривация, по-видимому, не влияет на ориентацию базальных дендритов нейронов поверхностных слоёв первичной зрительной коры кошки (Tieman et al., 1995), что согласуется с представленными в диссертации данными о сохранённом предпочтении горизонтальных ориентаций у кошек после полной световой депривации, длящейся 4 месяца.

Теперь о влиянии *ритмической световой стимуляции*. Как было сказано выше, согласно ранее выдвинутому предположению, коактивация

ретиальных входов может нарушать формирование корковых модулей. И снижение оптического отклика коры животных, выросших в условиях такой коактивации, было подтверждено. При этом было показано сохранение облик-эффекта и общего доминирования горизонтали, как при монокулярной, так и при бинокулярной ритмической световой стимуляции. Прежде, в работе (Ohshiro et al., 2011) было показано, что у хорьков, выросших в полной темноте от 28-го постнатального дня до возраста 8-11 недель, и получавших ежедневную стимуляцию в виде чёрных и белых точек диаметром $2,5^\circ$, вспыхивающих каждые 375 мс, ориентационная селективность зрительной коры развивалась должным образом; авторы предположили, что это отражает независимость формирования корковой ориентационной избирательности от контурной стимуляции. Примечательно, что в представленной диссертации не показано отличий между влиянием монокулярной и бинокулярной ритмической световой стимуляции на внутреннюю структуру ориентационных модулей, что свидетельствует об отсутствии влияния на процесс её формирования бинокулярных взаимодействий.

Заключение. Как и тонкая структура ориентационных модулей, общая геометрия корковых модулей не меняется при экспериментальной модификации зрительного окружения, что указывает на доминирующую роль в их развитии генетического фактора, и очевидно предполагает существование во время докритического периода развития некоторых таламических нейрональных сетей, которые определяют заложение и начальное развитие модулей. Факт зависимости физиологии первичной зрительной коры от таламических входов подтверждён неоднократно, в том числе – и по результатам собственных исследований (Chizhov, Merkulyeva, 2020).

ЧАСТЬ 2. РАЗВИТИЕ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ЗРИТЕЛЬНОГО ТАЛАМУСА КОШКИ

Поскольку как грубая, так и тонкая организация ориентационных модулей первичной зрительной коры мало изменились при модификации зрительного окружения, было предположено, что их формирование происходит во время фазы развития, не зависящей от зрительного опыта. Основным источником информации в зрительную кору, который к тому же закладывается на более ранних сроках, является зрительный таламус, в первую очередь – НКТд (Guillery, Sherman, 2002). Исследование НКТд, а также соседнего с ним ядра, осуществляющего его возвратное торможение – ПГЯ (Dubin, Cleland, 1977; Fitzgibbon, 2002; Friedlander et al., 1981; Sherman, Guillery, 2002), проведено с помощью нескольких маркёров, позволяющих идентифицировать общую нейрональную популяцию, популяции интернейронов и релейных нейронов.

На Рисунке 50 представлена итоговая схема развития популяций нейронов, синтезирующих общий нейрональный маркёр NeuN, маркёр тормозных нейронов парвальбумин, маркёр нейронов Y типа (SMI-32) и кальретинин, в НКТд и ПГЯ кошек во время 5-ти ключевых этапов развития. Все элементы этой схемы рассмотрены в соответствующих разделах.

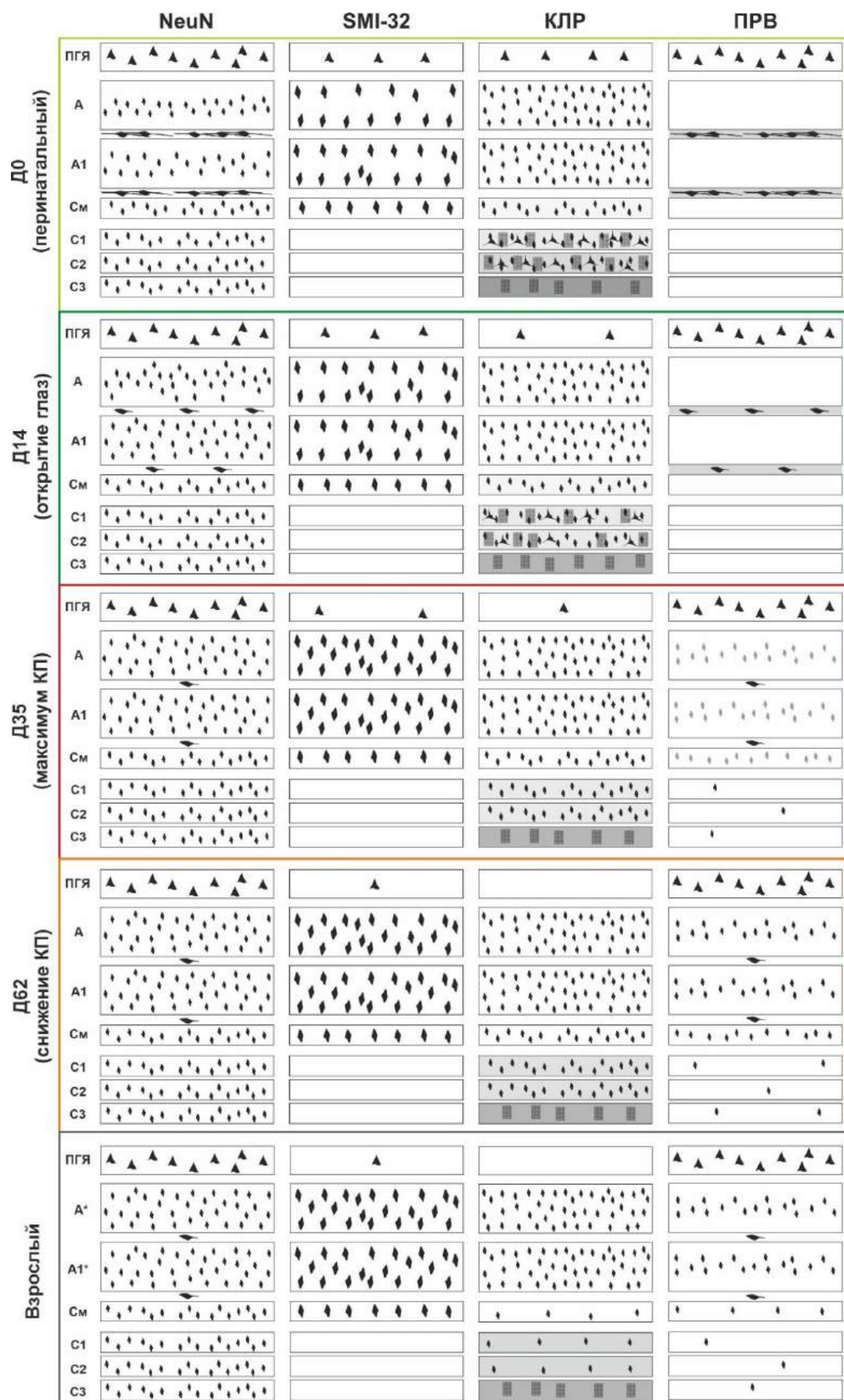


Рисунок 50. Схема развития популяций нейронов, синтезирующих общий нейрональный маркёр NeuN, маркёр тормозных нейронов парвальбумин, маркёр нейронов Y типа и кальретинин, в дорзальном ядре наружного коленчатого тела (НКТд) и перигеникулярном ядре (ПГЯ) кошек во время 5-ти ключевых этапов развития: на момент рождения (0-ой постнатальный день), на момент полного открытия глаз (14-ый постнатальный день), во время пикового значения нейрональной пластичности (35-ый постнатальный день), во время снижения уровня нейрональной пластичности (62-ой постнатальный день) и у взрослых. Нейроны разного типа и разного размера маркированы разными символами. А, А1, См, С1, С2, С3 – слои НКТд (См – С магноцеллюлярный, С1-С3 – подслои С парвоцеллюлярного). Прямоугольники, закрашенные серым, соответствуют слоям с явным иммуномечением нейропиля. Регулярно расположенные заштрихованные квадраты в слоях С1-С3 в случае иммуномечения к кальретинину, соответствуют кластерам иммунопозитивного нейропиля. С изменениями по (Меркульева и др., 2025).

2.1. Общая нейрональная популяция, синтезирующая белок NeuN

Изначально маркёр общей нейрональной популяции – NeuN, был использован лишь для более качественного выявления основных слоёв НКТд. Однако результаты оказались неожиданными: у животных в возрасте Д0-Д4 слои А и А1 (но в большей степени – слой А) можно было чётко подразделить на подслои: дорзальный и вентральный, почти не содержащие NeuN-иммунопозитивных нейронов, и центральный, содержащий ярко окрашенные NeuN-иммунопозитивные нейроны. У животных в возрасте Д10-Д14 подобная картина сохранялась лишь в представительстве периферии поля зрения. У животных старшего возраста исчезала. При этом в С-слоях качественное NeuN-иммуномечение соответствовало таковому у более взрослых животных, что указывает на более раннее развитие и взросление этих слоёв.

Маркёр NeuN полагают общим нейрональным (Alekseeva et al., 2015), несмотря на данные о том, что он синтезируется не всеми типами нейронов: отсутствует у клеток Пуркинье мозжечка, клеток дентатного ядра, митральных клеток обонятельных луковиц, фоторецепторов сетчатки, клеток Кахаля-Ретциуса, нижнеоливарных нейронов (Mullen et al., 1992; Sarnat et al., 1998) и у элементов симпатической и парасимпатической систем спинного мозга (Mullen et al., 1992; Veshchitskii et al., 2023). NeuN является продуктом гена *fox-3* и является детерминирующим фактором формирования специфичности нейронов во время альтернативного сплайсинга (Kim et al., 2009). Принято считать, что у постмитотического нейрона уровень экспрессии NeuN соответствует уровню статусу его дифференцировки и уровню функционирования (Mullen et al., 1992; Weyer, Schilling 2003; Kempermann et al., 2004). Предположено, что незрелые нейроны полностью иммунонегативны к NeuN (Lavezzi et al., 2013).

Таким образом, отсутствие иммуномечения в какой-то части слоёв НКТд свидетельствует о гетерохронности созревания нейронов в составе этих подслоёв. Вероятно, центральные подслои созревают раньше, чем подслои, расположенные дорзально и вентрально. Но что известно о подобной

субламинации? Во-первых, у некоторых представителей отряда *Carnivora*: хорька, норки, ласки и коати в пределах А-слоёв выявлена сегрегация подсистем ON и OFF нейронов, то есть нейронов, предпочтительно отвечающих на включение или выключение светового стимула (Sanderson, 1974; Stryker, Zahs 1983). Однако у кошки слои А и А1 не подразделяют на подслои, и на препаратах, окрашенных по методу Ниссля, выглядят однородными.

При этом наличие скрытой субламинации А-слоёв следует из электрофизиологических данных о доминировании ON ответа в дорзальных А-слоях и OFF ответа – в вентральных, и о смещении этих типов ответов в центральных подслоях (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986). Более того, более чёткий градиент в распределении клеток ON и OFF типов показан для слоя А, сходно с тем, как это продемонстрировано в данной диссертации. Если существует корреляция между типами нейронов и возрастом их созревания, тогда подслои со смешанным типом ответа должны созревать раньше, чем подслои с доминированием одного из них.

Ещё одно возможное объяснение полученных данных связано с распределением в пределах А-слоёв релейных нейронов, принимающих входы от ганглиозных клеток сетчатки разных типов. Как было сказано в главе Обзор литературы, проводящие пути от сетчатки к НКТд у кошки образованы тремя проводящими каналами, сформированными морфологически и функционально разными ганглиозными клетками сетчатки: X, Y и W (Enroth-Cugell, Robson, 1966; Sherman, Spear, 1982; Wilson et al., 1984; Sur, 1988). В слои А и А1 приходят ретинальные волокна от нейронов X и Y типов, при этом принимающие их Y нейроны главным образом концентрируются в дорзальной и вентральной подслоях слоёв А, в то время как X нейроны концентрируются в центральной части (Mitzdorf, Singer, 1977; Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986). В большей степени, данные отличия снова выражены в слое А. Известно, что ретиногеникулятные волокна разных типов входят в НКТд неодновременно: в первую очередь – волокна X нейронов (Sur, 1988; Garraghty

et al., 1998). Однако первыми завершают физиологическое развитие не X, но Y нейроны (Norman et al., 1977; Mangel et al., 1983; Sherman, 1985; Hockfield, Sur, 1990). Возможно, что гетерохронность в созревании разных подслоёв в пределах А-слоёв быть связана с различными профилями созревания нейронов X и Y типов. Для усложнения задачи выявления подобной гетерохронности отмечу, что в обе популяции релейных нейронов: X и Y, гетерогенны, поскольку в пределах каждой их них, как минимум, выделяют так называемые *lagged* и *non-lagged* нейроны, то есть нейроны, отвечающие на стимул с задержкой или без (Humphrey, Weller, 1988; Mastronarde et al., 1991). В таком случае, в основе гетерохронии могут лежать разные субпопуляции X и Y нейронов.

Ещё одна выявленная особенности развития НКТд – гетерохрония созревания областей представительства центра и периферии поля зрения: в первом случае неоднородность распределения нейронов, иммунопозитивных к NeuN, исчезает на 4-ый постнатальный день, во втором – позже: на 14-ый. Это хорошо согласуется с данными о позднем формировании представительства периферии на всех уровнях зрительной системы (Burnat, 2015). В данном контексте ещё раз отмечу возможный вклад разных проводящих каналов: Y нейроны более часто локализируются в представительстве периферии поля зрения, по сравнению с X нейронами (Fukuda, Stone, 1974; So, Shapley, 1979; Watanabe, Fukuda, 2002). Это ещё раз указывает на возможность связи между субламинацией А-слоёв и гетерохронией созревания Y и X каналов.

Важный момент: в литературе показано опережающее развитие ретиногеникулятных волокон из контралатеральной сетчатки: у кошки (Shatz, 1983) и хорька (Charman, 2000), а также общее доминирование ответа со стороны контралатерального глаза в первичной зрительной коре кошки (Crair et al., 1998, 2001). Таким образом, скорее ожидалось опережающее развитие слоя А, получающего проекции из контралатерального глаза. Однако

исчезновение субламинации происходит в первую очередь в слое A1, но не A. На данный момент однозначного объяснения этому факту у меня нет.

2.2. Популяция тормозных интернейронов, синтезирующая парвальбумин

В НКТд кошки было выявлено две популяции парвальбумин-иммунопозитивных нейронов. Первая из них – нейроны, расположенные в интерламинарном пространстве. По морфологическим признакам (крупная сома и биполярно расходящиеся дендриты) данная популяция подобна перигеникулятным нейронам и, возможно, является результатом миграции части этих нейронов из области ПГЯ в интерламинарное пространство во время пренатального развития. Прежде, подобные нейроны были описаны при изучении НКТд взрослой кошки (Montero, 1989) и хорька (Sanchez-Vives et al., 1996), при этом в первом случае была отмечена их крайняя малочисленность, что хорошо согласуется с данными диссертации. В обеих статьях было указано на анатомическое и функциональное сходство этих нейронов и нейронов ПГЯ: синтез ГАМК, отсутствие проекций к зрительной коре.

Вторая популяция – мелкие нейроны основных слоёв НКТд. Первые нейроны этого типа, имеющие низкий уровень иммунопозитивности, визуализируются у животных в возрасте 5-ти постнатальных недель, однако ярко окрашенные нейроны выявлены только у животных в возрасте 6,5 недель. У животных в возрасте 6,5 недель и старше данные нейроны имеют тенденцию группироваться в центрах слоёв A и A1, что сходно с паттерном, выявленным при использовании NeuN.

Согласно электрофизиологическим данным с использованием бикикулина, у кошек младше 7-ми недель торможение в самом НКТд отсутствует, и единственным его источником является ПГЯ (Berardi, Morrone, 1984). С использованием антител к GAD, фермента для синтеза ГАМК (Kaufman et al., 1991), и антител к ГАМК показано, что у кошек в возрасте 2-х недель в дорзальном таламусе появляется специфическое GAD-иммуномечение, но оно сосредоточено в ПГЯ и вентральных слоях НКТд

(Shotwell et al., 1986), то есть Сп слоях. Уровень иммуномечения, сходный с таковым у нейронов ПГЯ, отмечен у нейронов А-слоёв на 5-ой неделе (Shotwell et al., 1986). Поскольку численность популяции интерламинарных нейронов НКТд максимальна у новорождённых и значительно падает по мере приближения к началу критического периода и поскольку основная функция ПГЯ – модуляция передачи информации между НКТд и зрительной корой (Sherman, Koch, 1986; Cucchiaro et al., 1991; Uhlich et al., 1991; Fitzgibbon, 2002), полагаю, что данные интернейроны могут обеспечивать раннее функционирование независимых от зрительного окружения таламокорковых нейрональных сетей до начала критического периода. Поскольку в диссертации я часто сопоставляю хищных и приматов, отмечу, что у приматов (яванский макак) парвальбумин-позитивные тормозные интернейроны уже присутствуют в будущих слоях НКТд на эмбриональной стадии развития (Yan et al., 1996).

Одной из функций парвальбумин-позитивных нейронов полагается контроль нейрональной пластичности и запуск, а также закрытие, окна критического периода (Gao et al. 2000; Fagiolini et al., 2004; Takesian, Hensch, 2013). Таким образом, появление этих нейронов в А-слоях сопряжено с достижением максимального уровня нейрональной пластичности на 5-ой постнатальной неделе, а дальнейшее увеличение их числа совпадает с последующим снижением нейрональной пластичности (Crowley, Katz, 2002; Chalupa, 2007).

2.3. Популяция нейронов, синтезирующая нефосфорилированные домены тяжёлых нейрофиламентов

Нейроны, иммунопозитивные к SMI-32, полагаются популяциями крупных клеток, имеющими быстро проводящие толстые аксоны (Campbell, Morrison, 1989; Fuentes-Santamaria et al., 2006). В пределах зрительной системы к таким нейронам относят популяцию нейронов, организующих систему анализа движений (Y / Магно канал) на ретинальном (кошка: Burnat et al., 2012), таламическом (кошка и приматы: Chaudhuri et al., 1996; Bickford et al., 1998; Carden et al., 2000; Van Der Gucht et al., 2001; Bourne, Rosa, 2003; Soares et al., 2008; Duffy et al., 2012) и корковом (приматы: Chaudhuri et al., 1996; Bourne, Rosa, 2003; Soares et al., 2008) уровнях. В НКТд кошки SMI-32-иммунопозитивные нейроны локализуются в области интерламинарного пространства: между слоями A и A1 и A1 и Cm (Bickford et al., 1998; Carden et al., 2000; Van Der Gucht et al., 2001). В соответствие с электрофизиологическими данными, большинство Y нейронов занимают эти же области НКТд (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986; Mitzdorf, Singer, 1977). Таким образом, данные настоящей работы соответствует данным литературы, и, как итог, первым вариантом их интерпретации является отнесение SMI-32-иммунопозитивных нейронов к системе Y клеток. Ещё одним фактом *pro* является предпочтение SMI-32-иммунопозитивными нейронами представительства периферии поля зрения, что хорошо увязывается с имеющими анатомическими (Hoffmann et al., 1972) и электрофизиологическими (LeVay, Ferster, 1979) данными.

В настоящей работе показано, что численность SMI-32-иммунопозитивных нейронов A-слоёв имеет транзиторный пик: нарастает от рождения до начала критического периода, а затем снижается. Сходный транзиторный пик был выявлен в зрительной (Kogan et al., 2000) и фронтальной коре у приматов (Burman et al., 2007). Факт наличия такого пика в незрительной структуре заставляет вспомнить базовое назначение нефосфорилированных доменов тяжёлых цепей нейрофиламентов:

радиальный рост и стабилизация аксона (Pant, Veeranna, 1995; Walker et al., 2001) и контроль за ветвлением дендритов (Kong et al., 1998). Поскольку в разных системах экспрессия нейрофиламентов является зависимой от опыта (Bickford et al., 1998; Hilbig et al., 2002; Duffy et al., 2018; Mundinano et al., 2018), а уровень пластичности в течение первых недель жизни крайне высок (Antonini, Stryker, 1993; Coleman, Friedlander, 2002), транзиторный пик в численности SMI-32-иммунопозитивных нейронов может быть объяснён временным функционированием определённых нейрональных сетей и / или межнейронных связей в пределах НКТд. В качестве примера подобных сетей приведу данные о транзиторных проекциях между основными слоями НКТд и корковым полем PMLS (*posteromedial lateral suprasylvian*), которые существуют только в узкий период раннего постнатального развития кошки (Bruce, Stein, 1988).

Ещё один возможный аспект функции тяжёлых нейрофиламентов – участие в синаптической передаче, поскольку некоторое время назад эти формы нейрофиламентов были выявлены в синапсах, а у мышей, нокаутных по гену тяжёлых нейрофиламентов, было выявлено нарушение долговременной потенциации (Yuan et al., 2015). Важно, что транзиторный пик в численности отростков дендритов, несущих синапсы, у нейронов Y типа показан в возрасте 5 недель (Coleman, Friedlander, 2002). Вместе эти данные указывают на то, что транзиторный пик в числе SMI-32-иммунопозитивных нейронов во время докритического периода и начальной фазы критического периода может быть связан с подготовкой к максимальной синаптической пластичности.

Как можно объяснить 5-кратное падение численность SMI-32-иммунопозитивных нейронов после 4-ой недели? С одной стороны, с возрастом происходит естественная элиминация численности нейронов, в том числе, и геникулятных, то есть 5-кратное падение могло быть лишь результатом общего процесса. Однако снижение общей численности геникулятных нейронов, как у кошки (Elgeti et al., 1976), так и у крысы (Satorre et al., 1986) является лишь

2-кратным. Вторым объяснением может быть затухание экспрессии тяжёлых нейрофиламентов у оставшихся нейронов. Либо возможна особо интенсивная элиминация локальной популяции SMI-32-иммунопозитивных нейронов.

Ещё важный момент, выявленный в диссертационной работе: гетерохрония развития популяций SMI-32-иммунопозитивных нейронов разных слоёв НКТд. Транзиторный максимум, о котором речь шла выше, выявлен в А-слоях, но не в слое См. В слое См наибольшая численность иммунопозитивных нейронов наблюдается у животных в возрасте Д0-Д10, а у животных старшего возраста отмечено лишь падение численности этой популяции. Поскольку накопление тяжёлых нейрофиламентов тесно связано с развитием структуры мозга и отражает уровень её созревания (Ang et al., 1991; Kogan et al., 2000; Bourne, Rosa, 2006; Song et al., 2015), можно предположить, что Y нейроны разных слоёв НКТд представляют собой гетерогенную популяцию.

Что может лежать в основе этой гетерогенности? Самыми очевидными кандидатами являются: (1) глазодоминантность входа, т.е. получает ли нейрон вход от контралатерального или ипсилатерального глаза, (2) отличие слоёв А/А1 и См *per se*, (3) принадлежность нейрона к ON или OFF каналу, (4) какое корковое поле является мишенью для проекций нейрона (поле 17 или 18). Рассмотрю каждый из них.

Что касается второго пункта, то известно, что Y нейроны слоя См имеют большие размеры рецептивных полей и более высокую пространственную и временную чувствительность, по сравнению с Y нейронами А-слоёв (Frascella, Lehmkuhle, 1984; Lee et al., 1992; Yeh et al., 2003). При этом есть данные о том, что Y нейроны слоя См более резистентны к депривации, чем Y нейроны А-слоёв (Spear et al., 1989; Bickford et al., 1998). В единичной работе также отмечено, что свойства нейронов слоя См имеют преимущества для восприятия в условиях закрытых век и мутной роговицы (Sherman, 1972), что характерно для зрения животных до и на ранних этапах после открытия глаз.

Таким образом, это хорошо согласуется с более ранним созреванием SMI-32-иммунопозитивных нейронов слоя См.

Что до третьего пункта, то Y нейроны подразделяют на ON и OFF подтипы (Enroth-Cugell, Robson, 1966). В работах Bowling и коллег (Bowling, Michael, 1984; Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986; Bowling, Caverhill, 1989) было проведено детальное картирование этих типов клеток; было показано, что Y-ON нейроны в равном числе локализуются на дорзальной и вентральной границах А-слоёв, в то время как Y-OFF нейроны преимущественно локализуются на вентральных границах А-слоёв. Что до слоя См, то в этом слое выявлено большее число Y-OFF нейронов (Berman, Payne, 1989; Spear et al., 1989). Таким образом, примечательно, что несмотря на то, что паттерн распределения SMI-32-иммунопозитивных нейронов у взрослых кошек сходен с распределением общей популяции Y нейронов, подобный паттерн у животных в возрасте 0-14 дней схож с таковым у Y-OFF субпопуляции. Также отмечу, что у незрелых кошек в первичной зрительной коре доминируют нейроны OFF типа (Beckmann, Albus, 1982; Albus, Wolf, 1984). Таким образом, очевидно, что нейроны OFF типа в зрительной системе кошки развиваются раньше, чем нейроны ON типа. И это явно отражается и в формировании Y клеток разных типов. Однако в ранних электрофизиологических исследованиях доминирования нейронов OFF типа в развивающемся НКТд отмечено не было (Daniels et al., 1978; Beckmann, Albus, 1982). Возможной причиной этого является общая трудность с регистрацией одиночных нейронов разных типов у незрелых животных.

Что до четвёртого пункта, то первичной мишенью геникулятных Y нейронов являются оба поля первичной зрительной коры: 17 и 18. При этом данные указывают на то, что поле 18 получает больший процент проекций из слоёв См и A1 (Holländer, Vanegas, 1977; Niimi et al., 1981; Geisert, 1985), причём по большей части – с вентральной части слоя A1 (Geisert, 1985). Таким образом, общий паттерн расположения Y нейронов, связывающихся с полем 18, сходен с паттерном распределения SMI-32-иммунопозитивных нейронов

животных в возрасте 0-10 дней. Возможно, это указывает на более раннее созревание данной популяции Y нейронов. И в пользу этого предположения свидетельствуют следующие данные: (1) поле 18 является частью проводящего канала, отвечающего за анализ движений (Bisti et al., 1985; Pasternak, Maunsell, 1992; Vajda et al., 2004), который, в свою очередь, у хищных и приматов созревает рано (Braddick, Atkinson, 2007; Kiorpes et al., 2012).

И первый пункт. Как было сказано выше, ожидалось опережающее развитие нейронов слоя А, получающего проекции из контралатерального глаза. Однако показано обратное. Вероятно, это связано с комплексом факторов, которые влияют на эти слои, помимо только лишь входа от определённого глаза.

А теперь вернёмся к ПГЯ. Это ядро развивается раньше, чем НКТд, о чём свидетельствуют как анатомические данные на контрольной выборке (Fitzgibbon, 2006), так и данные по монокулярной депривации (Robson, Martin-Elkins, 1985). В этом ядре выявлена транзиторная экспрессия нефосфорилированных доменов тяжёлых цепей нейрофиламентов, почти исчезающая у взрослых. Попытка выявить транзиторные проекции ПГЯ к дальним структурам, как было сказано выше, была не совсем успешной: в ядре выявлены лишь единичные нейроны, ретроградно меченные после введения трейсера в первичную зрительную кору. А информация относительно преимущественного входа в ПГЯ нейронов X, Y или W типа отсутствует. Поэтому единственное предположение, которое можно сделать: данная популяция связана с таковой в пределах НКТд и принимает участие в функции независимых от зрительного опыта геникулокорковых нейрональных сетей. Возможно, популяция SMI-32-иммунопозитивных нейронов ПГЯ имеет принимает участие в транзиторм торможении рано формирующихся нейронов Сп слоёв.

2.4. Популяция нейронов, синтезирующая кальретинин

Нейроны, экспрессирующие кальретинин, у животных всех возрастов распределены в пределах слоёв равномерно, однако основное число иммунопозитивных волокон отмечено в слоях Сп. Взрослый паттерн распределения кальретинин-иммунопозитивных нейронов выявлен у животных в возрасте 5-9 недель, что соответствует возрасту запуска тормозной системы на основе ГАМК-синтезирующих нейронов, как это было сказано выше (Berardi, Morrone, 1984). Средний размер сомы иммунопозитивных нейронов хорошо соответствует таковому у общей популяции интернейронов НКТд кошки: 10–20 μm (Guillery, 1966) и популяции ГАМК-ергических парвальбумин-иммунопозитивных нейронов: 9–17 μm (Stichel et al., 1988). Ранее было выявлено 3,5-кратное приращение размера сомы ГАМК-ергических нейронов НКТд у взрослых кошек, по сравнению с новорождёнными (Carden et al., 2000), что хорошо согласуется с представленными данными. Однако у кошек в возрасте 12-ти недель было также выявлено лишь частичное пересечение иммуномечения к кальретинину и GAD67 было лишь частичным, что позволяет предположить, что данная популяция лишь частично относится к тормозным ГАМК-эргическим интернейронам.

Примечательно, что у животных в возрасте 0-28 дней обнаружена ранее неизвестная популяция крупных нейронов в слоях Сп, наиболее ярко выраженная у животных в возрасте первых двух недель. Размер сомы данных нейронов в несколько раз превышал таковую у интернейронов, тогда как известно, что размер интернейронов НКТд составляет лишь 30-50% от такового у релейных клеток (Fitzpatrick et al., 1984; Duffy et al., 2012). Таким образом, данная популяция крупных клеток не может быть отнесена к интернейронам. Вероятная роль этих нейронов – часть третьего проводящего канал (см. ниже).

Как было сказано выше, помимо хорошо известных Y/Магно и X/Парво проводящих каналов, существует и третий канал: W/Конио. Этот третий канал

изучен в наименьшей степени, но в последнее время привлекает пристальное внимание исследователей (Klein et al., 2016; Eiber et al., 2018; Huo et al., 2019; Rima, Schmid, 2020). Его связывают с восприятием движущихся и вспыхивающих объектов, цветовым зрением на основе коротковолновых колбочек и контроле саккадической супрессии (см. Casagrande, 1994; Hendry, Reid, 2000).

В НКТд приматов и древесных землероек в слоях, относящихся к третьему проводящему каналу, были выявлены кальбиндин- (Baldwin, Krubitzer, 2018; Diamond et al., 1993; Goodchild, Martin, 1998; Johnson, Casagrande, 1995; Yan et al., 1996; Rodman et al., 2001; Soares et al., 2001) и кальретинин-иммунопозитивные нейроны (Yan et al., 1996; Soares et al., 2001) (Таблица 15). В противоположность этому, у хищных подобной ассоциации с кальбиндин-иммунопозитивными нейронами не выявлено (Demeulemeester et al., 1991; Sanchez-Vives et al., 1996), а связь с кальретинин-иммунопозитивными нейронами не исследована вовсе (Таблица 15). В представленном в диссертации исследовании выявлено большое число кальретинин-иммунопозитивных волокон. Предположительный источник этих волокон – соответствующие нейроны ганглиозного слоя сетчатки. В сетчатке приматов кальретинин является маркером ганглиозных нейронов малого и среднего размера: так называемых «*narrow thorny*» или «*broad thorny*» нейронов (Chandra et al., 2017). Основные характеристики данных нейронов сходны с таковыми у W нейронов хищных: так называемых «*small bistratified*» клетки (см. Casagrande, 1994).

У кошки большинство клеток, которые ретроградно метятся после введения трейсера в передние холмики (основная целевая структура третьего проводящего канала (Mize et al., 1992; Mize, 1999; Soares et al., 2001)), относятся к W типу и синтезируют кальретинин (Hong et al., 2002). Таким образом, связь между третьим проводящим каналом и кальретинином у хищных тоже существует. Более того, размерность физиологически идентифицированных нейронов W типа в НКТд кошки: 137–304 μm^2 (Hickey,

1980; Stanford et al., 1983; Kageyama, Wong-Riley, 1986) сходна с той, что показана для крупных кальцетинин-иммунопозитивных нейронов у кошек в возрасте 0-4 недель. Интересно, что с возрастом у кошки выявлено 3-кратное приращение размера сомы нейронов А-слоёв НКТд (Kalil, 1978); но параллельно – небольшое снижение размера сомы нейронов С-слоёв (Friedlander, 1982). Именно такое небольшое снижение размера сомы кальцетинин-иммунопозитивных нейронов выявлено и в данной работе.

Kato и коллеги (1984) описали у кошек в возрасте 0-2 недель транзиторную популяцию крупных нейронов слоёв Сп, проецирующихся в I слой первичной зрительной коры. Сходства этих клеток с крупными кальцетинин-иммунопозитивными клетками очевидна: существование в один и тот же период развития и размер. Таким образом, наиболее вероятно, что выявленная транзиторная популяция крупных кальцетинин-иммунопозитивных нейронов относится к релейным нейронам W типа. В свете данных об отсутствии изменений в популяции W нейронов слоёв Сп НКТд у кошки после монокулярной депривации (Spear et al., 1989) и более раннем формировании геникулятного уровня третьего проводящего канала у приматов (Lachica, Casagrande, 1988; Ty et al., 1998), можно предположить, что данная популяция не только формируется раньше остальных, но и отвечает за геникулокорковые взаимодействия во время раннего постнатального периода.

Одними из первых нейронов зрительной коры, испытывающими влияние со стороны зрительного таламуса, являются клетки Кахаля-Ретциуса. Они будут рассмотрены ниже, после описания данных о распределении в зрительном таламусе фермента ацетилхолинэстеразы.

Таблица 15. Распределение нейронов, синтезирующих парвальбумин, кальбиндин и кальренин, в дорзальном наружном коленчатом теле (НКТд) хищных и приматов. Слои НКТд хищных: А, А1, СМ (С магноцеллюлярный) и Сп (С парвоцеллюлярный). Слои НКТд приматов: М – магноцеллюлярные, П – Парвоцеллюлярные, К -кониоцеллюлярные, I – вставочные (intercalated), S – поверхностные (superficial). нд – нет данных. С изменениями по (Merkulyeva et al., 2026).

Вид животного	Парвальбумин	Кальбиндин	Кальренин	Ссылки
Хищные				
<i>Felis catus</i>	А, А1, СМ, Сп	А, А1, СМ, Сп	нд	1
<i>Felis catus</i>	А, А1, СМ, Сп	А, А1, СМ, Сп	нд	2
<i>Felis catus</i>	А, А1, СМ, Сп	А, А1, СМ, Сп	нд	3
Приматы				
<i>Macaca mulatta</i>	нд	М, П, S, I; в М и П редко	нд	4
<i>Macaca fascicularis</i> , <i>Macaca nemestrina</i>	М, П	М, П, S, I; в М и П умеренно	нд	5
<i>Galago crassicaudatus</i>	М, П	К, I, М	нд	6
<i>Macaca fascicularis</i>	М, П	S, I	S, I	7
<i>Callithrix jacchus</i>	М, П, S, I, в S и I редко	S, I	нд	8

<i>Macaca fascicularis</i> , <i>Macaca mulatta</i>	нд	М, П, S, I; в М и П редко	нд	9
<i>Cebus apella</i>	М, Р	S, I	S	10
<i>Macaca fascicularis</i> , <i>Macaca mulatta</i>	нд	К*	нд	11

* в данной ссылке слою S и I обозначены как K слою.

1 – Demeulemeester et al., 1991; 2 – Arckens et al., 1994; 3 – Hogan et al., 2001; 4 – Mize et al., 1992; 5 – Blümcke et al., 1994; 6 – Johnson, Casagrande, 1995; 7 – Yan et al., 1996; 8 – Goodchild, Martin, 1998; 9 – Rodman et al., 2001; 10 – Soares et al., 2001; 11 – Murray et al., 2008.

2.5. Исследование распределения ацетилхолинэстеразы в зрительном таламусе кошки

Зрительный таламус, в частности, НКТд и ПГЯ, находится под модулирующим влиянием со стороны ствола мозга, в первую очередь, ретикулярной формации (Steriade, Llinás, 1988; Fitzpatrick et al., 1989; Raczkowski, Fitzpatrick, 1989; Carden et al., 2000). Эти структуры являются основным источником холинергических проекций в комплекс НКТд (Cucchiari et al., 1988). Одним из нейромодуляторов, контролирующих работу холинергических нейронных сетей, является ацетилхолинэстераза (АХЭ) – фермент, катализирующий гидролиз ацетилхолина в синаптической щели (Rasmusson et al., 2000). АХЭ вовлечена в процессы роста и дифференцировки нейронов, и образование межнейронных связей во время онтогенеза (Kristt, 1989; Bigbee et al., 1999; Brimijoin, 2005). Во время эмбрионального и раннего постнатального онтогенеза наблюдают временно высокий синтез АХЭ в разных структурах головного мозга: у кошки (Bear et al., 1985), приматов (Kostovic, Goldman-Rakic, 1983; Barone et al., 1994) и крысы (Robertson et al. 1988; Geula et al. 1995), что связывается с периодом интенсивного роста аксонов и синаптогенеза. Также показано, что у незрелых животных в некоторых зрительных структурах обнаруживаются особенные паттерны распределения продукта гистохимической АХЭ реакции, исчезающее у взрослых животных (Robertson et al., 1989). Принимая во внимание факт наличия некоторых транзиторных нейрональных популяций в НКТд и ПГЯ, было сделано предположение о возможности существования временных входов со стороны из ствола мозга во время первых постнатальных недель.

В соответствие с этим, исследовано распределение АХЭ в зрительном таламусе кошек в возрасте первых 4-х недель. По причине значительного уровня шума на итоговых изображениях (продукт гистохимической реакции при выявлении АХЭ представляет собой не отдельные нейроны или тонкие волокна, но значительные площади нейропиля), проанализировать НКТд и ПГЯ не удалось. Но стал возможным анализ соседнего комплекса зрительных

таламических ядер – комплекса заднелатеральных ядер и подушки (ЗЛ-пульвинар).

Комплекс ЗЛ-пульвинар является вторым из основных таламических ядер, принимающих ретинальные афференты у хищных и приматов. Комплекс подразделяется на латеральное и медиальное заднелатеральные ядра (ЗЛл и ЗЛм) и собственно подушку зрительного бугра (*pulvinar*) (Berson, Graybiel, 1983; Raczkowski, Rosenquist, 1983). У хищных ядро ЗЛл уникально тем, что является единственным из ассоциативных ядер зрительного таламуса, организующим реципрокные связи со зрительной корой (Berson, Graybiel, 1983; Kato, 1990; Casanova et al., 1997). Эти проекции полагают модуляторными (de Souza et al., 2020). Ядро ЗЛл вовлечено в высшие этапы обработки информации о движущихся объектах (Dumbrava et al., 2001), а также полагается ответственным за остаточное зрение после повреждения первичной зрительной коры (Payne et al., 1996; Kaas, 2015). Не могу не отметить, что несмотря на важную роль этого ядра, о его постнатальном развитии до сих пор мало что известно.

Паттерн распределения АХЭ в ЗЛ-пульвинар комплексе у взрослых животных не отличался от данных литературы: наибольший уровень активности АХЭ был выявлен в собственно ядре подушки и в ЗЛм ядре, а наименьший — в ЗЛл ядре (Berson, Graybiel, 1983). У новорождённых животных (возраст Д0-Д4) активность АХЭ в ядре ЗЛм также была выше, чем в ядре ЗЛл. Однако у этих животных окрашивание ядра ЗЛл является не однородным, как у взрослых, но состоит из регулярно чередующихся скоплений тёмного нейропиля (в виде овальных кластеров) и светлых зон между ними (Рисунок 51). Размерные характеристики АХЭ кластеров у новорождённых сильно варьировали, поэтому в дальнейшем в анализ вошли только данные по их оптической плотности.

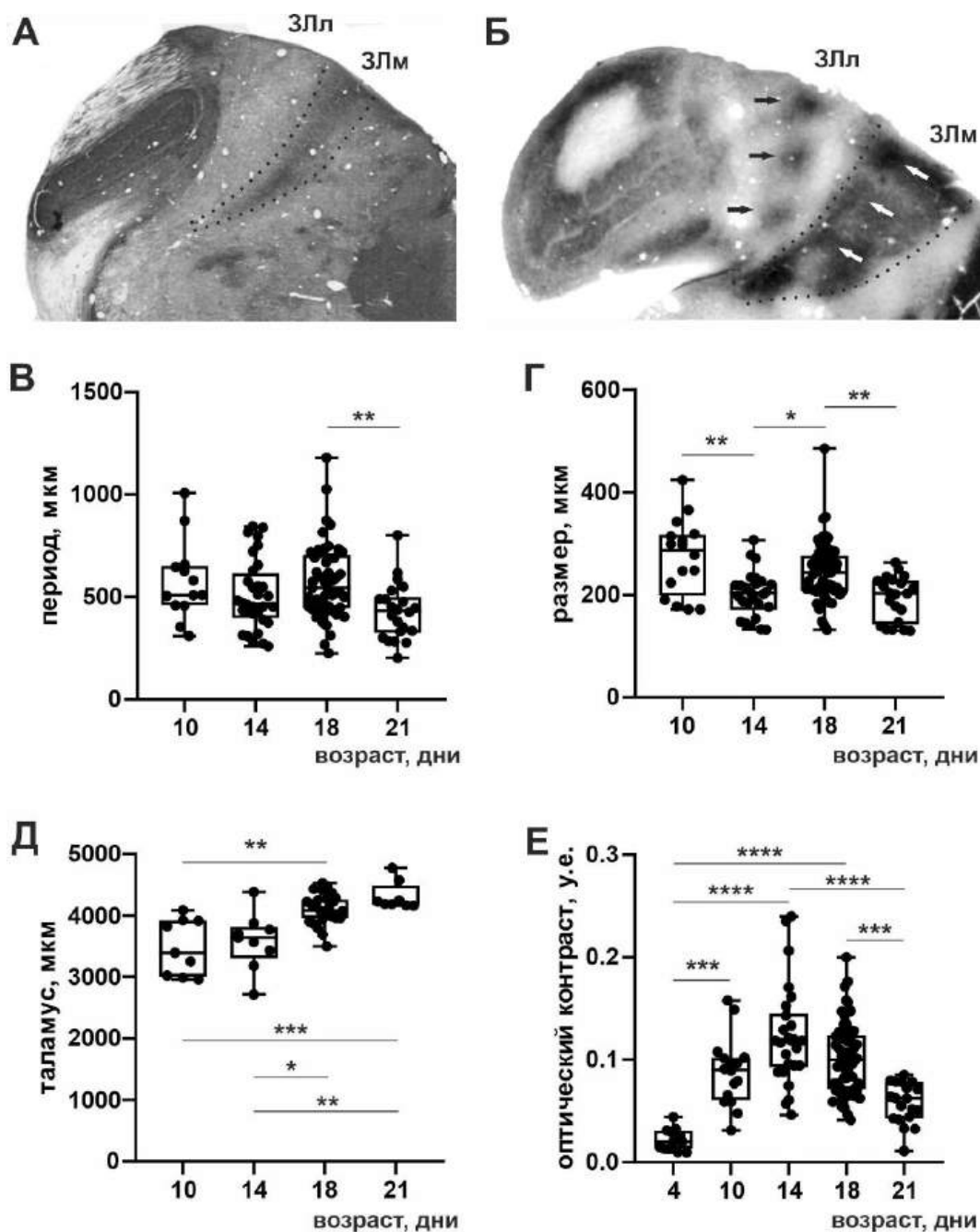


Рисунок 51. Распределение фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в комплексе заднелатеральных ядер и подушки (ЗЛ-пульвинар) у кошек в возрасте 4–21 дней и взрослых. А – взрослое животное. Б – животное 14-дневного возраста. Отдельные кластеры в ядрах ЗЛл и ЗЛм обозначены чёрными и белыми стрелками. В, Г, Е – характеристики АХЭ кластеров: периодичность (В), линейный размер (Г), оптический контраст (Е), у животных разного возраста. Д – линейный размер дорзального таламуса в области ЗЛ-пульвинар комплекса. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$. С изменениями по (Меркульева и др., 2020).

У животных в возрасте 10–21 дней АХЭ кластеры визуализировались даже более чётко; число этих образований составило 3–5 вдоль дорзовентральной оси ядра (Рисунок 51). Кластеры были наиболее явно различимы на каудальном полюсе ядра (стереотаксический уровень А3.0–А4.5). Контрастирование изображений срезов этих животных позволило увидеть, что в ядре ЗЛм тоже есть локусы с более интенсивно окрашенным нейропилем; они расположены напротив соответствующих локусов в ядре ЗЛл (Рисунок 51).

Расстояние между АХЭ кластерами сильно варьировало в пределах каждой возрастной группы (Д10: 576 ± 194 мкм; Д14: 509 ± 171 мкм; Д18: 578 ± 185 мкм; Д21: 430 ± 137 мкм), однако достоверно уменьшалось с возрастом (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 12,26$, $p = 0,0065$) (Рисунок 51). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверное отличие показано между группами Д18 и Д21 ($p = 0,0061$). Размер АХЭ кластеров также достоверно снижался с возрастом (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 22,98$, $p < 0,0001$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверное отличие показано между большинством групп (Д10 vs Д14: $p = 0,0046$; Д10 vs Д21: $p = 0,0021$; Д14 vs Д18: $p = 0,0103$; Д18 vs Д21: $p = 0,0045$) (Рисунок 51). Важно отметить, что в период между Д10 и Д21 происходит достоверное нарастание размера зрительного таламуса в районе комплекса ЗЛ-пульвинар (3393 мкм vs 4207 мкм, тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(3) = 24,15$, $p < 0,0001$), соответствующее известной динамике постнатального роста таламуса (Villablanca et al. 2000). Таким образом, относительный размер АХЭ кластеров в период с 10 по 21 постнатальный день уменьшается значительно.

Как было сказано в разделе Методы, для количественной оценки степени выраженности АХЭ кластеров высчитывали их оптический контраст, используя формулу Майкельсона. Сравнение возрастов показало, что в короткий период времени, с 4-ый по 14-ый день, происходит быстрое нарастание контраста АХЭ кластеров (с $0,022$ у.е. до $0,123$ у.е.), за которым следует такое же быстрое падение контраста с достижением минимальных

значений у животных в возрасте 21-х дней (с 0,123 у.е. до 0,057 у.е.). Зависимость контраста АХЭ кластеров от возраста является достоверным (тест Краскела-Уоллиса: $\chi^2(4) = 57,04$, $p < 0,0001$). С учётом поправки на множественные сравнения, достоверное отличие выявлены между следующими группами: Д4 vs Д10 ($p = 0,0007$), Д4 vs Д14 ($p < 0,0001$), Д4 vs Д18 ($p < 0,0001$), Д14 vs Д21 ($p < 0,0001$) и Д18 vs Д21 ($p = 0,0003$) (Рисунок 51).

У 28-дневной группы АХЭ кластеры были видны только у одного животного из трёх; в более старшем возрасте кластеры полностью исчезали, и картина распределения АХЭ становилась сходной с таковой у взрослых кошек: однородной (Graybiel, Berson, 1980).

Таким образом, в период от рождения до начала критического периода в ЗЛ-пульвинар комплексе существует транзиторное образование в виде регулярно расположенных кластеров с высоким уровнем активности АХЭ в нейропиле. Прежде подобное неравномерное распределение АХЭ было выявлено у кошки – в ядре ЗЛм и передних холмиках (Graybiel, Berson, 1980). Однако эти структуры сами по себе характеризуются высоким содержанием АХЭ; тогда как содержание АХЭ в ядре ЗЛл взрослых кошек крайне низкое (Berson, Graybiel, 1991). Важно, что локусы с высоким содержанием АХЭ в ядрах ЗЛл и ЗЛм располагались напротив друг друга; возможно, это отражает их родственную природу. Известно, что ядро ЗЛм получает основной объём проекций от передних холмиков (Graybiel, Berson, 1980; McNaffie et al., 1991), то есть можно предположить, что АХЭ кластеры в ядре ЗЛл также получают проекции от этих структур. Данное предположение подкрепляется данными исследований, в которых в наиболее латеральной части ядра ЗЛл (на границе с пульвинар) были выявлены меченые нейроны после введения антероградного трейсера в передние холмики (Abramson, Chalupa, 1988), то есть данное ядро связано с передними холмиками даже у взрослых животных. Можно предположить, что у молодых животных эти проекции могут быть более широко распространены в пределах ядра.

В любом случае, выявленные АХЭ кластеры могут являться элементом общей модульной организации зрительной системы. Нейроны ЗЛл, посылающие афферентные волокна в зрительную кору, организованы кластерным образом (Berson, Graybiel, 1991); подобная кластеризация связей показана также и для нейронов ЗЛл, получающих ретинальные, стволовые и корковые проекции (Abramson, Chalupa, 1988; Pospichal et al., 1996; Boire et al., 2004). Таким образом, во-первых, ядро ЗЛл можно полагать модульной структурой, во-вторых, вероятным кандидатом на роль молекулярной основы этой модульности могут быть локусы с высоким содержанием АХЭ.

Точная природа кластерной организации ядра ЗЛл не ясна; она может быть связана с процессами развития самих нейронов, поскольку накопление АХЭ напрямую влияет на дифференцировку нейронов, рост аксонов и дендритов, синаптогенез, как это было сказано выше (Robertson et al., 1988; Kristt, 1989; Bigbee et al., 1999; Brimijoin, 2005), или отражать ветвление богатых АХЭ волокон, приходящих из соответствующих структур. По крайней мере, неоднородная структура ядра ЗЛл неоднократно отмечалась в электрофизиологических работах (Casanova et al., 1989; Chalupa, Abramson, 1989; Dumbrava et al., 2001).

Важно, что нарастание оптического контраста АХЭ патчей происходит в сжатые сроки: от минимального, в возрасте 4-х дней, до максимального — в возрасте 14 дней, и обратно — к возрасту 21–28 дней. Прежде транзиторное усиление активности АХЭ во время раннего постнатального развития было выявлено в передних холмиках кошки (Illing, Graybiel, 1994), таламических ядрах крысы (Robertson et al., 1989), первичной зрительной коре кошки и макаки (Bear et al., 1985; Dyck, Cynader, 1993; Barone et al., 1994). Более того, в работе (Bear et al., 1985) транзиторная популяция нейронов нижнего этажа первичной зрительной коры, содержащих высокую концентрацию АХЭ, показана у кошек в возрасте 15 дней; данная популяция постепенно пропадала, полностью исчезая у животных в возрасте 3-х месяцев. Таким образом, пик выраженности этой популяции полностью совпадает с пиком выраженности

АХЭ кластеров ядра ЗЛЛ. В коре крысы также выявлена популяция нейронов нижнего этажа, синтезирующих АХЭ во время узкого этапа раннего постнатального онтогенеза (Geula et al., 1995). В этой же работе показано, что клетки Кахаля-Ретциуса временно экспрессируют АХЭ (Geula et al., 1995). Принимая во внимание то, что ядро LPI тесно связано с первичной зрительной корой, можно предположить, что развитие транзиторных популяций в пределах этих структур взаимосвязано.

2.6. Исследование клеток Кахаля-Ретциуса в первичной зрительной коре кошки

Клетки Кахаля-Ретциуса расположены в I слое развивающейся коры и отвечают за контроль миграции нейронов вдоль радиальной глии во время кортикогенеза (Rakic, 2007; Kirischuk et al., 2014). В данных клетках выявлена высокая концентрация матриксного гликопротеина реелина, который, в свою очередь, является регулятором кортикогенеза (Alcántara et al., 1998; Gil et al., 2014). Несмотря на значительное сходство базовых механизмов кортикогенеза и нейрохимического статуса развивающейся коры у грызунов, хищных и приматов (Kirischuk et al., 2014; Luhmann et al., 2020), принято считать, что клетки Кахаля-Ретциуса синтезируют тяжёлые нейрофиламенты, в том числе, нефосфорилированные, только у приматов (Campbell, Morrison, 1989; Verney, Derer, 1995), но не у грызунов и хищных (Verney, Derer, 1995). О роли тяжёлых нейрофиламентов в процессах развития и пластичности нервной системы было сказано выше. Поэтому было проведено короткое поисковое исследование экспрессии клетками Кахаля-Ретциуса первичной зрительной коры новорождённых кошек нефосфорилированных доменов тяжёлых цепей нейрофиламентов (с помощью антител SMI-32).

В слое I первичной зрительной коры исследованных животных были выявлены SMI-32-иммунопозитивные нейроны, имеющие характерную морфологию клеток Кахаля-Ретциуса: длинное веретенообразное тело, расположенное параллельно пиальной поверхности коры и перпендикулярно

отходящие по направлению к пиальной поверхности регулярные отростки, за что эти нейроны получили название «клетки-щётки» (Рисунок 52). Эти особенности соответствуют тем, что приняты для Кахаля-Ретциуса в литературе (Soda et al., 2003; Gil et al., 2014). Для сравнения на Рисунке 52 представлен результат трейсирования клеток Кахаля-Ретциуса с помощью липофильного красителя DiI: картины мечения сходны.

Чем интересен данный факт? В одной из работ, посвящённой развитию первичной зрительной коры крысы, было показано, что во время узкого этапа раннего постнатального онтогенеза клетки Кахаля-Ретциуса временно синтезируют фермент ацетилхолинэстеразу (АХЭ) (Geula et al., 1995). Это совпадает, во-первых, с периодом, когда в сетчатке постнатальных животных выявляют ретинальные волны, генератором которых являются ацетилхолиновые амакриновые клетки (Feller et al., 1997). Во-вторых, с периодом, когда обнаружен транзитный синтез АХЭ в таламическом ядре ЗЛл кошки, которое, как было сказано выше, имеет реципрокные связи со зрительной корой (Berson, Graybiel, 1983; Kato, 1990; Casanova et al., 1997).

Выше было предположено, что локусы с высоким содержанием АХЭ в ядре ЗЛл могут быть связаны с колликулярными проекциями. Известно, что у кошки передние холмики оказывают модулирующее влияние на НКТд (Torrealba et al., 1981; Xue et al., 1994), причём в большей степени воздействуют на нейроны W типа (Xue et al., 1994) – факт, который хорошо согласуется с данными о том, что у кошки наиболее плотные колликулярные проекции обнаружены в Сп слоях (Graham, 1977; Torrealba et al., 1981; Bruce, Stein, 1988). Не могу не отметить, что у приматов эти проекции выявлены, главным образом, в кониоцеллюлярных слоях (Lachica, Casagrande, 1993), которые являются аналогом Сп слоёв НКТд кошки. При этом передние холмики закладываются и развиваются очень рано; у кошки модульные структуры передних холмиков, в том числе – АХЭ модули, уже достаточно зрелы к моменту рождения (Graybiel, Illing, 1994).

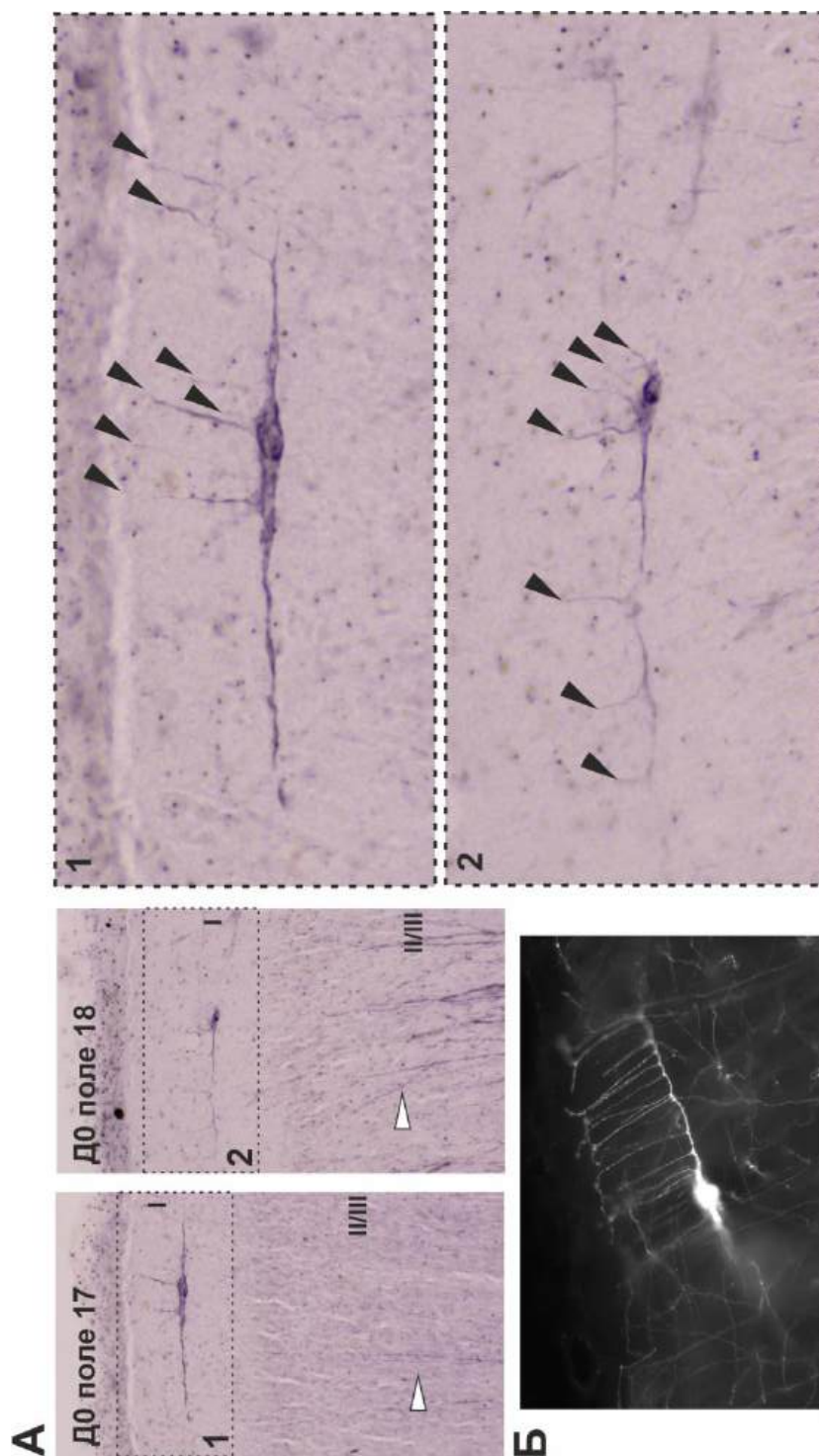


Рисунок 52. Клетки Кахаля-Ретциуса в первичной зрительной коре новорождённой кошки. А – SMI-32-иммуномечение. 1 и 2 – увеличенные изображения. I, II/III – слои коры. Чёрными стрелками маркированы характерные отростки, отходящие перпендикулярно поверхности коры. Белыми стрелками маркированы апикальные дендриты иммунопозитивных пирамидных нейронов. Б – прямое мечение липофильным трейсером DiI. С изменениями по (Merkulyeva, Mikhalkin, 2021).

Возвращаясь к факту обнаружения у кошек в возрасте 0-2 недель транзиторной популяции крупных нейронов слоёв Сп, проецирующихся в I слой первичной зрительной коры (Kato et al., 1984), отмечу, что авторы не описали конкретный тип нейронов I слоя, получающего эти входы. Принимая во внимание, что клетки Кахаля-Ретциуса являются основными элементами развивающейся коры (помимо мелких тормозных интернейронов) (Zescevic, Rakic, 2001), можно предположить наличие прямой транзиторной связи между крупными нейронами слоёв Сп и клетками Кахаля-Ретциуса.

Важно также, что в ПГЯ также выявлена транзиторная популяция нейронов: кальретинин-позитивных; время её существования совпадает с таковым и для нейронов Кахаля-Ретциуса, и АХЭ кластеров в ядре ЗЛл, и крупных нейронов Сп слоя НКТд. Также важно отметить, что факт наличия у выявленных клеток SMI-32-иммуномечения указывает на их функциональную зрелость. Важный момент – существуют данные в пользу участия нейронов Кахаля-Ретциуса не только в организации горизонтальных взаимодействий в коре, но и вертикальных: формирование вертикальных дендритных кластеров и нейрональных микроколонок (Nishikawa et al., 2002) – основы корковых модулей.

Финальная часть этой схемы – система ЦО модулей (блобов), о которых шла роль в части Обзор Литературы. Как было сказано выше, все корковые модули первичной зрительной коры центрируются относительно ЦО модулей, поэтому последние можно полагать «организаторами» корковых колонок. Выше было также сказано о том, что в самых центрах ЦО модулей ветвятся аксоны W / Кониоцеллюлярных нейронов НКТд (Fitzpatrick et al., 1983; Weber et al., 1983; Diamond et al., 1985; Lachica, Casagrande, 1992; Hendry, Yoshioka, 1994; Kawano, 1998; Casagrande et al., 2007). Таким образом, элементы третьего проводящего канала можно также полагать «организаторами» корковых колонок.

Значительным аргументом в пользу этого предположения являются результаты элегантного исследования J. Sharma, A. Angelucci и M. Sur (2000).

Авторы индуцировали формирование ориентационных колонок в слуховой коре хорьков, удалив у последних первичную зрительную кору (и, как следствие, вызвав ретроградную дегенерацию нейронов дорзальных слоёв НКТд) и задние холмики, являющимся основным источником афферентации в слуховую кору (Sur et al., 1988). Нейроны слуховых таламических ядер – медиальных коленчатых тел, в этой модели характеризовались клеточными ответами, свойственными W клеткам вентральных слоёв НКТд (Sur et al., 1988; Roe et al., 1993). Таким образом, сохранность одних лишь W нейронов позволяет спровоцировать развитие функциональных зрительных модулей в деафферентированной и реафферентированной слуховой коре. В свете этих исследований укажу, что одна из функций третьего проводящего канала – участие в слепозрении, т.е. сохранении некоторых аспектов зрительного восприятия после поражения первичной зрительной коры у приматов, в том числе, человека (Weiskrantz et al., 1974; Denny-Brown, Chambers, 1976; Rodman et al., 1990, 2001; Danckert, Rossetti, 2005; Leopold, 2012; Percival et al., 2014; Ajina et al., 2015). Однако данный феномен особенно ярко выражен у хищных (Sprague et al., 1977; Payne et al., 1996). Кандидатом на роль компенсаторной/остаточной системы является петля «сетчатка – передние холмики – Кониоцеллюлярные слои НКТд» (Schmid et al., 2009, 2010).

Отмечу, что как как геникулятные нейроны Сп слоёв, так и ПГЯ не иллюстрируют изменений после монокулярной депривации (Sur et al., 1988; Guimarães et al., 1990), что указывает на их раннее формирование и участие в работе зрительных сетей во время докритического периода. Взаимосвязь между этими элементами представлена на Рисунке 53.

В ранних исследованиях было показано, что ритмическая световая стимуляция с частотой 15 Гц приводит к усилению в их первичной зрительной коре кошек степени выраженности ЦО модулей, даже при кратковременной экспозиции (Меркульева и др., 2003; Меркульева, Макаров, 2004, 2008). Тогда это было связано с избыточной активацией Y проводящего канала. Однако теперь полагаю, что выявленный феномен отражает активацию W

проводящего канала, который, как было сказано в разделе Обзор Литературы, также настроен на восприятие мелькающих стимулов. Более того, именно W нейроны составляют развитую нейрональную популяцию у незрелых животных, и, как следствие, вовлечены в зрительное восприятие во время первых постнатальных недель.

Заключение. Таким образом, во время докритического периода развития у кошки выявлено несколько транзиторных систем таламических нейронов, гипотетической функцией которых является обеспечение ранних взаимодействий в системе «таламус-кора» и запуск функции зрительных корковых модулей. При этом среди проводящих зрительных каналов наиболее вовлечённым в данные взаимодействия полагается третий канал, сформированный нейронами W типа.



Рисунок 53. Схема организации связей между дорзальным ядром наружного коленчатого тела (НКТд), перигеникулярным ядром (ПГЯ), комплексом заднелатеральных ядер (ЗЛК) и первичной зрительной корой (ПЗК) новорождённых и взрослых кошек. Римскими цифрами обозначены слои коры. А, А1, См и Сп – слои НКТд. ЗЛл и ЗЛм – латеральное и медиальное ядра ЗЛ комплекса. Серые овалы – цитохромоксидазные (ЦО) модули (у новорождённых эти образования ещё отсутствуют, поэтому они бледные и маркированы пунктирными линиями). Зелёные овалы – ацетилхолинэстеразные (АХЭ) модули. ПХ – передние холмики. Сплошными линиями маркированы постоянные связи, пунктирными – транзиторные. Иммунопозитивные нейроны разных типов обозначены на вставке слева.

ЧАСТЬ 3. НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ЗРИТЕЛЬНОГО ТАЛАМУСА КАИРСКОЙ ИГЛИСТОЙ МЫШИ

В отличие от лабораторных грызунов: крысы и мыши, объём НКТ у новорождённой каирской иглистой мыши мало отличается от такового у взрослых: для ядер НКТд и НКТв составляет 49% и 91%, соответственно. При этом у новорождённой крысы объём НКТд составляет 1/10 от объёма НКТд взрослых, 0,1 vs 1,2 мм³; сходные данные получены для песчанки: 0,1 vs 1,16 мм³ (Satorre et al., 1986; Rübsamen et al., 1994). У 5-дневных мышей объём НКТд составляет 1/3 от объёма НКТд взрослых: 0,6 vs 1,8 мм³ (Neumann, Rabinowicz, 1980).

3.1. Деление комплекса наружного коленчатого тела

Что касается структурного подразделения комплекса НКТ (НКТд, НКТв и ИГЯ) каирской иглистой мыши, то она полностью соответствует таковой у прочих известных грызунов: крысы (Gonzalez et al., 2005; Li et al., 2023), мыши (Grubb, Thompson, 2004), хомяка (Horowitz et al., 2004), песчанки (Radtke-Schuller et al., 2016), скальной свинки (*Kerodon rupestris*) (Resende et al., 2018), замбийского землекопа (*Fukomys amatus*) (Bhagwandin et al., 2013), капского дамана (*Procavia capensis*) (Gravett et al., 2011). НКТд и НКТв в комплексе НКТ также выявлены у морской свинки (Giolli, Creel, 1973), нутрии (*Myocastor coypus*) (Niimi et al., 1963), гигантской тростниковой крысы (*Thryonomys swinderianus*) (Dwarika et al., 2008) и земляной белки (*Citellus tridecemlineatus*) (Vaidya, 1963).

Среди перечисленных видов наиболее изученными являются крыса и мышь. У них НКТд подразделяют на наружную и внутреннюю части, «*shell*» и «*core*» зоны, соответственно (Bickford et al., 2015; Okigawa et al., 2021; Li et al., 2023). Зона «*shell*» представляет собой узкую пластину, расположенную сразу под оптическим трактом; данная область получает входы от дирекционально-селективных ганглиозных клеток сетчатки ON-OFF типа (Huberman et al., 2009; Kay et al., 2011; Marshel et al., 2012; Piscopo et al., 2013; Bickford et al.,

2015; Kerschensteiner, Guido, 2017) и содержат дирекционально-селективные нейроны, сходные с нейронами W типа у хищных (Krahe et al., 2011; Bickford et al., 2015). Кортиковые проекции нейронов этой области ограничены главным образом слоем I первичной зрительной коры (Krahe et al., 2011; Cruz-Martín et al., 2014). Напротив, область «core» получает, главным образом, входы от ганглиозных клеток сетчатки Y (Huberman et al., 2008; Bickford et al., 2015; Martersteck et al., 2017) и X (Kerschensteiner, Guido, 2017) типов и содержит нейроны, сходные с нейронами Y и X типов у хищных (Krahe et al., 2011). Кортиковые проекции нейронов этой области выявлены в слоях IV и VI первичной зрительной коры (Cruz-Martín et al., 2014). Как было сказано выше, у песчанки также выявлено деление комплекса НКТ на НКТд, НКТв и ИГЯ (Mikkelsen et al., 1991; Radtke-Schuller et al., 2016); при этом областей «shell» и «core» у этого вида не показано.

Что касается ядра НКТв, то ретинальные терминалы выявлены главным образом в его наружной части, где они формируют своеобразную полосу (Piscopo et al., 2013; Okigawa et al., 2021; Sabbagh et al., 2021). Кортиковые проекции нейронов НКТв не выявлены (Ciftcioglu et al., 2020). У крыс также показаны ретинальные проекции к ИГЯ (Moore et al., 1994), однако данные о кортикальных проекциях его нейронов отсутствуют.

3.2. Нейроны комплекса наружного коленчатого тела, синтезирующие кальретицин

У взрослой крысы кальретицин-иммунопозитивные нейроны по большей части выявлены в ИГЯ и во внутренней части НКТв, и лишь единичные нейроны – в НКТд (Arai et al., 1992; Winsky et al., 1992; Fiuza et al., 2021), что соответствует данным на каирской иглистой мыши. Также, как у каирской иглистой мыши, в наружной части НКТд и НКТв (Arai et al., 1992; Winsky et al., 1992; Fiuza et al., 2021) крысы выявлены плотные пучки иммунопозитивных волокон.

В данной работе среди кальретинин-иммунопозитивных нейронов не выявлено тех, что также иммунопозитивны к GAD67, что указывает на то, что первые не относятся к системе тормозных ГАМК-эргических интернейронов. Природа данных клеток окончательно не ясна, однако, поскольку есть данные о том, что нейроны НКТв у крысы имеют свойства нейронов W типа (Sumitomo et al., 1979), и о том, что именно НКТв, но не НКТд у крысы получает колликулярные проекции (Mackay-Sim et al., 1983), можно предположить функциональную взаимосвязь между кальретинин-иммунопозитивными нейронами и нейронами W типа.

Во время развития, первые кальретинин-иммунопозитивные нейроны геникулятного комплекса (в ядрах НКТв и ИГЯ) выявлены у крысы очень рано: в возрасте E19 (Frassoni et al., 1998), что указывает на то, что кальретинин является маркёром ранней популяции таламических нейронов. У новорождённой каирской иглистой мыши число кальретинин-иммунопозитивных нейронов во всех ядрах НКТ значительно больше, чем у взрослых; это особенно ярко выражено в ядрах НКТв и ИГЯ. Возможно, это указывает на то, что данные нейроны организуют транзиторные нейрональные сети, сходно с тем, как это было предположено для ПГЯ у кошек (см. выше).

3.3. Нейроны комплекса наружного коленчатого тела, синтезирующие парвальбумин

У взрослой крысы парвальбумин-иммунопозитивные нейроны наиболее многочисленны в НКТв, при этом плотное мечение нейропиля показано в НКТд и наружной части НКТв (Moore, Card, 1994; Nada et al., 1999; Gonzalez et al., 2006). Данный паттерн сходен с таковым у взрослой каирской иглистой мыши. Отмечу, что в одной из этих работ (Gonzalez et al., 2006) выявлено большее число иммунопозитивных нейронов в срединной части НКТв, сходно с тем, что показано в данной диссертации. Ещё в двух работах основное парвальбумин-иммуномечение в НКТд крысы было выявлено у волокон, и

редко – у сомы нейронов (Schmidt-Kastner et al., 1992; Arai et al., 1994), что также сходно с представленными в диссертации данными.

У новорождённой каирской иглистой мыши, в отличие от взрослых, в НКТв выявлены лишь единичные иммунопозитивные нейроны. Сходно с этим, отсутствие соматического парвальбумин-иммуномечения было показано у новорождённых крыс (Frassoni et al., 1991; Okoyama, Moriizumi, 2001). Полученные данные указывают на зависимость развития популяции парвальбумин-иммунопозитивных нейронов НКТ от сенсорного опыта, сходно с тем, что показано у кошки (см. выше).

3.4. Нейроны комплекса наружного коленчатого тела, синтезирующие декарбоксилазу глутаминовой кислоты

У взрослой крысы, мыши и песчанки GAD-иммунопозитивные нейроны обнаружены в НКТд и НКТв, при этом наибольшее их число – в НКТд (Giolli et al., 1985; Benson et al., 1992; Moore, Card, 1994; Hammer et al., 2014). Эти данные сходны с теми, что получены для каирской иглистой мыши. Так же, как и у каирской иглистой мыши, более интенсивное иммуномечение в НКТв, по сравнению с НКТд, показано у мыши (Hammer et al., 2014; Sabbagh et al., 2021), крысы (Moore, Card, 1994; Langel et al., 2018), африканской травяной крысы (*Arvicanthis niloticus*) (Langel et al., 2018). Отмечу, что в одной из работ (Langel et al., 2018) использованы антитела не к GAD67, но к GAD65.

В части работ (например, Moore, Card, 1994) отмечено, что иммуномечение нейропиля значительно маскирует соматическое иммуномечение; сходная проблема обозначена и в данной диссертации. Что касается прочих особенностей иммуномечения нейропиля, то у крысы и мыши выявлено более яркое иммуномечение в наружной части НКТв, по сравнению с внутренней частью ядра (Ohara et al., 1983; Hammer et al., 2014), что соответствует данным каирской иглистой мыши. Сходные отличия между внутренней и наружной частями НКТд выявлены у крысы при использовании антител к ГАМК (Gabbott et al., 1985).

Иммунопозитивные к GAD67 нейроны были выявлены в НКТ у новорождённой каирской иглистой мыши. Это сходно с данными по ГАМК-иммуномечению в НКТ новорождённой крысы (Gabbott et al., 1986). Что касается иммуномечения к GAD, то у крысы показано её приращение от рождения (McDonald et al., 1981), что тоже сходно с данными по каирской иглистой мыши.

3.5. Нейроны комплекса наружного коленчатого тела, синтезирующие нефосфорилированные домены тяжёлых нейрофиламентов

Что касается природы SMI-32-иммунопозитивных нейронов, то размер их сомы намного больше, чем размер сомы нейронов, иммунопозитивных к кальбиндину, кальретинину и парвальбумину, что указывает на то, что данная популяция, как и у хищных (Bickford et al., 1998) и приматов (Soares et al., 2008), относится к релейным клеткам, а не к интернейронам.

Данные по распределению SMI-32-иммунопозитивных нейронов в комплексе НКТ грызунов отсутствуют. Однако есть работа по распределению этих нейронов в НКТ белки; это распределение является равномерным (Felch, Van Hooser, 2012), сходно с тем, что показано для каирской иглистой мыши.

Данные по развитию SMI-32-иммунопозитивных нейронов у грызунов также отсутствуют. Однако, как сказано выше, у новорождённых кошек данное иммуномечение позволяет более чётко визуализировать компартменты НКТ, чем у взрослых животных. Это же очевидно и при сравнении SMI-32-иммуномечения новорождённых и взрослых каирских иглистых мышей. Отмечу, что антитела SMI-32 полагаются, как у хищных и приматов (Gutierrez et al., 1995; Bickford et al., 1998), так и у грызунов (Coombs et al., 2006; Bleckert et al., 2014; Reinhard et al., 2019), селективным маркером нейронов Y проводящего канала. При этом в пределах НКТд новорождённой каирской иглистой мыши наибольшее число иммунопозитивных нейронов локализуется в его внутренней части, содержащей, как было сказано выше, Y нейроны. На фоне данных о том, что эти же антитела можно использовать в качестве

индикатора взросления нейронов (Kutcher, Duffy, 2007), можно предположить, что изменение паттерна распределения SMI-32-иммунопозитивных нейронов каирской иглистой мыши с возрастом может отражать, как и у кошки, гетерохронию развития разных субпопуляций Y клеток.

Заключение. Таким образом, как общее структурное деление комплекса НКТ, так и тонкая организация входящих в его состав ядер, у каирской иглистой мыши соответствуют таковым у общелабораторных грызунов: крысы и мыши. Более того, выявлено определённое сходство в развитии нейрональных популяций ядер таламуса у кошки и каирской иглистой мыши: (1) увеличение объёма популяции парвальбумин-позитивных тормозных интернейронов с возрастом. Тут следует оговориться: у кошки речь идёт о ядре НКТд, а у каирской иглистой мыши – ядре НКТв. Однако, у грызунов тормозные интернейроны самого НКТд закладываются в НКТв, из которого мигрируют во время развития (Golding et al., 2014). Поэтому сопоставление тормозных интернейронов разных ядер при сравнении кошки и грызунов является корректным. Важно отметить, что у кошки начало синтеза данными нейронами парвальбумина происходит при достижении высокого уровня нейрональной пластичности – на пике критического периода. Таким образом, тот факт, что у новорождённой каирской иглистой мыши парвальбумин-позитивные нейроны полностью отсутствуют, указывает на то, что в данном возрасте эти животные ещё не вступили в критический период, несмотря на зрелорождение. (2) В период от рождения до зрелости, как у кошки, так и у каирской иглистой мыши, выявлено значительное снижение объёма популяции интернейронов, синтезирующих кальретинин: в ядрах ПГЯ и НКТд / НКТв, соответственно. Это указывает на возможную транзиторную роль этой популяции во время раннего периода развития у обоих видов. (3) Использование антител SMI-32, которые являются маркерами Y проводящего канала, показано, что у новорождённых кошки и каирской иглистой мыши

паттерн распределения иммунопозитивных нейронов отличен от такового у взрослых животных: позволяет более чётко визуализировать внутреннюю структуру НКТд и НКТд / НКТв, соответственно. Вместе взятые, эти факты указывают на возможность трансляции пула данных, полученный на кошке, на грызунов.

ВЫВОДЫ

1. В пределах ориентационных модулей первичной зрительной коры кошек в возрасте от 4 до 7 месяцев наибольший уровень функционального отклика отмечен в локусах, отвечающих за восприятие горизонтальных стимулов. Предполагается связь этого явления с интегративным взаимодействием между зрительной, соматосенсорной и вестибулярной системами.
2. Общий функциональный сигнал в ориентационных модулях первичной зрительной коры кошки снижается при модификации зрительного окружения: полной световой депривации и ритмической световой стимуляции. При этом тонкая структура модулей, как и их общая геометрия, не меняются, что указывает на независимость формирования внутренней межнейронной организации ориентационных модулей от зрительного окружения.
3. В А-слоях дорзального ядра наружного коленчатого тела кошек в возрасте первых полутора недель (до запуска критического периода развития) выявлена временная субламинация, сформированная нейронами, имеющими разные уровни функционального созревания, что указывает на их гетерохронное развитие.
4. В интерламинарном пространстве дорзального ядра наружного коленчатого тела кошек в возрасте первых двух недель выявлена временная популяция тормозных нейронов, сходная с нейронами перигеникулятного ядра, осуществлявшего возвратное торможение наружного коленчатого тела. Предполагается функциональную общность этих двух популяций на раннем этапе развития таламуса кошки.
5. В Сп-слоях дорзального ядра наружного коленчатого тела кошек в возрасте до запуска критического периода развития выявлена временная популяция релейных нейронов, характеристики которой роднят её с релейными нейронами W проводящего канала, имеющего модуляторное влияние на активность прочих проводящих каналов.
6. В перигеникулятном ядре кошек в возрасте первых двух постнатальных недель выявлена временная популяция интернейронов, не являющаяся ГАМК-

ергической. Предположительно, эта популяция отвечает за поддержание баланса возбуждения и торможения во время модуляции передачи информации между зрительным таламусом и корой.

7. Сохранность тонкой функциональной организации ориентационных модулей первичной зрительной коры связана с существованием временных функциональных популяций зрительного таламуса, определяющих адекватный баланс торможения и возбуждения и имеющих модуляторные взаимодействия со зрительной корой. Ключевым элементом в этих взаимодействиях полагается кониоцеллюлярный (W) проводящий зрительный канал.

8. В пределах дорзального ядра наружного коленчатого тела новорождённой каирской иглистой мыши выявлены временные популяции нейронов, особенности развития которых сходны с таковыми у кошки. Функцией этих популяций полагается модуляция проведения зрительной информации в таламусе во время раннего периода развития.

ПРИЛОЖЕНИЕ. РИТМИЧЕСКАЯ СВЕТОВАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

Ритмическая световая стимуляция является одним из агрессивных видов антропогенного зрительного окружения, и способна модифицировать эффективность зрительного восприятия, нарушать глазодвигательные ритмы и в целом – изменять функционирование головного мозга. Значительная часть информации данной части диссертации была ранее представлена в моих обзорных публикациях (Меркульева, 2021, 2022).

1.1. Явление фоточувствительности

Одним из ярких примеров силы воздействия данной стимуляции является фоточувствительность⁸ – аномальная чувствительность к зрительной стимуляции, детектируемой на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде фотопароксизмального ответа. Этот ответ представляет собой паттерн в виде чередующихся спайков и медленных волн, так называемый потенциал «спайк-волна». Его триггером являются, в первую очередь, источники мелькающего света: телевизор, дисплеи, бытовое и специальное освещение, блики света на поверхности воды, вращающиеся лопасти турбин и даже моргание, а также паттерны, состоящие из периодически расположенных элементов, например, шахматные решётки (Walter et al., 1946; Gastaut, Hunter, 1950; Wilkins et al., 1979; Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2001; Harding et al., 2008).

Чаще всего фотопароксизмальный ответ является генерализованным, т.е. продвигается по коре от затылочных областей к фронтальным, вызывая широко распространяющиеся волны патологической активности (Waltz et al., 1992; Verrotti et al., 2012; Kasteleijn-Nolst Trenité, 2019). В этом случае его также называют фотопароксизмальным ответом IV типа (Waltz et al., 1992).

Фоточувствительность – частый спутник идиопатической генерализованной эпилепсии: детской абсансной, ювенильной абсансной, ювенильной миоклонической, идиопатической затылочной эпилепсии, эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими

⁸ Наиболее полное представление о данном явлении можно получить в замечательной монографии под редакцией D.Kasteleijn-Nolst Trenité (2021).

приступами (Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2001; De Bittencourt, 2004; Lo et al., 2012; Verrotti et al., 2012; Taylor et al., 2013); в этих случаях она отмечается у 40-90% пациентов (Appleton et al., 2000; Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2021).

Однако фоточувствительность часто выявляется и в контроле: в масштабных исследованиях, охвативших сотни учащихся начальной школы Франции, Германии, Дании и Швеции, фотопароксизмальный ответ был выявлен у детей, составляющих от 7-9% (Nekhorocheff, 1950; Doose et al., 1969; Eeg-Olofsson et al., 1971) до 26% (Brandt et al., 1961) от общей выборки, при этом лишь незначительный процент из них показал отклонения ответа ЭЭГ от нормы до действия провоцирующей зрительной стимуляции. Одним из самых массовых инцидентов, связанных с описываемым явлением, произошёл в Японии 16 декабря 1997 г, когда у нескольких сотен детей и подростков, большинство (76%) из которых прежде не имели в анамнезе *status epilepticus*, были спровоцированы эпилептические приступы во время просмотра мультфильма *Pocket Monsters (Pokemon)*, а именно – короткой сцены, содержащей ритмическую световую стимуляцию сине-красными вспышками с частотой 12.5 Гц (Ishida et al., 1998; Harding, Harding, 1999; Takahashi et al., 1999). Данный инцидент стал своеобразным триггером интереса к явлению фоточувствительности. В здоровой взрослой популяции встречаемость фоточувствительности ниже, чем у детей: при исследовании 13500 добровольцев в Великобритании фотопароксизмальный ответ был выявлен лишь у 0,3% из них (Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2021).

Фоточувствительность полагают генетически детерминированной (Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2001; de Haan et al., 2005; Lo et al., 2012; Szabó et al., 2012; Taylor et al., 2013), что доказывается, в том числе, близнецовым методом (Doose, Waltz, 1993; de Haan et al., 2005). И хотя конкретный ген, отвечающий за развитие данного состояния, не выявлен, существуют несколько кандидатных, в том числе – ген CHD2, расположенный в хромосомном участке 15q26 и кодирующий хромодоменный геликазный ДНК-связывающий белок 2, принимающий участие в регуляции транскрипции

(Galizia et al., 2015), а также хромосомные участки 7q32 (Pinto et al., 2005; подтверждено в более позднем исследовании (de Kovel et al., 2010)), 16p13 (Pinto et al., 2005; опровергнуто в более позднем исследовании (de Kovel et al., 2010)), 6p21 и 13q31 (Tauer et al., 2005; опровергнуто в более позднем исследовании (de Kovel et al., 2010)) или 5q35, 8q21 (de Kovel et al., 2010).

1.2. Характеристики провоцирующей зрительной стимуляции

Диапазон временных частот ритмической световой стимуляции, вызывающей фотопароксизмальный ответ, достаточно широк: от 1 до 100 Гц. Однако в данном диапазоне выделяют особый «максимально активный» поддиапазон: 12-20 Гц, а в нём – пиковую частоту, варьирующую от 15 Гц до 18 Гц (Walter et al., 1946; da Silva et al., 1990; Ishida et al., 1998; Topalkara et al., 1998; Takahashi et al., 1999; Appleton et al., 2000; Fisher et al., 2005; Harding et al., 2008; Xue et al., 2018).

На степень выраженности фотопароксизмального ответа влияют и иные физические характеристики зрительного стимула: его контраст, цветность, положение в поле зрения и пр. Число пациентов, иллюстрирующих фотопароксизмальный ответ, нарастает при увеличении контраста стимула (Harding, Fylan, 1999; Hermes et al., 2017). Неоднократно показано усиление эффекта при использовании цветовой ритмической световой стимуляции (Binnie et al., 1984; Harding, Fylan, 1999; Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2021); есть данные в пользу того, что наиболее провоцирующей является реверсивная стимуляция сине-красными вспышками (Shirakawa et al., 2001) или красными вспышками (Takahashi et al., 1999; Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2021), хотя встречаются и иные данные (Funatsuka et al., 2003; Hermes et al., 2017). Что касается яркости стимула, то зависимость от неё частоты патологического ответа не является линейной (Fisher et al., 2005). При этом в ряде работ показана более высокая эффективность тусклых стимулов (Hishikawa et al., 1967; Takahashi et al., 1999). Единогласного мнения относительно наиболее «активной» области поля зрения нет: существуют данные в пользу центра поля зрения (Takahashi, Tsukahara, 1998), а также те, что указывают на приращение

риска развития фотопароксизмального ответа при увеличении площади поля зрения, занятого провоцирующим стимулом (Wilkins et al., 2005; Hermes et al., 2017). Также отмечено, что бинокулярная стимуляция имеет значительно больший эффект, чем монокулярная (Hishikawa et al., 1967; Wilkins et al., 2004), что также отражает зависимость эффекта от площади активированной зоны поля зрения.

1.3. Механизмы фоточувствительности

Ритмики головного мозга. Одним из первых экспериментальных исследований воздействия ритмической световой стимуляции на работу головного мозга можно полагать проводимые в XIX веке работы Р. Janet (см. перевод с фр. Paul, Paul, 1925); однако эра изучения механизмов этого воздействия берёт начало в первой половине XX века, когда была выявлена синхронизация частоты «Бергеровского ритма» (по имени его открывателя Н. Berger (1929); в будущем, альфа-ритма) с частотой фотостимуляции (Adrian et al., 1934; Walter et al., 1946); тогда же было показано, что синхронизация происходит и у здоровых испытуемых (Walter et al., 1946).

Для полноценного функционирования нейронных популяций мозга необходимо объединение ответов единичных нейронов и их локальных популяций; особенную роль в этом взаимодействии отводят ритмической активности в различных диапазонах (Gray et al., 1989; Tallon-Baudry et al. 1997; Herrmann, 2001). Среди известных ритмов головного мозга основными являются пять: дельта-ритм (в диапазоне 0,5–3,5 Гц), тета-ритм (4–7 Гц), альфа-ритм (8–13 Гц), бета-ритм (15–28 Гц) и гамма-ритм (30–70 Гц) (von Stein, Sarnthein, 2000; Başar et al., 2013). Одна из гипотез о функциональной роли ритмов – необходимость связи разбросанных нейрональных популяций; в частности, предположено, что гамма- и бета-ритмы служат для объединения локальных нейронных ансамблей, в то время как осцилляции на более низких частотах ответственны за установления взаимодействий большого радиуса действия (von Stein, Sarnthein, 2000).

Недавно было доказано, что в покое у пациентов с фоточувствительностью альфа-ритм отличается от контроля и пациентов с формами эпилепсии, не связанными с фоточувствительностью: показана более высокая мощность альфа-ритма, повышенный гемодинамический (BOLD: *blood oxygen level-dependent*) сигнал в сенсомоторной, зрительной и цингулярной коре, нарушенное взаимодействие между комплексом подушки зрительного бугра и корой (Vaudano et al., 2017). Изменённый альфа-ритм у пациентов с фоточувствительностью во время ритмической световой стимуляции был также показан в работе (Visani et al., 2010), при этом авторы не выявили отличий в мощности альфа-ритма: ни в покое, ни при стимуляции.

Наибольшее число работ в области взаимосвязи между механизмами фотопароксизмального ответа и ритмикой мозга отведено гамма-ритму. В частности, показано усиление межкорковой и внутрикорковой синхронизации нейрональной активности в гамма-диапазоне во время ритмической световой стимуляции (Parra et al., 2003; Visani et al., 2010; Varotto et al., 2011; Perry et al., 2014). Эта избыточно высокая синхронизация, охватывающая соседние области мозга (так называемая «эпилептическая каскадная реакция», *ictal cascade*), полагается одной из основных причин развития пароксизмального ответа (Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2021). Интересно, что зрительные стимулы *per se*, наиболее провоцирующие фотопароксизмальный ответ, также приводят к усилению гамма-осцилляций (Hermes et al., 2017; Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2021).

В исследовании на животных (кошка) было показано, что ритмическая световая стимуляция в диапазоне средних-высоких частот (10-50 Гц), но не низких частот (менее 6 Гц), приводит к появлению в зрительной коре стойкой ритмической активности, длящейся и по окончании действия стимуляции; вызванные осцилляции охватывают главным образом диапазон от альфа- до гамма-ритма (Rager, Singer, 1998). У гвинейского павиана (*Papio papio*) – природной модели фоточувствительности (Killam et al., 1966; Balzamo et al., 1975; Szabó et al., 2012), в покое в моторной коре выявлены спонтанные

полиспайки с частотой 15-20 Гц, во время приступа – сходная ритмическая активность в диапазоне 10-12 Гц (Szabó et al., 2012). Очевидно, что ритмическая световая стимуляция в определённых диапазонах частот воздействует на ритмы головного мозга, модифицируя их амплитудно-частотные характеристики. Это явление может лежать в основе механизмов резонансного взаимодействия между осцилляторной активностью нейрональных популяций коры и ритмической световой стимуляции. Таким образом, мы можем ожидать разнообразные нарушения со стороны ЦНС при использовании ритмической световой стимуляции разных спектров: воздействие на внимание, межнейронную синхронизацию и пр.

Зрительные проводящие каналы. Как было сказано в разделе Обзор Литературы, обработка зрительной информации осуществляется с помощью нескольких ретино-геникуло-корковых каналов; ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало этим каналам, различаются по контрастной чувствительности, пространственному и временному разрешению и ещё серии характеристик. Какой из этих каналов наибольшим образом связан с механизмами фотопароксизмального ответа?

В серии работ предположено, что большее участие принимает Парвоцеллюлярный канал (Harding, Fylan, 1999; Takahashi et al., 2001). Однако сравнительный анализ характеристик провоцирующих стимулов и характеристик ганглиозных нейронов сетчатки, организующих разные проводящие каналы, скорее указывают на участие Магноцеллюлярного канала. В работах (Wilkins et al., 2004) была высказана точка зрения о раннем вовлечении в процесс развития фотопароксизмального ответа Магноцеллюлярного канала, и более позднем подключении к ней Парвоцеллюлярного канала. В работе (Siniatchkin et al., 2007) предположено равное вовлечение в процесс Магноцеллюлярного и Парвоцеллюлярного каналов; однако некоторые детали этих данных, например, отсутствие габитуации ответа при использовании низкочастотных стимулов (1 цикл/угл.град.), но не среднечастотных (4 цикл/угл.град.), скорее указывают на

большой вклад Магноцеллюлярного канала. Интересно, что эти особенности авторы выявили не только у пациентов с фотопароксизмальным ответом, но и у контрольных испытуемых.

Роль Кониоцеллюлярного канала в механизмах фоточувствительности и фотопароксизмального ответа не изучена совсем. При этом длительная ритмическая световая стимуляция приводит к нарушению работы глазодвигательной системы (Melvill Jones et al., 1981; Schmidt et al., 2008); в частности – к появлению аномальных осцилляторных движений глаз (Melvill Jones et al., 1981; Mandl et al., 1981) и конвергентному смещению оптических осей глаз (Olson, Pettigrew, 1974; Cynader et al., 1976; Schmidt et al., 2008). В работах А. Wilkins было неоднократно показано нарушение движений глаз и развитие астенопии у людей в ответ на стимуляцию мелькающим светом (Wilkins, Wilkinson, 1991). Более того, выявлена связь между возникновением эпилептических приступов и циркадианными циклами (Quigg, 2000; Yalýn et al., 2006), в том числе – более низкий уровень мелатонина у пациентов с фоточувствительностью (Miyamoto et al., 1993), а также приуроченность индуцированных светом припадков у *Papio papio* к утрете-дневным часам (Szabó, Salinas, 2021). Также предположено, что мелькающий свет более эффективен в активации циркадианной системы, чем постоянная засветка (Najjar, Zeitzer, 2016). При этом третий проводящий канал организует проекции к структурам циркадианной системы (Koontz et al., 1985; Chen et al., 1996; Pu, 1999) и вносит значительный вклад в её функционирование (Costa, Britto, 1997). Данные о нарушенном взаимодействии между комплексом подушки и зрительной корой (см. выше) также могут свидетельствовать об участии в механизмах фоточувствительности Кониоцеллюлярного канала, поскольку его ганглиозные клетки, как и ганглиозные клетки Магноцеллюлярного канала, организуют проекции к этой области (см. обзор Меркульева, 2021). Отдельного внимания заслуживает следующий факт: в качестве протектора фотопароксизмального ответа используют очки с тёмно-синими стёклами (так называемые *dark cobalt blue lens Z1*) (Capovilla et al.,

1999); при этом участие третьего проводящего канала в обработке зрительных стимулов синего цвета показано неоднократно (см. обзор Меркульева, 2021). Вместе взятые, эти факты позволяют предположить, что третий проводящий канал также задействован в механизмах восприятия ритмической световой стимуляции и фоточувствительности.

Нарушение работы тормозной системы. На заре изучения механизмов фотопароксизмального ответа, доминирующую роль в его развитии отводили глубоким структурам мозга (Gastaut, Hunter, 1950; Bickford et al., 1953). В некоторых современных работах также указывают на активацию этих областей, в частности гипоталамуса (da Silva et al., 1999), передних холмиков и таламуса (Moeller et al., 2009) у фоточувствительных пациентов при ритмической световой стимуляции. Интересно, что световая стимуляция в диапазоне наиболее эпилептогенных частот приводит к повышению уровня кровотока в основании зрительного нерва (*optic nerve head blood flow*) (Riva et al., 1991; Riva et al., 2001), что, в свою очередь, коррелирует с повышением нейрональной активности (Van Toi, Riva, 1995).

Одна из наиболее часто транслируемых гипотез фоточувствительности основана на предположении о повышенной возбудимости определённых областей церебральной коры, в первую очередь, затылочных (Guerrini et al., 1998; Chiappa et al., 1999; Parra et al., 2003; Wilkins et al., 2004; Siniatchkin et al., 2007; Moeller et al., 2009; Brigo et al., 2013). Как было сказано выше, одну из лидирующих ролей в развитии пароксизмального ответа отводят гамма-ритму. При этом источником гамма-ритма полагаются корковые тормозные интернейроны, экспрессирующие гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и парвальбумин – в первую очередь клетки-корзинки (*basket cells*) и клетки-канделябры (*chandelier cells*) (см. обзор Wingert, Sorg, 2021). В работах на *Rapio rapio* показано прекращение развития фотопароксизмального ответа при хроническом локальном введении в кору ГАМК (Brailowsky et al., 1989), прогабида (Cepeda et al., 1982) или ингибиторов ГАМК-трансаминазы (Meldrum, Horton, 1978). В ряде работ выявлена связь между мутацией гена α -

субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала SCN1A и синдромом Драве – тяжёлой миоклонической эпилепсии младенчества, в 49-90% случаев сопровождающейся фоточувствительностью (Sun et al., 2010; Bender et al., 2012). При этом мутации генов, кодирующих субъединицы ГАМК-рецепторов, а также соответствующие ионные каналы, показано лишь у малого процента фоточувствительных пациентов и членов их семей, не страдающих синдромом Драве (Claes et al., 2001; Kasteleijn-Nolst Trenité et al., 2021). Это позволяет полагать, что нарушения, приводящие к фоточувствительности, могут уходить корнями также и в иные функциональные системы. И действительно, есть данные в пользу участия в механизмах фоточувствительности серотонинергической (Wada et al., 1972; Anyanwu et al., 1994) и дофаминергической (Quesney et al., 1981; Mervaala et al., 1990) систем.

Нейропластические перестройки. В известной работе Н. Gastaut и соавт. (1962) был сформулирован тезис о развитии сенсibilизации (устойчивого увеличения чувствительности) в ответ на повторяющееся воздействие ритмической световой стимуляции. Позже, сенсibilизация в ответ на ритмическую световую стимуляцию была показана в экспериментальных исследованиях на животных (Uhlrich et al., 2005) и в клинических исследованиях на человеке (Harding, Jeavons 1994; Appleton et al., 2000), что свидетельствовало об участии в развитии фоточувствительности нейропластических перестроек.

В работе (Uhlrich et al., 2005), было проведено детальное исследование развития сенсibilизации у взрослых крыс после воздействия ритмической световой стимуляции частотой 6–8 Гц: показано её быстрое формирование в течение 3-х дней и длительное сохранение в течение не менее 2-х недель. Авторами было предположено, что основным механизмом развития сенсibilизации в ответ на стимуляцию мелькающим светом может быть долговременная потенция (ДВП); тем более, что временная шкала развития и сохранения ответа по типу «спайк-волна» соответствовала таковой для ДВП (Abraham, 2003; Malenka, Bear, 2004). В исследовании G.-J. de Haan и соавт.

(2005) описан случай с однояйцевыми близнецами в возрасте 16 лет, оба из которых обладали фоточувствительностью, но один из них стал намного более чувствительным после того, как подвергся длительному воздействию провоцирующей зрительной стимуляции. В свете этих данных, как нельзя важным становится замечание Н. Brandt и соавт. (1961), предположивших, что подросткам не следует подвергаться воздействию стимуляции мелькающим светом, поскольку незрелый мозг имеет слабую способность противостоять её провоцирующему действию. Таким образом, вышесказанное, а также факты о большей встречаемости фоточувствительности у подростков, указывают на взаимосвязь между описываемым явлением и процессами онтогенетического построения нейронных сетей мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. – М.: Мир, 1990. – 250 с.
2. Шевелёв И.А. Нейроны-детекторы зрительной коры. Ревизия свойств и механизмов. – М.: Наука, 2010. – 183 с.
3. Бондарь И.В., Минакова Е.Е., Иванов Р.С. Использование оптического картирования по внутреннему сигналу для тестирования функции зрительной коры млекопитающих // Оптический журнал. – 2011. – Т. 78. – № 12. – С. 17–22.
4. Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Гусельникова В.В., Колос Е.А., Петрова Е.С., Кирик О.В., Суфиева Д.А., Разенкова В.А., Антипова М.В., Черныш М.В. Иммуногистохимические маркёры для нейробиологии // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 4. – С. 7–24.
5. Краснощекова Е.И. Модульная организация нервных центров. – СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2007. – 130 с.
6. Лазарева Н.А., Кожухов С.А., Иванов Р.С., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Цуцкиридзе Д.Ю., Бондарь И.В. Сравнение ориентационной настройки и её динамики у нейронов в функциональных доменах первичной зрительной коры // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 63. – № 2. – С. 205–217.
7. Меркульева Н. Модули первичной зрительной коры млекопитающих. Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И.П. Павлова. – 2022. – Т. 72. – № 6. – С. 1–15.
8. Меркульева Н.С. Проводящие каналы зрительной системы. Основы классификации // Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 69. – № 5. – С. 541–549.
9. Меркульева Н.С. Проводящие каналы зрительной системы. Третий канал. Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И.П. Павлова. – 2021. – Т. 71. – № 6. – С. 785–802.
10. Меркульева Н.С. Нейрофизиология восприятия мелькающего света. Успехи Физиологических Наук. – 2022. – Т. 53. – № 4. – С. 91–104.

11. Меркульева Н.С., Иванов Р.С., Бондарь И.В. Развитие систем функциональных модулей зрительной коры котят в условиях бинокулярной ритмической световой стимуляции разной длительности. Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 65. – № 1. – С. 1-5.
12. Меркульева Н.С., Макаров Ф.Н. Влияние кратковременной и длительной стимуляции мелькающим светом на систему цитохромоксидазных модулей слоя IV первичной зрительной коры котят // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94. – № 5. – С. 557–565.
13. Меркульева Н.С., Макаров Ф.Н. Особенности функционально-метаболической активности нейронов зрительной системы котят, выращенных в условиях мелькающего освещения // Морфология. – 2004. – Т. 126. – № 5. – С. 20–23.
14. 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 // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89. – № 10. – С. 1310–1313.
15. Меркульева Н., Михалкин А. Постнатальное развитие слоев наружного коленчатого тела кошки // Интегративная Физиология. – 2025. – Т. 6. – № 2. – С. 161–170.
16. Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Вещицкий А.А. Особенности распределения ацетилхолинэстеразы в заднелатеральном ядре таламуса кошки // Морфология. – 2015. – Т. 148. – № 4. – С. 46–48.
17. Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И. Постнатальное развитие комплекса заднелатеральных ядер дорзального таламуса // Морфология. – 2020. – Т. 1. – № 3. – С. 242–248.
18. Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И. Постнатальное развитие слоев наружного коленчатого тела кошки // Интегративная Физиология. – 2025. – Т. 6. – № 2. – С. 161–170.

19. Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И. Постнатальное развитие комплекса заднелатеральных ядер дорзального таламуса // Интегративная физиология. – 2020. – Т. 1. – № 1. – С. 242–248.
20. Михалкин А.А., Меркульева Н.С. Дорзальное ядро наружного коленчатого тела: анатомия, гистология, онтогенез // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2023. – Т. 73. – № 3. – С. 1–22.
21. Михалкин А.А., Меркульева Н.С. Особенности возрастной динамики нейронов наружного коленчатого тела кошки при использовании фронтальных и сагиттальных срезов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2021. – Т. 57. – № 5. – С. 373–379.
22. Подвигин Н.Ф., Макаров Ф.Н., Шелепин Ю.Е. Элементы структурно-функциональной организации зрительной и глазодвигательной систем. – Л.: Наука, 1986. – 387 с.
23. Шкорбатова П.Ю., Вещицкий А.А., Михалкин А.А., Никитина Н.И., Беляев А.В., Меркульева Н. Развитие колонии каирской иглистой мыши (*Acomys cahirinus*) в лабораторных условиях. Журнал Эволюционной Биохимии и Физиологии. – 2024. – Т. 60. – № 4. – С. 421–436.
24. Abraham W.C. How long will long-term potentiation last? Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. – 2003. – V. 358. – P. 735–744.
25. Abramson B.P., Chalupa L.M. Multiple pathways from the superior colliculus to the extrageniculate visual thalamus of the cat // Journal of Comparative Neurology. – 1988. – V. 271. – P. 397–418.
26. Abramson B.P., Chalupa L.M. The laminar distribution of cortical connections with the tecto- and cortico-recipient zones in the cat's lateral posterior nucleus // Neuroscience. – 1985. – V. 15. – № 1. – P. 81–95.
27. Adrian E.D., Matthews B.H.C. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man // Brain. – 1934. – V. 57. – P. 355–385.

28. Ahlsén G., Lindström S., Sybirska E. Subcortical axon collaterals of principal cells in the lateral geniculate body of the cat // *Brain Research*. – 1978. – V. 156. – № 1. – P. 106–109.
29. Ajina S., Rees G., Kennard C., Bridge H. Abnormal contrast responses in the extrastriate cortex of blindsight patients // *Journal of Neuroscience*. – 2015. – V. 35. – № 23. – P. 8201–8213.
30. Albus K., Wolf W. Early post-natal development of neuronal function in the kitten's visual cortex: a laminar analysis// *Journal of Physiology*. – 1984. – V. 348. – P. 153-185.
31. Alcántara S., Ruiz M., D'Arcangelo G., Ezan F., de Lecea L., Curran T., Sotelo C., Soriano E. Regional and cellular patterns of reelin mRNA expression in the forebrain of the developing and adult mouse // *Journal of Neuroscience*. – 1998. – V. 18. – P. 7779-7799.
32. Alekseeva O.S., Gusel'nikova V.V., Beznin G.V., Korzhevskii D.E. Prospects of the nuclear protein NeuN application as an index of functional state of the vertebrate nerve cells // *Zhurnal Evolutsionnoj Biokhimii i Fiziologii*. – 2015. – V. 51. – P. 313-323.
33. Altman J., Sudarshan K. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat // *Animal Behaviour*. – 1975. – V. 23. – P. 896–920.
34. Amadeo A., Ortino B., Frassoni C. Parvalbumin and GABA in the developing somatosensory thalamus of the rat: an immunocytochemical ultrastructural correlation // *Anatomy and Embryology*. – 2001. – V. 203. – № 2. – P. 109–119.
35. Anbuhl K.L., Benichoux V., Greene N.T., Brown A.D., Tollin D.J. Development of the head, pinnae, and acoustical cues to sound location in a precocial species, the guinea pig (*Cavia porcellus*) // *Hearing Research*. – 2017. – V. 356. – P. 35–50.
36. Anderson J.C., da Costa N.M., Martin K.A. The W cell pathway to cat primary visual cortex // *Journal of Comparative Neurology*. – 2009. – V. 516. – № 1. – P. 20–35.

37. Anderson P.A., Olavarria J., Van Sluyters R.C. The overall pattern of ocular dominance bands in cat visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – № 7. – P. 2183–2200.
38. Andressen C., Blümcke I., Celio M.R. Calcium-binding proteins: selective markers of nerve cells // *Cell and Tissue Research*. – 1993. – V. 271. – № 2. – P. 181–208.
39. Ang L.C., Munoz D.G., Shul D., George D.H. SMI-32 immunoreactivity in human striate cortex during postnatal development // *Developmental Brain Research*. – 1991. – V. 61. – P. 103–109.
40. Angevine Jr J.B., Sidman R.L. Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse // *Nature*. – 1961. – V. 192. – № 4804. – P. 766–768.
41. Antal M., Polgár E., Chalmers J., Minson J.B., Llewellyn-Smith I., Heizmann C.W., Somogyi P. Different populations of parvalbumin- and calbindin-D28k-immunoreactive neurons contain GABA and accumulate 3H-D-aspartate in the dorsal horn of the rat spinal cord // *Journal of Comparative Neurology*. – 1991. – V. 314. – № 1. – P. 114–124.
42. Antonini A., Stryker M.P. Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade // *Journal of Neuroscience*. – 1993. – V. 13. – № 8. – P. 3549–3573.
43. Anyanwu E., Harding G.F., Edson A. The involvement of serotonin (5-hydroxytryptamine) in photosensitive epilepsy // *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. – 1994. – V. 5. – P. 179–206.
44. Appelle S. Perception and discrimination as a function of stimulus orientation: The "oblique effect" in man and animals // *Psychological Bulletin*. – 1972. – V. 78. – № 4. – P. 266–278.
45. Appleton R., Beirne M., Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy // *Seizure*. – 2000. – V. 9. – P. 108–111.

46. Arai M., Arai R., Kani K., Jacobowitz D.M. Immunohistochemical localization of calretinin in the rat lateral geniculate nucleus and its retino-geniculate projection // *Brain Research*. – 1992. – V. 596. – P. 215-222.
47. Arai R., Jacobowitz D.M., Deura S. Distribution of calretinin, calbindin-D28k, and parvalbumin in the rat thalamus // *Brain Research Bulletin*. – 1994. – V. 33. – P. 595-614.
48. Arckens L., Rosier A., Heizmann C.W., Orban G.A., Vandesande F. Partial colocalization of the GABAA receptor with parvalbumin and calbindin D-28K in neurons of the visual cortex and the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 1994. – V. 8. – № 1. – P. 1–10.
49. Arenas Gómez C.M., Sabin K.Z., Echeverri K. Wound healing across the animal kingdom: Crosstalk between the immune system and the extracellular matrix // *Developmental Dynamics*. – 2020. – V. 249. – № 7. – P. 834-846.
50. Auclair D., Hopwood J.J. Morphopathological features in tissues of α -mannosidosis guinea pigs at different gestational ages // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 2007. – V. 33. – P. 572–585.
51. Avila-Martinez N., Gansevoort M., Verbakel J., et al. Matrisomal components involved in regenerative wound healing in axolotl and *Acomys*: implications for biomaterial development // *Biomaterials Science*. – 2023. – V. 11. – P. 6060–6081.
52. Bähr S, Wolff JR. Postnatal development of axosomatic synapses in the rat visual cortex: morphogenesis and quantitative evaluation // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 233. – P. 405-420.
53. Baimbridge K.G., Celio M.R., Rogers J.H. Calcium-binding proteins in the nervous system // *Trends in Neurosciences*. – 1992. – V. 15. – № 8. – P. 303–308.
54. Baldwin M.K.L., Krubitzer L. Architectonic characteristics of the visual thalamus and superior colliculus in titi monkeys // *Journal of Comparative Neurology*. – 2018. – V. 526. – № 11. – P. 1760–1776.
55. Ballas I., Hoffmann K.P., Wagner H.J. Retinal projection to the nucleus of the optic tract in the cat as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase // *Neuroscience Letters*. – 1981. – V. 26. – № 2. – P. 197–202.

56. Balzamo E., Bert J., Ménini C., Naquet R. Excessive light sensitivity in *Papio papio*: its variation with age, sex, and geographic origin // *Epilepsia*. – 1975. – V. 16. – P. 269-276.
57. Barber M., Pierani A. Tangential migration of glutamatergic neurons and cortical patterning during development: Lessons from Cajal-Retzius cells // *Developmental Neurobiology*. – 2016. – V. 76. – № 8. – P. 847–881.
58. Barone P., Dehay C., Berland M., Kennedy H. Developmental changes in the distribution of acetylcholinesterase in the extrastriate visual cortex of the monkey // *Developmental Brain Research*. – 1994. – V. 77. – P. 290-294.
59. Bartfeld E., Grinvald A. Relationships between orientation-preference pinwheels, cytochrome oxidase blobs, and ocular-dominance columns in primate striate cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1992. – V. 89. – № 24. – P. 11905–11909.
60. Bartkowska K., Tepper B., Turlejski K., Djavadian R. Postnatal and adult neurogenesis in mammals, including marsupials // *Cells*. – 2022. – V. 11. – P. 2735.
61. Başar E., Başar-Eroğlu C., Güntekin B., Yener G.G. Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies // *Supplements to Clinical Neurophysiology*. – 2013. – V. 62. – P. 19-54.
62. Batchelder M., Keller L.S., Sauer M.B., West W.L. *Gerbils // The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* / Eds.: L.S. Keller, M.B. Sauer, W.L. West. – Elsevier, 2012. – P. 1131–1155.
63. Bayer S.A. 3H-thymidine-radiographic studies of neurogenesis in the rat olfactory bulb // *Experimental Brain Research*. – 1983. – P. 50–50.
64. Bayer S.A. Neurogenesis in the rat primary olfactory cortex // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 1986. – V. 4. – P. 251–271.
65. Bear M.F., Carnes K.M., Ebner F.F. An investigation of cholinergic circuitry in cat striate cortex using acetylcholinesterase histochemistry // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 234. – P. 411-430.

66. Bear M.F., Carnes K.M., Ebner F.F. Postnatal changes in the distribution of acetylcholinesterase in kitten striate cortex // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 237. – P. 519-532.
67. Beaver C.J., Ji Q., Daw N.W. Layer differences in the effect of monocular vision in light- and dark-reared kittens // *Visual Neuroscience*. – 2001. – V. 18. – P. 811-820.
68. Beck P.D., Kaas J.H. Thalamic connections of the dorsomedial visual area in primates // *Journal of Comparative Neurology*. – 1998. – V. 396. – № 3. – P. 381–398.
69. Beckmann R., Albus K. The geniculocortical system in the early postnatal kitten: an electrophysiological investigation // *Experimental Brain Research*. – 1982. – V. 47. – P. 49-56.
70. Behan M., Steinhacker K., Jeffrey-Borger S., Meredith M.A. Chemoarchitecture of GABAergic neurons in the ferret superior colliculus // *Journal of Comparative Neurology*. – 2002. – V. 452. – № 4. – P. 334–359.
71. Bellofiore N., Ellery S.J., Mamrot J., et al. First evidence of a menstruating rodent: the spiny mouse (*Acomys cahirinus*) // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – V. 216. – P. 40.e1–40.e11.
72. Bellofiore N., George E., Vollenhoven B., Temple-Smith P. Reproductive aging and menopause-like transition in the menstruating spiny mouse (*Acomys cahirinus*) // *Human Reproduction*. – 2021. – V. 36. – P. 3083–3094.
73. Bender A.C., Morse R.P., Scott R.C., Holmes G.L., Lenck-Santini P.-P. SCN1A mutations in Dravet syndrome: impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome // *Epilepsy & Behavior*. – 2012. – V. 23. – P. 177-186.
74. Benevento L.A., Yoshida K. The afferent and efferent organization of the lateral geniculo-prestriate pathways in the macaque monkey // *Journal of Comparative Neurology*. – 1981. – V. 203. – № 3. – P. 455–474.
75. Benson D.L., Isackson P.J., Gall C.M., Jones E.G. Contrasting patterns in the localization of glutamic acid decarboxylase and Ca²⁺/calmodulin protein kinase

- gene expression in the rat central nervous system // *Neuroscience*. – 1992. – V. 46. – P. 825-849.
76. Berardi N., Morrone M.C. Development of gamma-aminobutyric acid mediated inhibition of X cells of the cat lateral geniculate nucleus // *Journal of Physiology*. – 1984. – V. 357. – P. 525-537.
77. Berger H. Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. – 1929. – V. 87. – P. 527-570.
78. Berman N.E., Payne B.R. Modular organization of ON and OFF responses in the cat lateral geniculate nucleus // *Neuroscience*. – 1989. – V. 32. – P. 721-737.
79. Berson D.M. Retinal W-cell input to the upper superficial gray layer of the cat's superior colliculus: a conduction-velocity analysis // *Journal of Neurophysiology*. – 1987. – V. 58. – № 5. – P. 1035–1051.
80. Berson D.M., Graybiel A.M. Organization of the striate-recipient zone of the cat's lateralis posterior-pulvinar complex and its relations with the geniculostriate system // *Neuroscience*. – 1983. – V. 9. – № 2. – P. 337–372.
81. Berson D.M., Graybiel A.M. Tectorecipient zone of cat lateral posterior nucleus: evidence that collicular afferents contain acetylcholinesterase // *Experimental Brain Research*. – 1991. – V. 84. – P. 478-486.
82. Berson D.M., Isayama T., Pu M. The Eta ganglion cell type of cat retina // *Journal of Comparative Neurology*. – 1999. – V. 408. – № 2. – P. 204–219.
83. Berson D.M., Pu M., Famiglietti E.V. The zeta cell: a new ganglion cell type in cat retina // *Journal of Comparative Neurology*. – 1998. – V. 399. – № 3. – P. 269–288.
84. Bhagwandin A., Gravett N., Bennett N.C., Manger P.R. Distribution of parvalbumin, calbindin and calretinin containing neurons and terminal networks in relation to sleep associated nuclei in the brain of the giant Zambian mole-rat (*Fukomys mechowii*) // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2013. – V. 52. – P. 9-79.

85. Bickford M.E., Guido W., Godwin D.W. Neurofilament proteins in Y-cells of the cat lateral geniculate nucleus: normal expression and alteration with visual deprivation // *Journal of Neuroscience*. – 1998. – V. 18. – № 17. – P. 6549–6557.
86. Bickford M.E., Zhou N., Krahe T.E., Govindaiah G., Guido W. Retinal and Tectal "Driver-Like" Inputs Converge in the Shell of the Mouse Dorsal Lateral Geniculate Nucleus // *Journal of Neuroscience*. – 2015. – V. 35. – P. 10523-10534.
87. Bickford R.G., Daily D., Keith H.M. Convulsive effects of light stimulation in children // *American Journal of Diseases of Children Archives*. – 1953. – V. 86. – P. 170-183.
88. Bigbee J.W., Sharma K.V., Gupta J.J., Dupree J.L. Morphogenic role for acetylcholinesterase in axonal outgrowth during neural development // *Environmental Health Perspectives*. – 1999. – V. 107. – P. 81-87.
89. Bills J.D., Castillo D.B., Ngo A., Seifert A.W., Morris A.C. The pro-regenerative response to retinal injury in spiny mice: absence of reactive gliosis paired with microglial and Müller glial proliferation // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2024. – V. 65. – P. 2775.
90. Binnie C.D., Estevez O., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Peters A. Colour and photosensitive epilepsy // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1984. – V. 58. – P. 387-391.
91. Bishop G.H., Clare M.H. Organization and distribution of fibers in the optic tract of the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1955. – V. 103. – № 2. – P. 269–304.
92. Bisti S., Carmignoto G., Galli L., Maffei L. Spatial-frequency characteristics of neurones of area 18 in the cat: dependence on the velocity of the visual stimulus // *Journal of Physiology*. – 1985. – V. 359. – P. 259-268.
93. Biswal M.R., Paulson R.J., Maden M., Tzekov R.T., Lewin A.S. Retinal pigment epithelium (RPE) injury response in African spiny mice (*Acomys*) following laser injury // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2024. – V. 65. – P. 3461.

94. Bittman K., Owens D.F., Kriegstein A.R., LoTurco J.J. Cell coupling and uncoupling in the ventricular zone of developing neocortex // *Journal of Neuroscience*. – 1997. – V. 17. – № 18. – P. 7037–7044.
95. Bjelke B., Seiger Å. Morphological distribution of MBP-like immunoreactivity in the brain during development // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 1989. – V. 7. – P. 145–164.
96. Blakemore C., Price D.J. Effects of dark-rearing on the development of area 18 of the cat's visual cortex // *Journal of Physiology*. – 1987. – V. 384. – P. 293–309.
97. Blakemore C., Van Sluyters R.C. Innate and environmental factors in the development of the kitten's visual cortex // *Journal of Physiology*. – 1975. – V. 248. – № 3. – P. 663–716.
98. Blakemore C., Vital-Durand F. Organization and postnatal development of the monkey's lateral geniculate nucleus // *Journal of Physiology*. – 1986. – V. 380. – P. 453–491.
99. Blasdel G.G. Differential imaging of ocular dominance and orientation selectivity in monkey striate cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1992. – V. 12. – № 8. – P. 3115–3138.
100. Bleckert A., Schwartz G.W., Turner M.H., Rieke F., Wong R.O. Visual space is represented by nonmatching topographies of distinct mouse retinal ganglion cell types // *Current Biology*. – 2014 – V. 24. – P. 310–315.
101. Blümcke I., Weruaga E., Kasas S., Hendrickson A.E., Celio M.R. Discrete reduction patterns of parvalbumin and calbindin D-28k immunoreactivity in the dorsal lateral geniculate nucleus and the striate cortex of adult macaque monkeys after monocular enucleation // *Vis Neuroscience*. – 1994. – V. 11 – P. 1–11.
102. Boire D., Matteau I., Casanova C., Ptito M. Retinal projections to the lateral posterior-pulvinar complex in intact and early visual cortex lesioned cats // *Experimental Brain Research*. – 2004. – V. 159. – P. 185–196.
103. Bonds A.B. An “oblique effect” in the visual evoked potential of the cat // *Experimental Brain Research*. – 1982. – V. 46. – № 1. – P. 151–154.

104. Bonds A.B., Freeman R.D. Development of optical quality in the kitten eye // Vision Research. – 1978. – V. 18. – P. 391-398.
105. Bonhoeffer T., Kim D.S., Malonek D., Shoham D., Grinvald A. Optical imaging of the layout of functional domains in area 17 and across the area 17/18 border in cat visual cortex // European Journal of Neuroscience. – 1995. – V. 7. – № 9. – P. 1973–1988.
106. Boothe R.G., Kiorpes L., Williams R.A., Teller D.Y. Operant measurements of contrast sensitivity in infant macaque monkeys during normal development // Vision Research. – 1988. – V. 28. – № 3. – P. 387–396.
107. Bourne J.A., Rosa M.G. Neurofilament protein expression in the geniculostriate pathway of a New World monkey (*Callithrix jacchus*) // Experimental Brain Research. – 2003. – V. 150. – P. 19-24.
108. Bowling D.B., Caverhill J.I. ON/OFF organization in the cat lateral geniculate nucleus: sublaminae vs. columns // Journal of Comparative Neurology. – 1989. – V. 283. – P. 161-168.
109. Bowling D.B., Michael C.R. Terminal patterns of single, physiologically characterized optic tract fibers in the cat's lateral geniculate nucleus // Journal of Neuroscience. – 1984. – V. 4. – P. 198-216.
110. Bowling D.B., Wieniawa-Narkiewicz E. The distribution of on- and off-centre X- and Y-like cells in the A layers of the cat's lateral geniculate nucleus // Journal of Physiology. – 1986. – V. 375. – P. 561-572.
111. Boyapati J., Henry G.H. The duplex character of the corticofugal pathway from the striate cortex to the lateral geniculate complex of the cat // Vision Research. – 1987. – V. 27. – № 5. – P. 723–726.
112. Boycott B.B., Wässle H. The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina // Journal of Physiology. – 1974. – V. 240. – № 2. – P. 397–419.
113. Boyd J.D., Casagrande V.A. Relationships between cytochrome oxidase (CO) blobs in primate primary visual cortex (V1) and the distribution of neurons projecting to the middle temporal area (MT) // Journal of Comparative Neurology. – 1999. – V. 409. – № 4. – P. 573–591.

114. Boyd J.D., Matsubara J.A. Laminar and columnar patterns of geniculocortical projections in the cat: relationship to cytochrome oxidase // *Journal of Comparative Neurology*. – 1996. – V. 365. – № 4. – P. 659–682.
115. Boyd J.D., Matsubara J.A. Projections from V1 to lateral suprasylvian cortex: an efferent pathway in the cat's visual cortex that originates preferentially from CO blob columns // *Visual Neuroscience*. – 1999. – V. 16. – № 5. – P. 849–860.
116. Boyd J.D., Mavity-Hudson J.A., Casagrande V.A. The connections of layer 4 subdivisions in the primary visual cortex (V1) of the owl monkey // *Cerebral Cortex*. – 2000. – V. 10. – № 7. – P. 644–662.
117. Braddick O., Atkinson J. (2007). Development of brain mechanisms for visual global processing and object segmentation. In C. von Hofsten & K. Rosander (Eds.), *Progress in brain research* (Vol. 164, pp. 151–168). Netherlands: Elsevier.
118. Bradley A., Freeman R.D. Contrast sensitivity in children // *Vision Research*. – 1982. – V. 22. – № 8. – P. 953–959.
119. Bradley N.S., Smith J.L. Neuromuscular patterns of stereotypic hindlimb behaviors in the first two postnatal months. I. Stepping in normal kittens // *Developmental Brain Research*. – 1988. – V. 38. – P. 37–52.
120. Brailowsky S., Silva-Barrat C., Ménini C., Riche D., Naquet R. Effects of localized, chronic GABA infusions into different cortical areas of the photosensitive baboon, *Papio papio* // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1989. – V. 72. – P. 147–156.
121. Brandt T.H., Brandt S., Vollmond K. EEG response to photic stimulation in 120 normal children // *Epilepsia*. – 1961. – V. 2. – P. 313–317.
122. Brigo F., Bongiovanni L.G., Nardone R., Trinka E., Tezzon F., Fiaschi A., Manganotti P. Visual cortex hyperexcitability in idiopathic generalized epilepsies with photosensitivity: a TMS pilot study // *Epilepsy & Behavior*. – 2013. – V. 27. – P. 301–306.
123. Brimijoin S. Can cholinesterase inhibitors affect neural development? // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. – 2005. – V. 19. – P. 429–432.

124. Bruce L.L., Stein B.E. Transient projections from the lateral geniculate to the posteromedial lateral suprasylvian visual cortex in kittens // *Journal of Comparative Neurology*. – 1988. – V. 278. – P. 287-302.
125. Brückner G., Mareš, V., Biesold D. Neurogenesis in the visual system of the rat. An autoradiographic investigation // *Journal of Comparative Neurology*. –1976. –V. 166. –P. 245–255.
126. Brunjes P.C. A comparative study of prenatal development in the olfactory bulb, neocortex and hippocampal region of the precocial mouse *Acomys cahirinus* and rat // *Developmental Brain Research*. – 1989. – V. 49. – P. 7–25.
127. Brunjes P.C. A stereological study of neocortical maturation in the precocial mouse, *Acomys cahirinus* // *Developmental Brain Research*. – 1985a. – V. 19. – P. 279–287.
128. Brunjes P.C. Olfactory bulb maturation in *Acomys cahirinus*: Is neural growth similar in precocial and altricial murids? // *Developmental Brain Research*. –1983. –V. 8. –P. 335–341.
129. Brunjes P.C. Precocity and plasticity: Odor deprivation and brain development in the precocial mouse *Acomys cahirinus* // *Neuroscience*. –1988. –V. 24. –P. 579–582.
130. Brunjes P.C. The precocial mouse, *Acomys cahirinus* // *Psychobiology*. –1990. –V. 18. –P. 339–350.
131. Brunjes P.C. Unilateral odor deprivation: time course of changes in laminar volume // *Brain Research Bulletin*. –1985b. –V. 14. –P. 233–237.
132. Brunjes P.C., Frazier L.L. Maturation and plasticity in the olfactory system of vertebrates // *Brain Research Reviews*. – 1986. – V. 11. – P. 1–45.
133. Brunjes P.C., Korol D.L., Stern K.G. Prenatal neurogenesis in the telencephalon of the precocial mouse *Acomys cahirinus* // *Neuroscience Letters*. – 1989. – V. 107. – P. 114–119.
134. Buisseret P., Gary-Bobo E., Imbert M. Plasticity in the kitten's visual cortex: effects of the suppression of visual experience upon the orientational properties of visual cortical cells // *Brain Research*. – 1982. – V. 256. – P. 417-426.

135. Buisseret P., Imbert M. Visual cortical cells: their developmental properties in normal and dark reared kittens // *Journal of Physiology*. – 1976. – V. 255. – P. 511-525.
136. Bullier J. Integrated model of visual processing // *Brain Research Reviews*. – 2001. – V. 36. – № 2–3. – P. 96–107.
137. Bullier J., Norton T.T. Comparison of receptive-field properties of X and Y ganglion cells with X and Y lateral geniculate cells in the cat // *Journal of Neurophysiology*. – 1979. – V. 42. – № 1. – P. 274–291.
138. Burman K.J., Lui L.L., Rosa M.G., Bourne J.A. Development of non-phosphorylated neurofilament protein expression in neurones of the New World monkey dorsolateral frontal cortex // *European Journal of Neuroscience*. – 2007. – V. 25. – P. 1767-1779.
139. Burnat K. Are visual peripheries forever young? // *Neural Plasticity*. – 2015. – P. e307929.
140. Burnat K., Van Der Gucht E., Waleszczyk W.J., Kossut M., Arckens L. Lack of early pattern stimulation prevents normal development of the alpha (Y) retinal ganglion cell population in the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 2012. – V. 520. – № 11. – P. 2414–2429.
141. Burnat K., Vandenbussche E., Zernicki B. Global motion detection is impaired in cats deprived early of patterned vision // *Behavior Brain Research*. – 2002. – V. 134. – P. 59-65.
142. Buxhoeveden D.P., Casanova M.F. The minicolumn hypothesis in neuroscience // *Brain*. – 2002. – V. 125. – № 5. – P. 935–951.
143. Cabana T., Cassidy G., Pflieger J.-F., Baron G. The ontogenic development of sensorimotor reflexes and spontaneous locomotion in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) // *Brain Research Bulletin*. – 1993. – V. 30. – P. 291–301.
144. Cabelli R.J., Shelton D.L., Segal R.A., Shatz C.J. Blockade of endogenous ligands of trkB inhibits formation of ocular dominance columns // *Neuron*. – 1997. – V. 19. – № 1. – P. 63–76.

145. Cai D., Rangan A.V., McLaughlin D.W. Architectural and synaptic mechanisms underlying coherent spontaneous activity in V1 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2005. – V. 102. – № 16. – P. 5868–5873.
146. Caillard O., Moreno H., Schwaller B., Llano I., Celio M.R., Marty A. Role of the calcium-binding protein parvalbumin in short-term synaptic plasticity // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2000. – V. 97. – № 24. – P. 13372–13377.
147. Callaway E.M. Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system // *Journal of Physiology*. – 2005. – V. 566. – № 1. – P. 13–19.
148. Callaway E.M., Katz L.C. Effects of binocular deprivation on the development of clustered horizontal connections in cat striate cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1991. – V. 88. – № 3. – P. 745–749.
149. Callison D.A., Himwich W.A., Turner J.K. Postnatal development of the electrocortical activity in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*) // *Developmental Psychobiology*. – 1973. – V. 6. – P. 411–420.
150. Camp A.J., Wijesinghe R. Calretinin: Modulator of neuronal excitability // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2009. – V. 41. – № 11. – P. 2118–2121.
151. Campbell F.W., Green D.G. Optical and retinal factors affecting visual resolution // *Journal of Physiology*. – 1965. – V. 181. – № 3. – P. 576–593.
152. Campbell F.W., Kulikowski J.J., Levinson J. The effect of orientation on the visual resolution of gratings // *Journal of Physiology*. – 1966. – V. 187. – № 2. – P. 427–436.
153. Campbell M.J., Morrison J.H. Monoclonal antibody to neurofilament protein (SMI-32) labels a subpopulation of pyramidal neurons in the human and monkey neocortex // *Journal of Comparative Neurology*. – 1989. – V. 282. – № 2. – P. 191–205.

154. Cang J., Rentería R.C., Kaneko M., Liu X., Copenhagen D.R., Stryker M.P. Development of precise maps in visual cortex requires patterned spontaneous activity in the retina // *Neuron*. – 2005. – V. 48. – № 5. – P. 797–809.
155. Canova L., Fasola M. Population density and diet of the Spiny Mouse *Acomys cf. cahirinus* (Rodentia) in a desertic area of northern Kenya // *Révolution écologique pour le vivant*. – 1994. – V. 49. – P. 87–90.
156. Capovilla G., Beccaria F., Romeo A., Veggiotti P., Canger R., Paladin F. Effectiveness of a particular blue lens on photoparoxysmal response in photosensitive epileptic patients // *Italian Journal of Neurological Sciences*. – 1999. – V. 20. – P. 161–166.
157. Carden W.B., Datskovskaia A., Guido W., Godwin D.W., Bickford M.E. Development of the cholinergic, nitrenergic, and GABAergic innervation of the cat dorsal lateral geniculate nucleus // *Journal of Comparative Neurology*. – 2000. – V. 418. – № 1. – P. 65–80.
158. Carroll E.W., Wong-Riley M.T.T. Neuronal uptake and laminar distribution of tritiated aspartate, glutamate, gamma-aminobutyrate and glycine in the prestriate cortex of squirrel monkeys: correlation with levels of cytochrome oxidase activity and their uptake in area 17 // *Neuroscience*. – 1984. – V. 22. – № 2. – P. 395–412.
159. Carter C.S., Marr J.N. Olfactory imprinting and age variables in the guinea-pig, *Cavia porcellus* // *Animal Behavior*. – 1970. – V. 18. – P. 238–244.
160. Casagrande V.A. A third parallel visual pathway to primate area V1 // *Trends in Neurosciences*. – 1994. – V. 17. – № 7. – P. 305–310.
161. Casagrande V.A., Khaytin I., Boyd J. The evolution of parallel visual pathways in the brains of primates // *Evolution of the Nervous System* / Eds. T.M. Preuss, J. Kaas. – 2007. – V. 4. – P. 87–108.
162. Casagrande V.A., Yazar F., Jones K.D., Ding Y. The morphology of the koniocellular axon pathway in the macaque monkey // *Cerebral Cortex*. – 2007. – V. 17. – № 10. – P. 2334–2345.

163. Casanova C., Freeman R.D., Nordmann J.P. Monocular and binocular response properties of cells in the striate-recipient zone of the cat's lateral posterior-pulvinar complex // *Journal of Neurophysiology*. – 1989. – V. 62. – P. 544-557.
164. Casanova C., Savard T., Darveau S. Contribution of area 17 to cell responses in the striate-recipient zone of the cat's lateral posterior-pulvinar complex // *European Journal of Neuroscience*. – 1997. – V. 9. – P. 1026-36.
165. Cassidy G., Pflieger J.-F., Cabana T. The ontogenesis of sensorimotor reflexes in the Mongolian gerbil *Meriones unguiculatus* // *Behavioral Brain Research*. – 1992. – V. 52. – P. 143–151.
166. Cavegn N., Van Dijk R.M., Menges D., et al. Habitat-specific shaping of proliferation and neuronal differentiation in adult hippocampal neurogenesis of wild rodents // *Frontiers in Neuroscience*. –2013. –V. 7 – P. 59.
167. Celebrini S., Thorpe S., Trotter Y., Imbert M. Dynamics of orientation coding in area V1 of the awake primate // *Visual Neuroscience*. – 1993. – V. 10. – № 5. – P. 811–825.
168. Celio M.R. Parvalbumin in most gamma-aminobutyric acid-containing neurons of the rat cerebral cortex // *Science*. – 1986. – V. 231. – № 4741. – P. 995–997.
169. Cepeda C., Worms P., Lloyd K.G., Naquet R. Action of progabide in the photosensitive baboon, *Papio papio* // *Epilepsia*. – 1982. – V. 23. – P. 463-470.
170. Chalupa L.M. A reassessment of the role of activity in the formation of eye-specific retinogeniculate projections // *Brain Research Reviews*. – 2007. – V. 55. – P. 228-236.
171. Chalupa L.M., Abramson B.P. Visual receptive fields in the striate-recipient zone of the lateral posterior-pulvinar complex // *Journal of Neuroscience*. – 1989. – V. 9. – P. 347-357.
172. Chandra A.J., Lee S.C.S., Grünert U. Thorny ganglion cells in marmoset retina: Morphological and neurochemical characterization with antibodies against calretinin // *Journal of Comparative Neurology*. – 2017. – V. 525. – P. 3962-3974.

173. Chapman B. Necessity for afferent activity to maintain eye-specific segregation in ferret lateral geniculate nucleus // *Science*. – 2000. – V. 287. – P. 2479–2482.
174. Chapman B., Bonhoeffer T. Overrepresentation of horizontal and vertical orientation preferences in developing ferret area 17 // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1998. – V. 95. – № 5. – P. 2609–2614.
175. Chaudhuri A., Zangenehpour S., Matsubara J.A., Cynader M.S. Differential expression of neurofilament protein in the visual system of the vervet monkey // *Brain Research*. – 1996. – V. 709. – № 1. – P. 17–26.
176. Chen B., Hu X.J., Pourcho R.G. Morphological diversity in terminals of W-type retinal ganglion cells at projection sites in cat brain // *Visual Neuroscience*. – 1996. – V. 13. – № 3. – P. 449–460.
177. Chen B., Hu X.J., Pourcho R.G. Morphological diversity in terminals of W-type retinal ganglion cells at projection sites in cat brain // *Visual Neuroscience*. – 1996. – V. 13. – P. 449–460.
178. Chen G., Rasch M.J., Wang R., Zhang X.H. Experience-dependent emergence of beta and gamma band oscillations in the primary visual cortex during the critical period // *Scientific Report*. – 2015. – V. 5. – P. 17847.
179. Chen V.S., Morrison J.P., Southwell M.F., et al. Histology atlas of the developing prenatal and postnatal mouse central nervous system, with emphasis on prenatal Days E7.5 to E18.5 // *Toxicologic Pathology*. – 2017. – V. 45. – P. 705–744.
180. Cheong S.K., Tailby C., Martin P.R., Levitt J.B., Solomon S.G. Slow intrinsic rhythm in the koniocellular visual pathway // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – V. 108. – № 35. – P. 14659–14663.
181. Chiappa K.H., Hill R.A., Huang-Hellinger F., Jenkins B.G. Photosensitive epilepsy studied by functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy // *Epilepsia*. – 1999. – V. 4. – P. 3–7.

182. Chiu C., Weliky M. Relationship of correlated spontaneous activity to functional ocular dominance columns in the developing visual cortex // *Neuron*. – 2002. – V. 35. – № 6. – P. 1123–1134.
183. Chiu C., Weliky M. Spontaneous activity in developing ferret visual cortex in vivo // *Journal of Neuroscience*. – 2001. – V. 21. – № 22. – P. 8906–8914.
184. Chizhov A., Merkulyeva N. Refractory density model of cortical direction selectivity: Lagged-nonlagged, transient-sustained, and On-Off thalamic neuron-based mechanisms and intracortical amplification // *PLOS Computational Biology*. – 2020. – V. 16. – P. e1008333.
185. Ciftcioglu U.M., Suresh V., Ding K.R., Sommer F.T., Hirsch J.A. Visual information processing in the ventral division of the mouse lateral geniculate nucleus of the thalamus // *Journal of Neuroscience*. – 2020. – V. 40. – P. 5019-5032.
186. Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B., Lagae L., Van Broeckhoven C., De Jonghe P. De Novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy // *The American Journal of Human Genetics*. – 2001. – V. 68. – P. 1327–1332/
187. Clancy B., Darlington R.B., Finlay B.L. Translating developmental time across mammalian species // *Neuroscience*. – 2001. – V. 105. – P. 7–17.
188. Cleland B.G., Dubin M.W., Levick W.R. Sustained and transient neurones in the cat's retina and lateral geniculate nucleus // *Journal of Physiology*. – 1971. – V. 217. – № 2. – P. 473–496.
189. Cleland B.G., Levick W.R. Brisk and sluggish concentrically organized ganglion cells in the cat's retina // *Journal of Physiology*. – 1974. – V. 240. – № 2. – P. 421–456.
190. Cleland B.G., Levick W.R. Properties of rarely encountered types of ganglion cells in the cat's retina and an overall classification // *Journal of Physiology*. – 1974. – V. 240. – № 2. – P. 457–492.
191. Colello R., Pott U., Schwab M. The role of oligodendrocytes and myelin on axon maturation in the developing rat retinofugal pathway // *Journal of Neuroscience*. – 1994. – V. 14. – P. 2594–2605.

192. Coleman L.A., Friedlander M.J. Postnatal dendritic development of Y-like geniculocortical relay neurons // International Journal of Developmental Neuroscience. – 2002. – V. 20. – P. 137-159.
193. Condo G.J., Casagrande V.A. Organization of cytochrome oxidase staining in the visual cortex of nocturnal primates (*Galago crassicaudatus* and *Galago senegalensis*): I. Adult patterns // Journal of Comparative Neurology. – 1990. – V. 293. – № 4. – P. 632–645.
194. Conley M., Fitzpatrick D. Morphology of retinogeniculate axons in the macaque // Visual Neuroscience. – 1989. – V. 2. – № 3. – P. 287–296.
195. Conway B., Boyd J., Stewart T., Matsubara J. The projection from V1 to extrastriate area 21a: a second patchy efferent pathway that colocalizes with CO blob columns in cat visual cortex // Cerebral Cortex. – 2000. – V. 10. – № 2. – P. 149–159.
196. Coombs J., van der List D., Wang G.Y., Chalupa L.M. Morphological properties of mouse retinal ganglion cells // Neuroscience. – 2006 – V. 140. – P. 123-136.
197. Coppola D.M., White L.E. Visual experience promotes the isotropic representation of orientation preference // Visual Neuroscience. – 2004. – V. 21. – № 3. – P. 39–51.
198. Coppola D.M., White L.E., Fitzpatrick D., Purves D. Unequal representation of cardinal and oblique contours in ferret visual cortex // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1998. – V. 95. – P. 2621–2623.
199. Cornwell-Jones C.A., Azar L.M. Olfactory development in gerbil pups // Developmental Psychobiology. – 1982. – V. 15. – P. 131–137.
200. Costa M.S., Britto L.R. Calbindin immunoreactivity delineates the circadian visual centers of the brain of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // Brain Research Bulletin. – 1997. – V. 43. – P. 369-373.
201. Cowey A., Stoerig P., Bannister M. Retinal ganglion cells labelled from the pulvinar nucleus in macaque monkeys // Neuroscience. – 1994. – V. 61. – № 3. – P. 691–705.

202. Crair M.C., Gillespie D.C., Stryker M.P. The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex // *Science*. – 1998. – V. 279. – № 5350. – P. 566–570.
203. Crair M.C., Horton J.C., Antonini A., Stryker M.P. Emergence of ocular dominance columns in cat visual cortex by 2 weeks of age // *Journal of Comparative Neurology*. – 2001. – V. 430. – № 2. – P. 235–249.
204. Crair M.C., Ruthazer E.S., Gillespie D.C., Stryker M.P. Ocular dominance peaks at pinwheel center singularities of the orientation map in cat visual cortex // *Journal of Neurophysiology*. – 1997. – V. 77. – № 6. – P. 3381–3385.
205. Crair M.C., Ruthazer E.S., Gillespie D.C., Stryker M.P. Relationship between the ocular dominance and orientation maps in visual cortex of monocularly deprived cats // *Neuron*. – 1997. – V. 19. – № 2. – P. 307–318.
206. Cramer K.S., Miko I.J. Eph-ephrin signaling in nervous system development // *F1000Research*. – 2016. – V. 5. – P. F1000.
207. Crandall J.E., Leonard C.M. Developmental changes in thermal and olfactory influences on golden hamster pups // *Behavioral and Neural Biology*. – 1979. – V. 26. – P. 354–363.
208. Crook J.D., Packer O.S., Dacey D.M. A synaptic signature for ON- and OFF-center parasol ganglion cells of the primate retina // *Visual Neuroscience*. – 2014. – V. 31. – № 1. – P. 57–84.
209. Crook J.D., Peterson B.B., Packer O.S., Robinson F.R., Gamlin P.D., Troy J.B., Dacey D.M. The smooth monostratified ganglion cell: evidence for spatial diversity in the Y-cell pathway to the lateral geniculate nucleus and superior colliculus in the macaque monkey // *Journal of Neuroscience*. – 2008. – V. 28. – № 48. – P. 12654–12671.
210. Crook J.M., Lange-Malecki B., Lee B.B., Valberg A. Visual resolution of macaque retinal ganglion cells // *Journal of Physiology*. – 1988. – V. 396. – P. 205–224.
211. Cropper S.J., Derrington A.M. Rapid colour-specific detection of motion in human vision // *Nature*. – 1996. – V. 379. – № 6560. – P. 72–74.

212. Crossland W.J., Uchwat C.J. Neurogenesis in the central visual pathways of the golden hamster // *Developmental Brain Research*. – 1982. – V. 5. – P. 99–103.
213. Crowley J.C., Katz L.C. Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input // *Nature Neuroscience*. – 1999. – V. 2. – № 12. – P. 1125–1130.
214. Crowley J.C., Katz L.C. Early development of ocular dominance columns // *Science*. – 2000. – V. 290. – № 5495. – P. 1321–1324.
215. Crowley J.C., Katz L.C. Ocular dominance development revisited // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2002. – V. 12. – P. 104–109.
216. Cruz-Martín A., El-Danaf R.N., Osakada F., Sriram B., Dhande O.S., Nguyen P.L., Callaway E.M., Ghosh A., Huberman A.D. A dedicated circuit links direction-selective retinal ganglion cells to the primary visual cortex // *Nature*. – 2014. – V. 507. – P. 358–361.
217. Cucchiaro J., Guillery R.W. The development of the retinogeniculate pathways in normal and albino ferrets // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 1984. – V. 223. – № 1232. – P. 141–164.
218. Cucchiaro J.B., Uhlrich D.J., Sherman S.M. Parabrachial innervation of the cat's dorsal lateral geniculate nucleus: an electron microscopic study using the tracer *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin (PHA-L) // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – № 12. – P. 4576–4588.
219. Cucchiaro JB, Uhlrich DJ, Sherman SM. Electron-microscopic analysis of synaptic input from the perigeniculate nucleus to the A-laminae of the lateral geniculate nucleus in cats // *Journal of Comparative Neurology*. – 1991. – V. 310. – P. 316–336.
220. Cynader H., Chernenko G. Abolition of direction selectivity in the visual cortex of the cat // *Science*. – 1976. – V. 193. – P. 504–506.
221. Cynader M., Berman N., Hein A. Recovery of function in cat visual cortex following prolonged deprivation // *Experimental Brain Research*. – 1976. – V. 25. – P. 139–156.

222. D'Udine B., Alleva E. Early experience and sexual preferences in rodents // In: Bateson, P.P.G. (Ed.), *Mate Choice*. – Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1983. – P. 311–327.
223. D'Udine B., Gerosa E., Drewett R.F. Maternal behavior and the milk ejection reflex in a precocial murid (*Acomys cahirinus*) // *Behavioral and Neural Biology*. – 1980. – V. 28. – P. 378–381.
224. D'Udine B., Gozzo S. Archicortex and neocortex in the precocial murid *Acomys cahirinus*: A comparison with two altricial species: *Mus musculus* and *Rattus norvegicus* // *International Journal of Neuroscience*. – 1983. – V. 20. – P. 255–263.
225. da Costa N.M., Martin K.A. Whose Cortical Column Would that Be? // *Frontiers in Neuroanatomy*. – 2010. – V. 4. – P. 16.
226. da Silva E.A., Müller R.A., Chugani D.C., Shah J., Shah A., Watson C., Chugani H.T. Brain activation during intermittent photic stimulation: a [15O]-water PET study on photosensitive epilepsy // *Epilepsia*. – 1999. – V. 40. – P. 17–22.
227. Da Silva V.A., Smart J.L., Freire E.M., Paumgarten F.J.R. Neurobehavioural development of the golden hamster // *Neurotoxicology and Teratology*. – 1989. – V. 11. – P. 105–114.
228. Dacey D.M. Morphology of a small-field bistratified ganglion cell type in the macaque and human retina // *Visual Neuroscience*. – 1993. – V. 10. – № 6. – P. 1081–1098.
229. Dacey D.M., Lee B.B. The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type // *Nature*. – 1994. – V. 367. – № 6465. – P. 731–735.
230. Dacey D.M., Packer O.S. Colour coding in the primate retina: diverse cell types and cone-specific circuitry // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2003. – V. 13. – № 4. – P. 421–427.
231. Dacey D.M., Peterson B.B., Robinson F.R., Gamlin P.D. Fireworks in the primate retina: in vitro photodynamics reveals diverse LGN-projecting ganglion cell types // *Neuron*. – 2003. – V. 37. – № 1. – P. 15–27.

232. Danckert J., Rossetti Y. Blindsight in action: what can the different sub-types of blindsight tell us about the control of visually guided actions? // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2005. – V. 29. – № 7. – P. 1035–1046.
233. Daniels J.D., Pettigrew J.D., Norman J.L. Development of single-neuron responses in kitten's lateral geniculate nucleus // *Journal of Neurophysiology*. – 1978. – V. 41. – P. 1373-1393.
234. Datta S. Neuronal activity in the peribrachial area: Relationship to behavioral state control // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 1995. – V. 19. – № 1. – P. 67–84.
235. Daw N.W. Visual development. – New York: Springer, 2006. – 408 p.
236. Daw N.W., Wyatt H.J. Kittens reared in a unidirectional environment: evidence for a critical period // *Journal of Physiology*. – 1976. – V. 257. – P. 155-170.
237. de Bittencourt P.R.M. Photosensitivity: the magnitude of the problem // *Epilepsia*. – 2004. – V. 45. – P. 1–5.
238. de Haan G.J., Trenité D.K., Stroink H., Parra J., Voskuyl R., van Kempen M., Lindhout D., Bertram E. Monozygous twin brothers discordant for photosensitive epilepsy: first report of possible visual priming in humans // *Epilepsia*. – 2005. – V. 46. – P. 1545-1549.
239. de Kovel C.G.F., Pinto D., Tauer U., Lorenz S., Muhle H., Leu C., Neubauer B.A., Hempelmann A., Callenbach P.M.C., Scheffer I.E., Berkovic S.F., Rudolf G., Striano P., Siren A., Baykan B., Sander T., Lindhout D., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Stephani U., Koeleman B.P.C. Whole-genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: a mega-analysis // *Epilepsy Research*. – 2010. – V. 89. – P. 286-294.
240. de Magalhães J.P., Budovsky A., Lehmann G., Costa J., Li Y., Fraifeld V., Church G.M. The Human Ageing Genomic Resources: online databases and tools for biogerontologists. *Aging Cell*. –2009. –V. 8. – P. 65-72.

241. de Monasterio F.M., Gouras P. Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina // *Journal of Physiology*. – 1975. – V. 251. – № 1. – P. 167–195.
242. de Souza B.O.F., Cortes N., Casanova C. Pulvinar Modulates Contrast Responses in the Visual Cortex as a Function of Cortical Hierarchy // *Cerebral Cortex*. – 2020. – V. 30. – P. 1068-1086.
243. DeAngelis G.C., Ohzawa I., Freeman R.D. Spatiotemporal organization of simple-cell receptive fields in the cat's striate cortex. I. General characteristics and postnatal development // *Journal of Neurophysiology*. – 1993. – V. 69. – P. 1091-1117.
244. DeBruyn E.J., Casagrande V.A., Beck P.D., Bonds A.B. Visual resolution and sensitivity of single cells in the primary visual cortex (V1) of a nocturnal primate (bush baby): correlations with cortical layers and cytochrome oxidase patterns // *Journal of Neurophysiology*. – 1993. – V. 69. – № 1. – P. 3–18.
245. Degen A.A., Khokhlova I.S., Kam M., Snider I. Energy requirements during reproduction in female common spiny mice (*Acomys cahirinus*). *Journal of Mammalogy*. – 2002. – V. 83. – P. 645–651.
246. Delassalle A., Zalc B., Lachapelle F., et al. Regional distribution of myelin basic protein in the central nervous system of quaking, jimpy, and normal mice during development and aging // *Journal of Neuroscience Research*. – 1981. – V. 6. – P. 303–313.
247. Demeulemeester H., Arckens L., Vandesande F., Orban G.A., Heizmann C.W., Pochet R. Calcium binding proteins as molecular markers for cat geniculate neurons // *Experimental Brain Research*. – 1991. – V. 83. – № 3. – P. 513–520.
248. Denny-Brown D., Chambers R.A. Physiological aspects of visual perception. I. Functional aspects of visual cortex // *Archives of Neurology*. – 1976. – V. 33. – № 4. – P. 219–227.
249. Derrington A.M., Krauskopf J., Lennie P. Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque // *Journal of Physiology*. – 1984. – V. 357. – P. 241–265.

250. des Rosiers M.H., Sakurada O., Jehle J., Shinohara M., Kennedy C., Sokoloff L. Functional plasticity in the immature striate cortex of the monkey shown by the [14C]deoxyglucose method // *Science*. – 1978. – V. 200. – № 4342. – P. 447–449.
251. Di Stefano M., Morrone M.C., Burr D.C. Visual acuity of neurones in the cat lateral suprasylvian cortex // *Brain Research*. – 1985. – V. 331. – № 2. – P. 382–385.
252. Diamond I.T., Conley M., Itoh K., Fitzpatrick D. Laminar organization of geniculocortical projections in *Galago senegalensis* and *Aotus trivirgatus* // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 242. – № 4. – P. 584–610.
253. Diamond I.T., Fitzpatrick D., Schmechel D. Calcium binding proteins distinguish large and small cells of the ventral posterior and lateral geniculate nuclei of the prosimian galago and the tree shrew (*Tupaia belangeri*) // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1993. – V. 90. – № 4. – P. 1425–1429.
254. Dickinson H., Walker D.W. Managing a colony of spiny mice (*Acomys cahirinus*) for perinatal research // *Australian & New Zealand Council for the Care of Animals in Research*. – 2007. – V. 20. – P. 4–11.
255. Dickinson H., Walker D.W., Cullen-McEwen L., Wintour E.M., Moritz K. The spiny mouse (*Acomys cahirinus*) completes nephrogenesis before birth // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. – 2005. – V. 289. – P. F273–F279.
256. Dieterlen F. Das Verhalten des syrischen Goldhamsters (*Mesocricetus auratus* Waterhouse): Untersuchungen zur Frage seiner Entwicklung und seiner angeborenen Anteile durch geruchsisolierte Aufzuchten // *Zeitschrift für Tierpsychologie (Journal of Animal Psychology)*. – 1959. – V. 16. – P. 47–103.
257. Dieterlen F. Vergleichende Untersuchungen zur Ontogenese von Stachelmaus (*Acomys*) und Wanderratte (*Rattus norvegicus*): Beiträge zum Nesthocker-Nestflüchter-Problem bei Nagetieren // *Mammalian Biology (Mammalia)*. – 1963. – V. 28. – P. 193–227.
258. Ding Y., Casagrande V.A. The distribution and morphology of LGN K pathway axons within the layers and CO blobs of owl monkey V1 // *Visual Neuroscience*. – 1997. – V. 14. – № 4. – P. 691–704.

259. Dmitrieva D., Danilenkova L., Gozzo S. Comparative investigation of the brain in precocial and altricial rodents // *Zoologicheskii Zhurnal* (Zoological Journal). – 1987. – V. 23. – P. 127–131.
260. Do M.T.H., Yau K.-W. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells // *Physiological Reviews*. – 2010. – V. 90. – № 4. – P. 1547–1581.
261. Dobbing J., Sands J. Growth and development of the brain and spinal cord of the guinea pig // *Brain Research*. – 1970. – V. 17. – P. 115–123.
262. Doose H., Giesler K., Volzke E. Observations in photosensitive children with and without epilepsy // *Zeitschrift für Kinderheilkunde*. – 1969. – V. 107. – P. 26–41.
263. Doose H., Waltz S. Photosensitivity – genetics and clinical significance // *Neuropediatrics*. – 1993. – V. 24. – P. 249–255.
264. Doretto S., Malerba M., Ramos M., et al. Oligodendrocytes as regulators of neuronal networks during early postnatal development // *PLoS One*. – 2011. – V. 6. – e19849.
265. Douglas R.J., Martin K.A.C. Neuronal circuits of the neocortex // *Annual Review of Neuroscience*. – 2004. – V. 27. – P. 419–451.
266. Dreher B., Leventhal A.G., Hale P.T. Geniculate input to cat visual cortex: a comparison of area 19 with areas 17 and 18 // *Journal of Neurophysiology*. – 1980. – V. 44. – № 4. – P. 804–826.
267. Dreher B., Wang C., Burke W. Limits of parallel processing: excitatory convergence of different information channels on single neurons in striate and extrastriate visual cortices // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 1996. – V. 23. – № 10–11. – P. 913–925.
268. Dubin M.W., Cleland B.G. Organization of visual inputs to interneurons of lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Neurophysiology*. – 1977. – V. 40. – № 2. – P. 410–427.
269. Duffy K.R., Crowder N.A., LeDue E.E. Investigation of cytoskeleton proteins in neurons of the cat lateral geniculate nucleus // *Journal of Comparative Neurology*. – 2012. – V. 520. – P. 186–199.

270. Duffy K.R., Fong M.F., Mitchell D.E., Bear M.F. Recovery from the anatomical effects of long-term monocular deprivation in cat lateral geniculate nucleus // *Journal of Comparative Neurology*. – 2018. – V. 526. – P. 310-323.
271. Duffy K.R., Holman K.D., Mitchell D.E. Shrinkage of X cells in the lateral geniculate nucleus after monocular deprivation revealed by FoxP2 labeling // *Visual Neuroscience*. – 2014. – V. 31. – № 3. – P. 253–261.
272. Dumbrava D., Faubert J., Casanova C. Global motion integration in the cat's lateral posterior-pulvinar complex // *European Journal of Neuroscience*. – 2001. – V. 13. – P. 2218-2226.
273. Dupont E., Hanganu I.L., Kilb W., Hirsch S., Luhmann H.J. Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks // *Nature*. – 2006. – V. 439. – № 7072. – P. 79–83.
274. Durack J.C., Katz L.C. Development of horizontal projections in layer 2/3 of ferret visual cortex // *Cerebral Cortex*. – 1996. – V. 6. – № 2. – P. 178–183.
275. Dwarika S., Maseko B.C., Ihunwo A.O., Fuxe K., Manger P.R. Distribution and morphology of putative catecholaminergic and serotonergic neurons in the brain of the greater canerat, *Thryonomys swinderianus* // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2008. – V. 35. – P. 108-122.
276. Dyck R.H., Cynader M.S. An interdigitated columnar mosaic of cytochrome oxidase, zinc, and neurotransmitter-related molecules in cat and monkey visual cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1993. – V. 90. – P. 9066-9069.
277. Echteler S.M., Arjmand E., Dallos P. Developmental alterations in the frequency map of the mammalian cochlea // *Nature*. – 1989. – V. 341. – P. 147–149.
278. Edwards M.J., Wanner R.A., Mulley R.C. Growth and development of the brain in normal and heat-retarded guinea-pigs // *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 1976. – V. 2. – P. 439–450.
279. Eeg-Olofsson O. The development of the electroencephalogram in normal adolescents from the age of 16 through 21 years // *Neuropadiatrie*. – 1971. – V. 3. – P. 11-45.

280. Ehret G. Development of absolute auditory thresholds in the house mouse (*Mus musculus*) // *Journal of the American Audio Society*. – 1976. – V. 1. – P. 179–184.
281. Eiber C.D., Rahman A.S., Pietersen A.N.J., Zeater N., Dreher B., Solomon S.J., Martin P.R. Receptive field properties of koniocellular On/Off neurons in the lateral geniculate nucleus of marmoset monkeys // *Journal of Neuroscience*. – 2018. – V. 38. – № 48. – P. 10384–10398.
282. Elgeti H., Elgeti R., Fleischhauer K. Postnatal growth of the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // *Anatomy and Embryology*. – 1976. – V. 149. – P. 1–13.
283. Enroth-Cugell C., Robson J.G. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat // *Journal of Physiology*. – 1966. – V. 187. – № 3. – P. 517–552.
284. Everson R.M., Prashanth A.K., Gabbay M., Knight B.W., Sirovich L., Kaplan E. Representation of spatial frequency and orientation in the visual cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1998. – V. 95. – № 14. – P. 8334–8338.
285. Eysel UT, Grüsser OJ, Hoffmann KP. Monocular deprivation and the signal transmission by X- and Y-neurons of the cat lateral geniculate nucleus // *Experimental Brain Research*. – 1979. – V. 34. – P. 521–539.
286. Fagiolini M., Fritschy J.M., Löw K., Möhler H., Rudolph U., Hensch T.K. Specific GABAA circuits for visual cortical plasticity // *Science*. – 2004. – V. 303. – P. 1681–1683.
287. Famiglietti E.V. Class I and class II ganglion cells of rabbit retina: a structural basis for X and Y (brisk) cells // *Journal of Comparative Neurology*. – 2004. – V. 478. – № 4. – P. 323–346.
288. Famiglietti E.V. Dendritic co-stratification of ON and ON-OFF directionally selective ganglion cells with starburst amacrine cells in rabbit retina // *Journal of Comparative Neurology*. – 1992. – V. 324. – № 3. – P. 322–335.

289. Famiglietti E.V. Starburst amacrine cells in cat retina are associated with bistratified, presumed directionally selective, ganglion cells // *Brain Research*. – 1987. – V. 413. – № 2. – P. 404–408.
290. Farmer S.G., Rodieck R.W. Ganglion cells of the cat accessory optic system: morphology and retinal topography // *Journal of Comparative Neurology*. – 1982. – V. 205. – № 2. – P. 190–198.
291. Favorov O.V., Kelly D.G. Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates: I. Development of afferent connections // *Cerebral Cortex*. – 1994. – V. 4. – № 4. – P. 408–427.
292. Feig S., Harting J.K. Ultrastructural studies of the primate lateral geniculate nucleus: morphology and spatial relationships of axon terminals arising from the retina, visual cortex (area 17), superior colliculus, parabigeminal nucleus, and pretectum of *Galago crassicaudatus* // *Journal of Comparative Neurology*. – 1994. – V. 343. – № 1. – P. 17–34.
293. Felch D.L., Van Hooser S.D. Molecular compartmentalization of lateral geniculate nucleus in the gray squirrel (*Sciurus carolinensis*) // *Frontiers in Neuroanatomy*. – 2012. – V. 6. – P. 1–12.
294. Feller M.B. The role of nAChR-mediated spontaneous retinal activity in visual system development // *Journal of Neurobiology*. – 2002. – V. 53. – № 2. – P. 556–567.
295. Feller M.B., Butts D.A., Aaron H.L., Rokhsar D.S., Shatz C.J. Dynamic processes shape spatiotemporal properties of retinal waves // *Neuron*. – 1997. – V. 19. – № 2. – P. 293–306.
296. Feller M.B., Scanziani M. A precritical period for plasticity in visual cortex // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2005. – V. 15. – № 1. – P. 94–100.
297. Fisher R.S., Harding G., Erba G., Barkley G.L., Wilkins A. Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group // *Epilepsia*. – 2005. – V. 46. – P. 1426–1441.

298. Fitzgibbon T. Do first order and higher order regions of the thalamic reticular nucleus have different developmental timetables? // *Experimental Neurology*. – 2007. – V. 204. – № 1. – P. 339–354.
299. Fitzgibbon T. Does the development of the perigeniculate nucleus support the notion of a hierarchical progression within the visual pathway? // *Neuroscience*. – 2006. – V. 140. – № 2. – P. 529–546.
300. Fitzgibbon T. Organization of reciprocal connections between the perigeniculate nucleus and dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: A transneuronal transport study // *Visual Neuroscience*. – 2002. – V. 19. – № 4. – P. 511–520.
301. Fitzpatrick D., Conley M., Luppino G., Matelli M., Diamond I.T. Cholinergic projections from the midbrain reticular formation and the parabigeminal nucleus to the lateral geniculate nucleus in the tree shrew // *Journal of Comparative Neurology*. – 1988. – V. 272. – № 1. – P. 43–67.
302. Fitzpatrick D., Diamond I.T., Raczkowski D. Cholinergic and monoaminergic innervation of the cat's thalamus: comparison of the lateral geniculate nucleus with other principal sensory nuclei // *Journal of Comparative Neurology*. – 1989. – V. 288. – № 4. – P. 647–675.
303. Fitzpatrick D., Itoh K., Diamond I.T. The laminar organization of the lateral geniculate body and the striate cortex in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*) // *Journal of Neuroscience*. – 1983. – V. 3. – № 3. – P. 673–702.
304. Fitzpatrick D., Penny G.R., Schmechel D.E. Glutamic acid decarboxylase-immunoreactive neurons and terminals in the lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Neuroscience*. – 1984. – V. 4. – P. 1809–1829.
305. Fiuza F.P., Queiroz J.P.G., Aquino A.C.Q., Câmara D.A., Brandão L.E.M., Lima R.H., Cavalcanti J.R.L.P., Engelberth R.C.G.J., Cavalcante J.S. Aging alters daily and regional calretinin neuronal expression in the rat non-image forming visual thalamus // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2021. – V. 13. – P. 613305.
306. Flanagan J.G., Vanderhaeghen P. The ephrins and Eph receptors in neural development // *Annual Review of Neuroscience*. – 1998. – V. 21. – P. 309–345.

307. Flückiger E., Operschall P. Die funktionelle reife der neurohypophyse bei neonaten nestflüchern und nesthockern // *Revue Suisse de Zoologie*. –1962. –V. 69. –P. 297–301.
308. Foran D., Peterson A. Myelin acquisition in the central nervous system of the mouse revealed by an MBP-Lac Z transgene // *Journal of Neuroscience*. –1992. –V. 12. –P. 4890–4897.
309. Fox W.M. Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse // *Animal Behaviour*. –1965. –V. 13. –P. 234–235.
310. Francesconi W., Muller C.M., Singer W. Cholinergic mechanisms in the reticular control of transmission in the cat lateral geniculate nucleus // *Journal of Neurophysiology*. – 1988. – V. 59. – № 6. – P. 1690–1718.
311. Frascella J., Lehmkuhle S. A comparison between Y-cells in A-laminae and lamina C of cat dorsal lateral geniculate nucleus // *Journal of Neurophysiology*. – 1984. – V. 52. – P. 911-920.
312. Frassoni C., Arcelli P., Selvaggio M., Spreafico R. Calretinin immunoreactivity in the developing thalamus of the rat: a marker of early generated thalamic cells // *Neuroscience*. – 1998. – V. 83. – P. 1203-1214.
313. Frassoni C., Bentivoglio M., Spreafico R., Sánchez M.P., Puelles L., Fairen A. Postnatal development of calbindin and parvalbumin immunoreactivity in the thalamus of the rat // *Brain Research*. – 1991. – V. 58. – P. 243-249.
314. Frégnac Y., Imbert M. Early development of visual cortical cells in normal and dark-reared kittens: relationship between orientation selectivity and ocular dominance // *Journal of Physiology*. – 1978. – V. 278. – P. 27-44.
315. Freund T.F., Martin K.A., Whitteridge D. Innervation of cat visual areas 17 and 18 by physiologically identified X- and Y- type thalamic afferents. I. Arborization patterns and quantitative distribution of postsynaptic elements // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 242. – № 2. – P. 263–274.
316. Friauf E., McConnell S.K., Shatz C.J. Functional synaptic circuits in the subplate during fetal and early postnatal development of cat visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1990. – V. 10. – № 8. – P. 2601–2613.

317. Friedlander M.J., Lin C.S., Stanford L.R., Sherman S.M. Morphology of functionally identified neurons in lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Neurophysiology*. – 1981. – V. 46. – № 1. – P. 80–129.
318. Friedlander M/J. Structure of physiologically classified neurones in the kitten dorsal lateral geniculate nucleus // *Nature*. – 1982. – V. 300. – P. 180-183.
319. Frisén J., Holmberg J., Barbacid M. Ephrins and their Eph receptors: multitasking directors of embryonic development // *The EMBO Journal*. – 1999. – V. 18. – № 19. – P. 5159–5165.
320. Frisén J., Yates P.A., McLaughlin T., Friedman G.C., O'Leary D.D., Barbacid M. Ephrin-A5 (AL-1/RAGS) is essential for proper retinal axon guidance and topographic mapping in the mammalian visual system // *Neuron*. – 1998. – V. 20. – P. 235-243.
321. Frynta D., Fraňková M., Čížková B., Skarlandtová H., Galeštoková K., Průšová K., Šmilauer P., Šumbera R. Social and life history correlates of litter size in captive colonies of precocial spiny mice (*Acomys*) // *Acta Theriologica*. – 2011. – V. 56. – P. 289–295.
322. Fuentes-Santamaria V., Stein B.E., McHaffie J.G. Neurofilament proteins are preferentially expressed in descending output neurons of the cat the superior colliculus: a study using SMI-32 // *Neuroscience*. – 2006. – V. 138. – № 1. – P. 55–68.
323. Fukada Y. Receptive field organization of cat optic nerve fibers with special reference to conduction velocity // *Vision Research*. – 1971. – V. 11. – № 12. – P. 209–226.
324. Fukuda T., Kosaka T., Singer W., Galuske R.A.W. Gap junctions among dendrites of cortical GABAergic neurons establish a dense and widespread intercolumnar network // *Journal of Neuroscience*. – 2006. – V. 26. – № 13. – P. 3434–3443.
325. Fukuda Y., Hsiao C.F., Watanabe M., Ito H. Morphological correlates of physiologically identified Y-, X-, and W-cells in cat retina // *Journal of Neurophysiology*. – 1984. – V. 52. – № 6. – P. 999–1013.

326. Fukuda Y., Stone J. Retinal distribution and central projections of Y, X, and W-cells of the cat's retina // *Journal of Neurophysiology*. – 1974. – V. 37. – № 4. – P. 749–772.
327. Funatsuka M., Fujita M., Shirakawa S., Hirokazu Oguni H., Osawa M. Analysis of photo-pattern sensitivity in patients with pokemon-related symptoms // *Pediatric Neurology*. – 2003. – V. 28. – P. 28-36.
328. Gabbott P.L., Somogyi J., Stewart M.G., Hamori J. A quantitative investigation of the neuronal composition of the rat dorsal lateral geniculate nucleus using GABA-immunocytochemistry // *Neuroscience*. – 1986 – V. 19. – P. 101-111.
329. Gabbott P.L., Somogyi J., Stewart M.G., Hamori J. GABA-immunoreactive neurons in the rat dorsal lateral geniculate nucleus: light microscopical observations // *Brain Research*. – 1985 – V. 346. – P. 71-75.
330. Gaire J., Varholick J.A., Rana S., et al. Spiny mouse (*Acomys*): An emerging research organism for regenerative medicine with applications beyond the skin // *npj Regenerative Medicine*. –2021. –V. 6. –P. 1.
331. Galizia E.C., Myers C.T., Leu C., de Kovel C.G.F., Afrikanova T., Cordero-Maldonado M.L., Martins T.G., Jacmin M., Drury S., Chinthapalli V.K., Muhle H., Pendziwiat M., Sander T., Ruppert A.-K., Möller R.S., Thiele H., Krause R., Schubert J., Lehesjoki A.-E., Nürnberg P., Lerche H., EuroEPINOMICS CoGIE Consortium; Palotie A., Coppola A., Striano S., Del Gaudio L., Boustred C., Schneider A.L., Lench N., Jovic-Jakubi B., Covanis A., Capovilla G., Veggiotti P., Piccioli M., Parisi P., Cantonetti L., Sadleir L.G., Mullen S.A., Berkovic S.F., Stephani U., Helbig I., Crawford A.D., Esguerra C.V., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A., Koeleman B.P.C., Mefford H.C., Scheffer I.E. Sisodiya S.M. CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy // *Brain*. – 2015. – V. 138. – P. 1198-1207.
332. Galuske R.A., Singer W. The origin and topography of long-range intrinsic projections in cat visual cortex: a developmental study // *Cerebral Cortex*. – 1996. – V. 6. – № 3. – P. 417–430.

333. Gao W.J., Wormington A.B., Newman D.E., Pallas S.L. Development of inhibitory circuitry in visual and auditory cortex of postnatal ferrets: immunocytochemical localization of calbindin- and parvalbumin-containing neurons // *Journal of Comparative Neurology*. – 2000. – V. 422. – P. 140-157.
334. Garraghty P.E., Roe A., Sur M. Specification of retinogeniculate X and Y axon arbors in cats: fundamental differences in developmental programs // *Brain Research. Developmental Brain Research*. – 1998. – V. 107. – P. 227-231.
335. Gastaut H., Hunter J. An experimental study of the mechanism of photic activation in idiopathic epilepsy // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1950. – V. 2. – P. 263-287.
336. Gastaut H., Regis H., Bostem F. Attacks provoked by television, and their mechanism // *Epilepsia*. – 1962. – V. 3. – P. 438-445.
337. Geal-Dor M., Freeman S., Li G., Sohmer H. Development of hearing in neonatal rats: Air and bone conducted ABR thresholds // *Hearing Research*. – 1993. – V. 69. – P. 236–242.
338. Geisert E.E. The projection of the lateral geniculate nucleus to area 18 // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 238. – P. 101-106.
339. Geula C, Mesulam MM, Kuo CC, Tokuno H. Postnatal development of cortical acetylcholinesterase-rich neurons in the rat brain: permanent and transient patterns // *Experimental Neurology*. – 1995. – V. 134. – P. 157-178.
340. Ghebryal L.N., Noshay M.M., El-Ghor A.A., Eissa S.M. Comparative analysis of *Acomys cahirinus* and *Mus musculus* responses to genotoxicity, oxidative stress, and inflammation // *Scientific Reports*. – 2023. – V. 13. – P.3989.
341. Ghisovan N., Nemri A., Shumikhina S., Molotchnikoff S. Long adaptation reveals mostly attractive shifts of orientation tuning in cat primary visual cortex // *Neuroscience*. – 2009. – V. 164. – № 3. – P. 1274–1283.
342. Ghodrati M., Khaligh-Razavi S.M., Lehty S.R. Towards building a more complex view of the lateral geniculate nucleus: Recent advances in understanding its role // *Progress in Neurobiology*. – 2017. – V. 156. – P. 214–255.

343. Ghosh A., Shatz C.J. A role for subplate neurons in the patterning of connections from thalamus to neocortex // *Development*. – 1993. – V. 117. – № 3. – P. 1031–1047.
344. Ghosh A., Shatz C.J. Segregation of geniculocortical afferents during the critical period: a role for subplate neurons // *Journal of Neuroscience*. – 1994. – V. 14. – № 6. – P. 3862–3880.
345. Ghosh K.K., Grünert U. Synaptic input to small bistratified (blue-ON) ganglion cells in the retina of a new world monkey, the marmoset *Callithrix jacchus* // *Journal of Comparative Neurology*. – 1999. – V. 413. – № 3. – P. 417–428.
346. Gil V., Nocentini S., Del Río J.A. Historical first descriptions of Cajal-Retzius cells: from pioneer studies to current knowledge // *Frontiers in Neuroanatomy*. – 2014. – V. 8. – P. 32.
347. Gilbert C.D., Wiesel T.N. Clustered intrinsic connections in cat visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1983. – V. 3. – № 5. – P. 1116–1133.
348. Gilbert C.D., Wiesel T.N. Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1989. – V. 9. – № 7. – P. 2432–2442.
349. Giolli R.A., Blanks R.H., Lui F. The accessory optic system: basic organization with an update on connectivity, neurochemistry, and function // *Progress in Brain Research*. – 2006. – V. 151. – P. 407–440.
350. Giolli R.A., Creel D.J. The primary optic projections in pigmented and albino guinea pigs: an experimental degeneration study // *Brain Research*. – 1973. – V. 55. – P. 25–39.
351. Giolli R.A., Peterson G.M., Ribak C.E., McDonald H.M., Blanks R.H., Fallon J.H. GABAergic neurons comprise a major cell type in rodent visual relay nuclei: an immunocytochemical study of pretectal and accessory optic nuclei // *Experimental Brain Research*. – 1985. – V. 61. – P. 194–203.
352. Gödecke I., Kim D.S., Bonhoeffer T., Singer W. Development of orientation preference maps in area 18 of kitten visual cortex // *European Journal of Neuroscience*. – 1997. – V. 9. – P. 1754–1762.

353. Golding B., Pouchelon G., Bellone C., Murthy S., Di Nardo A.A., Govindan S., Ogawa M., Shimogori T., Lüscher C., Dayer A., Jabaudon D. Retinal input directs the recruitment of inhibitory interneurons into thalamic visual circuits // *Neuron*. – 2014. – V. 81. – № 5. – P. 1057–1069.
354. Golding B., Pouchelon G., Bellone C., Murthy S., Di Nardo A.A., Govindan S., Ogawa M., Shimogori T., Lüscher C., Dayer A., Jabaudon D. Retinal input directs the recruitment of inhibitory interneurons into thalamic visual circuits // *Neuron*. – 2014. – V. 81. – № 6. – P. 1443.
355. Gonet A.E., Stauffacher W., Pictet R., Renold A.E. Obesity and diabetes mellitus with striking congenital hyperplasia of the islets of langerhans in spiny mice (*Acomys cahirinus*) // *Diabetologia*. – 1966. – V. 1. – P. 162–171.
356. Gonzalez D., Satriotomo I., Miki T., Lee K.Y., Yokoyama T., Touge T., Matsumoto Y., Li H.P., Kuriyama S., Takeuchi Y. Effects of monocular enucleation on calbindin-D 28k and c-Fos expression in the lateral geniculate nucleus in rats // *Okajimas Folia Anatomica Japonica*. – 2005. – V. 82. – P. 9-18.
357. Gonzalez D., Satriotomo I., Miki T., Lee K.Y., Yokoyama T., Touge T., Matsumoto Y., Li H.P., Kuriyama S., Takeuchi Y. Changes of parvalbumin immunoreactive neurons and GFAP immunoreactive astrocytes in the rat lateral geniculate nucleus following monocular enucleation // *Neurosci Letters*. – 2006. – V. 395. – P. 149-154.
358. Goodchild A.K., Martin P.R. The distribution of calcium-binding proteins in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of a New World monkey, the marmoset, *Callithrix jacchus* // *Visual Neuroscience*. – 1998. – V. 15. – № 4. – P. 625–642.
359. Gorgels T.G.M.F. A quantitative analysis of axon outgrowth, axon loss, and myelination in the rat pyramidal tract // *Developmental Brain Research*. – 1990. – V. 54. – P. 51–61.
360. Graf W., de Waele C., Vidal P.P., Wang D.H., Evinger C. The orientation of the cervical vertebral column in unrestrained awake animals. II. Movement strategies // *Brain Behavior and Evolution*. – 1995. – V. 45. – № 4. – P. 209–231.

361. Graham J. An autoradiographic study of the efferent connections of the superior colliculus in the cat // *Journal of Comparative Neurology*. –1977. –V. 173. –P. 629-654.
362. Gravel C., Sasseville R., Hawkes R. Maturation of the corpus callosum of the rat: II Influence of thyroid hormones on the number and maturation of axons // *Journal of Comparative Neurology*. –1990. –V. 291. –P. 147–161.
363. Gravett N., Bhagwandin A., Fuxe K., Manger P.R. Distribution of orexin-A immunoreactive neurons and their terminal networks in the brain of the rock hyrax, *Procavia capensis* // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2011. – V. 41. – P. 86-96.
364. Gray C.M., König P., Engel A.K., Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties // *Nature*. – 1989. – V. 338. – P. 334-337.
365. Graybiel A.M., Berson D.M. Histochemical identification and afferent connections of subdivisions in the lateralis posterior-pulvinar complex and related thalamic nuclei in the cat // *Neuroscience*. – 1980. – V. 5. – № 7. – P. 1175–1238.
366. Graybiel A.M., Illing R.B. Enkephalin-positive and acetylcholinesterase-positive patch systems in the superior colliculus have matching distributions but distinct developmental histories // *Journal of Comparative Neurology*. – 1994. – V. 340. – № 3. – P. 297-310.
367. Greenberg G. Depth perception in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) and spiny mice (*Acomys russatus* and *Acomys cahirinus*) // *Journal of Comparative Psychology*. –1986. –V. 100. –P. 81–84.
368. Gregory E.H., Bishop A. Development of olfactory-guided behavior in the golden hamster // *Physiology & Behavior*. –1975. –V. 15. –P. 373–376.
369. Gregory E.H., Pfaff D.W. Development of olfactory-guided behavior in infant rats // *Physiology & Behavior*. – 1971. – V. 6. – P. 573–576.
370. Grinvald A., Lieke E., Frostig R.D., Gilbert C.D., Wiesel T.N. Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals // *Nature*. – 1986. – V. 324. – № 6095. – P. 361–364.

371. Grossman G.E., Leigh R.J., Abel L.A., Lanska D.J., Thurston S.E. Frequency and velocity of rotational head perturbations during locomotion // *Experimental Brain Research*. – 1988. – V. 70. – P. 470–476.
372. Grubb M.S., Thompson I.D. Biochemical and anatomical subdivision of the dorsal lateral geniculate nucleus in normal mice and in mice lacking the beta2 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor // *Vision Research*. – 2004. – V. 44. – P. 3365–3376.
373. Gu L., Bok D., Yu F., Caprioli J., Piri N. Downregulation of splicing regulator RBFOX1 compromises visual depth perception // *PLoS One*. – 2018. – V. 13. – P. e0200417.
374. Guenther E., Zrenner E. The spectral sensitivity of dark- and light-adapted cat retinal ganglion cells // *Journal of Neuroscience*. – 1993. – V. 13. – № 4. – P. 1543–1550.
375. Guerrini R., Bonanni P., Parmeggiani L., Thomas P., Mattia D., Harvey A.S., Duchowny M.S. Induction of partial seizures by visual stimulation. Clinical and electroencephalographic features and evoked potential studies // *Advanced Neurology*. – 1998. – V. 75. – P. 159–178.
376. Guillery R.W. A study of Golgi preparations from the dorsal lateral geniculate nucleus of the adult cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1966. – V. 128. – № 1. – P. 21–50.
377. Guillery R.W., Harting J.K. Structure and connections of the thalamic reticular nucleus: Advancing views over half a century // *Journal of Comparative Neurology*. – 2003. – V. 463. – № 4. – P. 360–371.
378. Guillery R.W., Sherman S.M. Thalamic relay functions and their role in corticocortical communication: generalizations from the visual system // *Neuron*. – 2002. – V. 33. – P. 163–175.
379. Guimarães A., Zaremba S., Hockfield S. Molecular and morphological changes in the cat lateral geniculate nucleus and visual cortex induced by visual deprivation are revealed by monoclonal antibodies Cat-304 and 301 // *Journal of Neuroscience*. – 1990. – V. 10. – P. 3014–3024.

380. Gutierrez C., Yaun A., Cusick C.G. Neurochemical subdivisions of the inferior pulvinar in macaque monkeys // *Journal of Comparative Neurology*. – 1995. – V. 363. – № 4. – P. 545–562.
381. Hada Y., Yamada Y., Imamura K., Mataga N., Watanabe Y., Yamamoto M. Effects of monocular enucleation on parvalbumin in rat visual system during postnatal development // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 1999. – V. 40. – P. 2535-2545.
382. Hagbi Z., Eilam D. On heights and plains: How rodents from different habitats cope with three-dimensional environments? // *PLoS ONE*. – 2022. – V. 17(3). – e0265176.
383. Hamano K., Iwasaki N., Takeya T., Takita H. A quantitative analysis of rat central nervous system myelination using the immunohistochemical method for MBP // *Developmental Brain Research*. – 1996. – V. 93. – P. 18–22.
384. Hammer S., Carrillo G.L., Govindaiah G., Monavarfeshani A., Bircher J.S., Su J., Guido W., Fox M.A. Nuclei-specific differences in nerve terminal distribution, morphology, and development in mouse visual thalamus // *Neural Development*. – 2014. – V. 9. – P. 16.
385. Harashima S., Wang Y., Horiuchi T., Seino Y., Inagaki N. Purkinje cell protein 4 positively regulates neurite outgrowth and neurotransmitter release // *Journal of Neuroscience Research*. – 2011. – V. 89. – № 10. – P. 1519–1530.
386. Harding G., Harding P., Wilkins A. Wind turbines, flicker, and photosensitive epilepsy: Characterizing the flashing that may precipitate seizures and optimizing guidelines to prevent them // *Epilepsia*. – 2008. – V. 49. – P. 1095–1098.
387. Harding G.F., Fylan F. Two visual mechanisms of photosensitivity // *Epilepsia*. – 1999. – V. 40. – P. 1446-1451.
388. Harding G.F., Harding P.F. Televised material and photosensitive epilepsy // *Epilepsia*. – 1999. – V. 40. – P. 65-69.
389. Harding G.F.A., Jeavons P.M. Photosensitive epilepsy. MacKeith Press. London. 1994.

390. Harris L.R., Cynader M. The eye movements of the dark-reared cat. *Experimental Brain Research*. –1981. –V. 44. –P. 41-56.
391. Harting J.K., Casagrande V.A., Weber J.T. The projection of the primate superior colliculus upon the dorsal lateral geniculate nucleus: autoradiographic demonstration of interlaminar distribution of tectogeniculate axons // *Brain Research*. – 1978. – V. 150. – № 1. – P. 593–599.
392. Harting J.K., Hashikawa T., Van Lieshout D. Laminar distribution of tectal, parabigeminal and pretectal inputs to the primate dorsal lateral geniculate nucleus: connectional studies in *Galago crassicaudatus* // *Brain Research*. – 1986. – V. 366. – № 2. – P. 358–363.
393. Harting J.K., Huerta M.F., Hashikawa T., van Lieshout D.P. Projection of the mammalian superior colliculus upon the dorsal lateral geniculate nucleus: organization of tectogeniculate pathways in nineteen species // *Journal of Comparative Neurology*. – 1991. – V. 304. – № 2. – P. 275–306.
394. Hashikawa T., Van Lieshout D., Harting J.K. Projections from the parabigeminal nucleus to the dorsal lateral geniculate nucleus in the tree shrew *Tupaia glis* // *Journal of Comparative Neurology*. – 1986. – V. 246. – № 3. – P. 382–394.
395. Hassler R., Hajdu F. Architectonic differentiation of the cat geniculate body // *Journal für Hirnforschung*. – 1985. – V. 26. – № 3. – P. 245–257.
396. Haughton C.L., Gawriluk T.R., Seifert A.W. The biology and husbandry of the african spiny mouse (*Acomys cahirinus*) and the research uses of a laboratory colony // *Journal of the American Association for Laboratory Animals*. – 2016. – V. 55. – P. 9–17.
397. Hawken M.J., Blakemore C., Morley J.W. Development of contrast sensitivity and temporal-frequency selectivity in primate lateral geniculate nucleus // *Experimental Brain Research*. – 1997. – V. 114. – № 1. – P. 86–98.
398. Hebb D.O. *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. – New York: Wiley, 1949. – 335 p.

399. Hebel R. Distribution of retinal ganglion cells in five mammalian species (pig, sheep, ox, horse, dog) // *Anatomy and Embryology*. – 1976. – V. 150. – № 1. – P. 45–51.
400. Hendrickson A.E., Hunt S.P., Wu J.Y. Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in monkey striate cortex // *Nature*. – 1981. – V. 292. – № 5823. – P. 605–607.
401. Hendry S.H., Yoshioka T. A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus // *Science*. – 1994. – V. 264. – № 5158. – P. 575–577.
402. Hendry S.H.C., Reid R.C. The koniocellular pathway in primate vision // *Annual Review of Neuroscience*. – 2000. – V. 23. – P. 127–153.
403. Henry G.H., Mark R.F. Partition of function in the morphological subdivisions of the lateral geniculate nucleus of the tammar wallaby (*Macropus eugenii*) // *Brain, Behavior and Evolution*. – 1992. – V. 39. – № 6. – P. 358–370.
404. Hermes D., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A., Winawer J. Gamma oscillations and photosensitive epilepsy // *Current Biology*. – 2017. – V. 27. – P. R336-R338.
405. Hernández-González A., Cavada C., Reinoso-Suárez F. The lateral geniculate nucleus projects to the inferior temporal cortex in the macaque monkey // *Neuroreport*. – 1994. – V. 5. – № 18. – P. 2693–2696.
406. Herrmann C.S. Human EEG responses to 1–100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena // *Experimental Brain Research*. – 2001. – V. 137. – P. 346–353.
407. Hetherington P.A., Swindale N.V. Receptive field and orientation scatter studied by tetrode recordings in cat area 17 // *Visual Neuroscience*. – 1999. – V. 16. – № 4. – P. 637–652.
408. Heumann D., Rabinowicz T. Postnatal development of the dorsal lateral geniculate nucleus in the normal and enucleated albino mouse // *Experimental Brain Research*. – 1980. – V. 38. – P. 75–85.

409. Heumann D., Rabinowicz T. Postnatal development of the visual cortex of the mouse after enucleation at birth // *Experimental Brain Research*. – 1982. – V. 46. – P. 99–106.
410. Hickey T.L. Development of the dorsal lateral geniculate nucleus in normal and visually deprived cats // *Journal of Comparative Neurology*. – 1980. – V. 189. – P. 467-481.
411. Hickey T.L., Hitchcock P.F. Genesis of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1984. – V. 228. – P. 186-199.
412. Hilbig H., Bidmon H.J., Steingrüber S., Reinke H., Dinse H.R. Enriched environmental conditions reverse age-dependent gliosis and losses of neurofilaments and extracellular matrix components but do not alter lipofuscin accumulation in the hindlimb area of the aging rat brain // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2002. – V. 23. – P. 199-209.
413. Hill D.K., Keynes R.D. Opacity changes in stimulated nerve // *Journal of Physiology*. – 1949. – V. 108. – № 3. – P. 278–281.
414. Hinds J.W., Hinds P.L. Synapse formation in the mouse olfactory bulb: Quantitative studies // *Journal of Comparative Neurology*. – 1976. – V. 169. – P. 15–40.
415. Hiramatsu T., Ohki M., Kitazawa H., et al. Role of primate cerebellar lobulus petrosus of paraflocculus in smooth pursuit eye movement control revealed by chemical lesion // *Neuroscience Research*. – 2008. – V. 60. – P. 250–258.
416. Hishikawa Y., Yamamoto J., Furuya E., Yamada Y., Miyazaki K. Photosensitive epilepsy: relationships between the visual evoked responses and the epileptiform discharges induced by intermittent photic stimulation // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1967. – V. 23. – P. 320-334.
417. Hockfield S., McKay R.D., Hendry S.H., Jones E.G. A surface antigen that identifies ocular dominance columns in the visual cortex and laminar features of the

- lateral geniculate nucleus // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. – 1983. – V. 48. – P. 877–889.
418. Hockfield S., Sur M. Monoclonal antibody Cat-301 identifies Y-cells in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // Journal of Comparative Neurology. – 1990. – V. 300. – № 3. – P. 320–330.
419. Hoffmann K.-P. Conduction velocity in pathways from retina to superior colliculus in the cat: a correlation with receptive field properties // Journal of Neurophysiology. – 1973. – V. 36. – № 3. – P. 409–424.
420. Hoffmann K.P., Stone J., Sherman S.M. Relay of receptive-field properties in dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // Journal of Neurophysiology. – 1972. – V. 35. – P. 518–531.
421. Hogan D., Roffwarg H.P., Shaffery J.P. The effects of 1 week of REM sleep deprivation on parvalbumin and calbindin immunoreactive neurons in central visual pathways of kittens // Journal of Sleep Research. – 2001. – V. 10. – P. 285–296.
422. Holländer H., Vanegas H. The projection from the lateral geniculate nucleus onto the visual cortex in the cat. A quantitative study with horseradish-peroxidase // Journal of Comparative Neurology. – 1977. – V. 173. – № 4. – P. 519–536.
423. Hong S.K., Kim J.Y., Jeon C.J. Immunocytochemical localization of calretinin in the superficial layers of the cat superior colliculus // Neuroscience Research. – 2002. – V. 44. – P. 325–335.
424. Hooks B.M., Chen C. Critical periods in the visual system: changing views for a model of experience-dependent plasticity // Neuron. – 2007. – V. 56. – № 2. – P. 312–326.
425. Hooks B.M., Chen C. Distinct roles for spontaneous and visual activity in remodeling of the retinogeniculate synapse // Neuron. – 2006. – V. 52. – № 2. – P. 281–291.
426. Horowitz S.S., Blanchard J.H., Morin L.P. Intergeniculate leaflet and ventral lateral geniculate nucleus afferent connections: An anatomical substrate for functional input from the vestibulo-visuomotor system // Journal of Comparative Neurology. – 2004. – V. 474. – № 2. – P. 227–245.

427. Horsley V., Clarke R.H. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method // *Brain*. – 1908. – V. 31. – № 1. – P. 45–124.
428. Horton J.C. Cytochrome oxidase patches: a new cytoarchitectonic feature of monkey visual cortex // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 1984. – V. 304. – № 1119. – P. 199–253.
429. Horton J.C., Adams D.L. The cortical column: a structure without a function // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 2005. – V. 360. – № 1456. – P. 837–862.
430. Horton J.C., Hocking D.R. An adult-like pattern of ocular dominance columns in striate cortex of newborn monkeys prior to visual experience // *Journal of Neuroscience*. – 1996. – V. 16. – № 5. – P. 1791–1807.
431. Horton J.C., Hocking D.R. Effect of early monocular enucleation upon ocular dominance columns and cytochrome oxidase activity in monkey and human visual cortex // *Visual Neuroscience*. – 1998. – V. 15. – № 2. – P. 289–303.
432. Horton J.C., Hocking D.R. Monocular core zones and binocular border strips in primate striate cortex revealed by the contrasting effects of enucleation, eyelid suture, and retinal laser lesions on cytochrome oxidase activity // *Journal of Neuroscience*. – 1998. – V. 18. – № 14. – P. 5433–5455.
433. Horton J.C., Hocking D.R. Timing of the critical period for plasticity of ocular dominance columns in macaque striate cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1997. – V. 17. – № 10. – P. 3684–3709.
434. Horton J.C., Hubel D.H. Regular patchy distribution of cytochrome oxidase staining in primary visual cortex of macaque monkey // *Nature*. – 1981. – V. 292. – № 5825. – P. 762–764.
435. Hsing H.-W., Zhuang Z.-H., Niou Z.-X., Chou S.-J. Temporal differences in interneuron invasion of neocortex and piriform cortex during mouse cortical development // *Cerebral Cortex*. – 2020. – V. 30. – P. 3015–3029.
436. Hubel D.H. Blobs and color vision // *Cell Biophysics*. – 1986. – V. 9. – P. 91–102.

437. Hubel D.H., Wiesel T.N. Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences.* – 1977. – V. 198. – № 1130. – P. 1–59.
438. Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat visual cortex // *Journal of Physiology.* – 1962. – V. 160. – № 1. – P. 106–154.
439. Hubel D.H., Wiesel T.N. Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex // *Journal of Comparative Neurology.* – 1974. – V. 158. – № 3. – P. 267–293.
440. Hubel D.H., Wiesel T.N., LeVay S. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences.* – 1977. – V. 278. – № 961. – P. 377–409.
441. Hübener M., Shoham D., Grinvald A., Bonhoeffer T. Spatial relationships among three columnar systems in cat area 17 // *Journal of Neuroscience.* – 1997. – V. 17. – № 23. – P. 9270–9284.
442. Huberman A.D., Manu M., Koch S.M., Susman M.W., Lutz A.B., Ullian E.M., Baccus S.A., Barres B.A. Architecture and activity-mediated refinement of axonal projections from a mosaic of genetically identified retinal ganglion cells // *Neuron.* – 2008. – V. 59. – P. 425–438.
443. Huberman A.D., Speer C.M., Chapman B. Spontaneous retinal activity mediates development of ocular dominance columns and binocular receptive fields in V1 // *Neuron.* – 2006. – V. 52. – № 2. – P. 247–254.
444. Huberman A.D., Wei W., Elstrott J., Stafford B.K., Feller M.B., Barres B.A. Genetic identification of an On-Off direction-selective retinal ganglion cell subtype reveals a layer-specific subcortical map of posterior motion // *Neuron.* – 2009. – V. 62. – P. 327–334.
445. Hughes C.P., Ater S.B. Receptive field properties in the ventral lateral geniculate nucleus of the cat // *Brain Research.* – 1977. – V. 132. – № 3. – P. 163–166.

446. Humphrey A.L., Weller R.E. Structural correlates of functionally distinct X-cells in the lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1988. – V. 268. – № 4. – P. 448–468.
447. Huo B.-X., Zeater N., Lin M.K., Takahashi Y.S., Hanada M., Nagashima J., Lee B.C., Hata J., Zaheer A., Grünert U., Miller M.I., Rosa M.G.P., Okano H., Martin P.R., Mitra P.P. Relation of koniocellular layers of dorsal lateral geniculate to inferior pulvinar nuclei in common marmosets // *European Journal of Neuroscience*. – 2019. – V. 50. – № 11. – P. 4004–4017.
448. Ikeda H., Wright M.J. Receptive field organization of 'sustained' and 'transient' retinal ganglion cells which subserve different function roles // *Journal of Physiology*. – 1972. – V. 227. – № 2. – P. 769–800.
449. Illing R.B., Graybiel A.M. Pattern formation in the developing superior colliculus: ontogeny of the periodic architecture in the intermediate layers // *Journal of Comparative Neurology*. – 1994. – V. 340. – P. 311–327.
450. Ireland Z., Dickinson H., Fleiss B., Hutton L.C., Walker D.W. Behavioural effects of near-term acute fetal hypoxia in a small precocial animal, the spiny mouse (*Acomys cahirinus*) // *Neonatology*. – 2010. – V. 97. – P. 45–51.
451. Isayama T., Berson D.M., Pu M. Theta ganglion cell type of cat retina // *Journal of Comparative Neurology*. – 2000. – V. 417. – № 1. – P. 32–48.
452. Isayama T., O'Brien B.J., Ugalde I., Muller J.F., Frenz A., Aurora V., Tsiaras W., Berson D.M. Morphology of retinal ganglion cells in the ferret (*Mustela putorius furo*) // *Journal of Comparative Neurology*. – 2009. – V. 517. – № 4. – P. 459–480.
453. Ishida S., Yamashita Y., Matsuishi T., Ohshima M., Ohshima H., Kato H., Maeda H. Photosensitive seizures provoked while viewing "pocket monsters," a made-for-television animation program in Japan // *Epilepsia*. – 1998. – V. 39. – P. 1340–1344.
454. Issa N.P., Trachtenberg J.T., Chapman B., Zahs K.R., Stryker M.P. The critical period for ocular dominance plasticity in ferret visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1999. – V. 19. – № 16. – P. 6965–6978.

455. Issa N.P., Trepel C., Stryker M.P. Spatial frequency maps in cat visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 2000. – V. 20. – № 22. – P. 8504–8514.
456. Itaya S.K., Van Hoesen G.W. Retinal projections to the inferior and medial pulvinar nuclei in the Old-World monkey // *Brain Research*. – 1983. – V. 269. – № 2. – P. 223–230.
457. Itoh K., Conley M., Diamond I.T. Different distribution of large and small retinal ganglion cells in the cat after HRP injections of single layers of the lateral geniculate body and the superior colliculus // *Brain Research*. – 1981. – V. 207. – № 1. – P. 147–152.
458. Itoh K., Conley M., Diamond I.T. Retinal ganglion cell projections to individual layers of the lateral geniculate body in *Galago crassicaudatus* // *Journal of Comparative Neurology*. – 1982. – V. 205. – № 3. – P. 282–290.
459. Iwai L., Ohashi Y., van der List D., Usrey W.M., Miyashita Y., Kawasaki H. FoxP2 is a parvocellular-specific transcription factor in the visual thalamus of monkeys and ferrets // *Cerebral Cortex*. – 2013. – V. 23. – № 9. – P. 2204–2212.
460. Jackson C.A., Peduzzi J.D., Hickey T.L. Visual cortex development in the ferret. I. Genesis and migration of visual cortical neurons // *Journal of Neuroscience*. – 1989. – V. 9. – № 4. – P. 1242–1253.
461. Jacobs G.H., Neitz M., Neitz J. Mutations in S-cone pigment genes and the absence of colour vision in two species of nocturnal primate // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 1996. – V. 263. – № 1371. – P. 705–710.
462. Jaffer S., Vorobyov V., Kind P.C., Sengpiel F. Experience-dependent regulation of functional maps and synaptic protein expression in the cat visual cortex // *European Journal of Neuroscience*. – 2012 – V. 35. – P. 1281–1294.
463. Janus C., Holman S.D. Development of sex differences in the response of spiny mouse pups to adult male odors // *Physiology & Behavior*. – 1989. – V. 46. – P. 895–899.

464. Jayakumar J., Hu D., Vidyasagar T.R. Sparseness of coding in area 17 of the cat visual cortex: a comparison between pinwheel centres and orientation domains // *Neuroscience*. – 2012. – V. 225. – P. 55–64.
465. Jeremy P., Bates J. The distribution of *Acomys* (Rodentia: Muridae) in Africa and Asia // *Israel Journal of Zoology*. – 1994. – V. 40. – P. 199–214.
466. Jhaveri S., Erzurumlu R.S., Friedman B., Schneider G.E. Oligodendrocytes and myelin formation along the optic tract of the developing hamster: an immunohistochemical study using the Rip antibody // *Glia*. – 1992. – V. 6. – P. 138–148.
467. Jiang TX, Harn HI, Ou KL, Lei M, Chuong CM. Comparative regenerative biology of spiny (*Acomys cahirinus*) and laboratory (*Mus musculus*) mouse skin *Experimental Dermatology*. – 2019. – V. 28. – P. 442–449.
468. Johnson J.K., Casagrande V.A. Distribution of calcium-binding proteins within the parallel visual pathways of a primate (*Galago crassicaudatus*) // *Journal of Comparative Neurology*. – 1995. – V. 356. – № 2. – P. 238–260.
469. Jones E.G. The thalamic matrix and thalamocortical synchrony // *Trends in Neurosciences*. – 2001. – V. 24. – № 10. – P. 595–601.
470. Kaas J.H. Blindsight: post-natal potential of a transient pulvinar pathway // *Current Biology*. – 2015. – V. 25. – № 4. – P. R155–R157.
471. Kaas J.H. Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2012. – V. 109. – Suppl 1. – P. 10655–10660.
472. Kaas J.H. The evolution of the visual system in primates // *The New Visual Neurosciences* / Eds. J. Werner, L. Chalupa. – Cambridge: MIT Press, 2013. – P. 32–49.
473. Kaas J.H., Qi H.X., Stepniewska I. The evolution of parietal cortex in primates // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2018. – V. 151. – P. 31–52.
474. Kageyama G.H., Wong-Riley M. The localization of cytochrome oxidase in the LGN and striate cortex of postnatal kittens // *Journal of Comparative Neurology*. – 1986. – V. 243. – № 2. – P. 182–194.

475. Kalatsky V.A., Stryker M.P. New paradigm for optical imaging: temporally encoded maps of intrinsic signal // *Neuron*. – 2003. – V. 38. – № 4. – P. 529–545.
476. Kalil R. Development of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1978. – V. 182. – P. 265–291.
477. Kalusa M., Heinrich M.D., Sauerland C., Morawski M., Fietz S.A. Developmental differences in neocortex neurogenesis and maturation between the altricial dwarf rabbit and precocial guinea pig // *Frontiers in Neuroanatomy*. – 2021. – V. 15. – 678385.
478. Kandler K., Katz L.C. Neuronal coupling and uncoupling in the developing nervous system // *Current Opinion in Neurobiology*. – 1995. – V. 5. – № 1. – P. 98–105.
479. Kanold P.O., Kara P., Reid R.C., Shatz C.J. Role of subplate neurons in functional maturation of visual cortical columns // *Science*. – 2003. – V. 301. – № 5632. – P. 521–525.
480. Kanold P.O., Luhmann H.J. The subplate and early cortical circuits // *Annual Review of Neuroscience*. – 2010. – V. 33. – P. 23–48.
481. Kanold P.O., Shatz C.J. Subplate neurons regulate maturation of cortical inhibition and outcome of ocular dominance plasticity // *Neuron*. – 2006. – V. 51. – № 5. – P. 627–638.
482. Kaplan E. The M, K, and P streams in the primate visual system: what do they do for vision? // *The Visual Neurosciences* / Eds. R. Masland, T. Albright. – Cambridge: MIT Press, 2008. – P. 186–200.
483. Kaplan E., Mukherjee P., Shapley R.M. Information filtering in the lateral geniculate nucleus // *Contrast Sensitivity* / Eds. R. Shapley, D. Lam. – Cambridge: MIT Press, 1993. – P. 183–200.
484. Kaplan E., Purpura K., Shapley R.M. Contrast affects the transmission of visual information through the mammalian lateral geniculate nucleus // *Journal of Physiology*. – 1987. – V. 391. – P. 267–288.

485. Kaplan E., Shapley R.M. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1986. – V. 83. – № 8. – P. 2755–2757.
486. Kaplan E., Shapley R.M. X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkey // *Journal of Physiology*. – 1982. – V. 330. – P. 125–143.
487. Kaplan H., Hyland S.O. Behavioural development in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) // *Animal Behaviour*. – 1972. – V. 20. – P. 147–154.
488. Kaplan I.V., Guo Y., Mower G.D. Developmental expression of the immediate early gene EGR-1 mirrors the critical period in cat visual cortex // *Development Brain Research*. – 1995. – V. 90. – P. 174–179.
489. Kapuscinski J. DAPI: a DNA-specific fluorescent probe // *Biotechnic Histochemistry*. – 1995. – V. 70. – P. 220–233.
490. Kaschube M., Schnabel M., Löwel S., Coppola D.M., White L.E., Wolf F. Universality in the evolution of orientation columns in the visual cortex // *Science*. – 2010. – V. 330. – № 6007. – P. 1113–1116.
491. Kaschube M., Schnabel M., Wolf F., Löwel S. Interareal coordination of columnar architectures during visual cortical development // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – V. 106. – № 40. – P. 17205–17210.
492. Kaschube M., Wolf F., Puhlmann M., Rathjen S., Schmidt K.-F., Geisel T., Löwel S. The pattern of ocular dominance columns in cat primary visual cortex: intra- and interindividual variability of column spacing and its dependence on genetic background // *European Journal of Neuroscience*. – 2003. – V. 18. – № 12. – P. 3215–3226.
493. Kaskan P.M., Lu H.D., Dillenburger B.C., Roe A.W., Kaas J.H. Intrinsic-signal optical imaging reveals cryptic ocular dominance columns in primary visual cortex of New World owl monkeys // *Frontiers in Neuroscience*. – 2007. – V. 1. – № 1. – P. 67–75.
494. Kasteleijn-Nolst Trenité D.G. eds. *The Importance of Photosensitivity for Epilepsy*. Springer. 2021.

495. Kasteleijn-Nolst Trenité D.G. Photosensitivity and Epilepsy. In: Clinical Electroencephalography. Mecarelli, Oriano (Ed.), ISBN 978-3-030-04573-9, 1st ed. 2019, p. 822.
496. Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Guerrini R., Binnie C.D., Genton P. Visual sensitivity and epilepsy: a proposed terminology and classification for clinical and EEG phenomenology // *Epilepsia*. – 2001. – V. 42. – P. 692-701.
497. Kato N. Cortico-thalamo-cortical projection between visual cortices // *Brain Research*. – 1990. – V. 509. – P. 150-152.
498. Kato N., Kawaguchi S., Miyata H. Geniculocortical projection to layer I of area 17 in kittens: orthograde and retrograde HRP studies // *Journal of Comparative Neurology*. – 1984. – V. 225. – P. 441-447.
499. Katsuyama N., Tsumoto T., Sato H., Fukuda M., Hata Y. Lateral suprasylvian visual cortex is activated earlier than or synchronously with primary visual cortex in the cat // *Neuroscience Research*. – 1996. – V. 24. – № 4. – P. 431–435.
500. Katz L.C., Crowley J.C. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2002. – V. 3. – № 1. – P. 34–42.
501. Katz L.C., Shatz C.J. Synaptic activity and the construction of cortical circuits // *Science*. – 1996. – V. 274. – P. 1133-1138.
502. Kaufman D.L., Houser C.R., Tobin A.J. Two forms of the gamma-aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions // *Journal of Neurochemistry*. – 1991. – V. 56. – P. 720-723.
503. Kawano J. Cortical projections of the parvocellular laminae C of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: an anterograde wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase study // *Journal of Comparative Neurology*. – 1998. – V. 392. – № 4. – P. 439–457.
504. Kawasaki H., Crowley J.C., Livesey F.J., Katz L.C. Molecular organization of the ferret visual thalamus // *Journal of Neuroscience*. – 2004. – V. 24. – № 45. – P. 9962–9970.

505. Kay J.N., De la Huerta I., Kim I.J., Zhang Y., Yamagata M., Chu M.W., Meister M., Sanes J.R. Retinal ganglion cells with distinct directional preferences differ in molecular identity, structure, and central projections // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – V. 31. – P. 7753-7762.
506. Kempermann G., Jessberger S., Steiner B., Kronenberg G. Milestones of neuronal development in the adult hippocampus // *Trends in Neuroscience*. – 2004. – V. 27. – P. 447-452.
507. Kerschensteiner D., Guido W. Organization of the dorsal lateral geniculate nucleus in the mouse// *Visual Neuroscience*. – 2017. – V. 34. – P. E008.
508. Killam K.F., Naquet R., Bert J. Paroxysmal Responses to Intermittent Light Stimulation in a Population of Baboons (*Papio papio*) // *Epilepsia*. – 1966. – V. 7. – P. 215-219.
509. Kim K.K., Adelstein R.S., Kawamoto S. Identification of neuronal nuclei (NeuN) as Fox-3, a new member of the Fox-1 gene family of splicing factors // *Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – V. 284. – № 45. – P. 31052–31061.
510. Kim U., Bal T., McCormick D.A. Spindle waves are propagating synchronized oscillations in the ferret LGNd in vitro // *Journal of Neurophysiology*. – 1995. – V. 74. – № 3. – P. 1301–1323.
511. Kiorpes L., Price T., Hall-Haro C., Movshon J.A. Development of sensitivity to global form and motion in macaque monkeys (*Macaca nemestrina*) // *Vision Research*. – 2012. – V. 63. – P. 34-42.
512. Kirischuk S., Luhmann H.J., Kilb W. Cajal-Retzius cells: update on structural and functional properties of these mystic neurons that bridged the 20th century // *Neuroscience*. – 2014. – V. 275. – P. 33-46.
513. Klein C., Evrard H.C., Shapcott K.A., Haverkamp S., Logothetis N.K., Schmid M.C. Cell-targeted optogenetics and electrical microstimulation reveal the primate koniocellular projection to supragranular visual cortex // *Neuron*. – 2016. – V. 90. – № 1. – P. 143–151.
514. Kobayashi T. Brain-to-body ratios and time of maturation of the mouse brain // *American Journal of Physiology*. – 1963. – V. 204. – P. 343–346.

515. Kogan C.S., Zangenehpour S., Chaudhuri A. Developmental profiles of SMI-32 immunoreactivity in monkey striate cortex // *Brain Research. Developmental Brain Research*. – 2000. – V. 119. – № 1. – P. 85–95.
516. Kolb H., Nelson R., Mariani A. Amacrine cells, bipolar cells and ganglion cells of the cat retina: a Golgi study // *Vision Research*. – 1981. – V. 21. – № 7. – P. 1081–1114.
517. Kong J., Tung V.W., Aghajanian J., Xu Z. Antagonistic roles of neurofilament subunits NF-H and NF-M against NF-L in shaping dendritic arborization in spinal motor neurons // *Journal of Cell Biology*. – 1998. – V. 140. – P. 1167–1176.
518. Koontz M.A., Rodieck R.W., Farmer S.G. The retinal projection to the cat pretectum // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 236. – № 1. – P. 42–59.
519. Koontz M.A., Rodieck R.W., Farmer S.G. The retinal projection to the cat pretectum // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 236. – P. 42–59.
520. Kostovic I., Goldman-Rakic P.S. Transient cholinesterase staining in the mediodorsal nucleus of the thalamus and its connections in the developing human and monkey brain // *Journal of Comparative Neurology*. – 1983. – V. 219. – P. 431–447.
521. Kostovic I., Rakic P. Cytology and time of origin of interstitial neurons in the white matter in infant and adult human and monkey telencephalon // *Journal of Neurocytology*. – 1980. – V. 9. – № 2. – P. 219–242.
522. Krahe T.E., El-Danaf R.N., Dilger E.K., Henderson S.C., Guido W. Morphologically distinct classes of relay cells exhibit regional preferences in the dorsal lateral geniculate nucleus of the mouse // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – V. 31. – P. 17437–17448.
523. Kratz K.E. Spatial and temporal sensitivity of lateral geniculate cells in dark-reared cats // *Brain Research*. – 1982. – V. 251. – P. 55–63.
524. Kratz K.E., Sherman S.M., Kalil R. Lateral geniculate nucleus in dark-reared cats: loss of Y cells without changes in cell size // *Science*. – 1979. – V. 203. – P. 1353–1355.

525. Kraus H.-J., Aulbach-Kraus K. Morphological changes in the cochlea of the mouse after the onset of hearing // *Hearing Research*. – 1981. – V. 4. – P. 89–102.
526. Kremers J. Spatial and temporal response properties of the major retinogeniculate pathways of Old and New World monkeys // *Documenta Ophthalmologica*. – 1999. – V. 95. – № 3–4. – P. 229–245.
527. Kremkow J., Jin J., Wang Y., Alonso J.M. Principles underlying sensory map topography in primary visual cortex // *Nature*. – 2016. – V. 533. – № 7603. – P. 52–57.
528. Kristt D.A. Acetylcholinesterase in immature thalamic neurons: relation to afferentation, development, regulation and cellular distribution // *Neuroscience*. – 1989. – V. 29. – P. 27–43.
529. Kronfeld-Schor N., Dayan T. The dietary basis for temporal partitioning: food habits of coexisting *Acomys* species // *Oecologia*. – 1999. – V. 121. – P. 123–128.
530. Kuffler S.W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina // *Journal of Neurophysiology*. – 1953. – V. 16. – № 1. – P. 37–68.
531. Kuljis R.O., Rakic P. Hypercolumns in primate visual cortex can develop in the absence of cues from photoreceptors // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1990. – V. 87. – № 14. – P. 5303–5306.
532. Kutcher M.R., Duffy K.R. Cytoskeleton alteration correlates with gross structural plasticity in the cat lateral geniculate nucleus // *Visual Neuroscience*. – 2007. – V. 24. – № 6. – P. 775–785.
533. Kuznetsova A., Brockhoff P.B., Christensen R.H.B. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models // *Journal of Statistical Software*. – 2017. – V. 82. – № 13. – P. 1–26.
534. Lachica E.A., Casagrande V.A. Development of primate retinogeniculate axon arbors // *Visual Neuroscience*. – 1988. – V. 1. – № 1. – P. 103–123.
535. Lachica E.A., Casagrande V.A. Direct W-like geniculate projections to the cytochrome oxidase (CO) blobs in primate visual cortex: axon morphology // *Journal of Comparative Neurology*. – 1992. – V. 319. – № 1. – P. 141–158.

536. Lachica E.A., Casagrande V.A. The morphology of collicular and retinal axons ending on small relay (W-like) cells of the primate lateral geniculate nucleus // *Visual Neuroscience*. – 1993. – V. 10. – № 3. – P. 403–418.
537. Lamers W.H., Mooren G., De Graaf A., Charles R. Perinatal development of the liver in rat and spiny mouse: Its relation to altricial and precocial timing of birth // *European Journal of Biochemistry*. –1985b. –V. 146. –P. 475–480.
538. Lamers W.H., Mooren P.G., Charles R. A perinatal development of the small intestine and pancreas in rat and spiny mouse: Its relation to altricial and precocial timing of birth // *Biology of the Neonate*. –1985a. –V. 47. –P. 153–162.
539. Landisman C.E., Ts'o D.Y. Color processing in macaque striate cortex: relationships to ocular dominance, cytochrome oxidase, and orientation // *Journal of Neurophysiology*. – 2002. – V. 87. – № 6. – P. 3126–3137.
540. Lang M.M., Bertrand O.C., San Martin-Flores G., et al. Scaling patterns of cerebellar petrosal lobules in Euarchontoglires: impacts of ecology and phylogeny // *Anatomical Record (Hoboken)*. – 2022. – V. 305. – P. 3472–3503.
541. Langel J., Ikeno T., Yan L., Nunez A.A., Smale L. Distributions of GABAergic and glutamatergic neurons in the brains of a diurnal and nocturnal rodent // *Brain Research*. – 2018 – V. 1700. – P. 152-159.
542. Lavezzi A.M., Corna M.F., Matturri L. Neuronal nuclear antigen (NeuN): a useful marker of neuronal immaturity in sudden unexplained perinatal death // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2013. – V. 329. – № 1–2. – P. 45–50.
543. Lawson S.N., Waddell P.J. Soma neurofilament immunoreactivity is related to cell size and fibre conduction velocity in rat primary sensory neurons // *Journal of Physiology*. – 1991. – V. 435. – P. 41–63.
544. Lee B.B., Sun H., Valberg A. Segregation of chromatic and luminance signals using a novel grating stimulus // *Journal of Physiology*. – 2011. – V. 589. – № 1. – P. 59–72.
545. Lee D., Lee C., Malpeli J.G. Acuity-sensitivity trade-offs of X and Y cells in the cat lateral geniculate complex: role of the medial interlaminar nucleus in scotopic vision // *Journal of Neurophysiology*. – 1992. – V. 68. – P. 1235-1247.

546. Lee K., McCormick D.A. Modulation of spindle oscillations by acetylcholine, cholecystokinin and 1S,3R-ACPD in the ferret lateral geniculate and perigeniculate nuclei in vitro // *Neuroscience*. – 1997. – V. 77. – № 2. – P. 335–350.
547. Lein E.S., Finney E.M., McQuillen P.S., Shatz C.J. Subplate neuron ablation alters neurotrophin expression and ocular dominance column formation // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1999. – V. 96. – № 23. – P. 13491–13495.
548. Lennie P. Parallel visual pathways: a review // *Vision Research*. – 1980. – V. 20. – № 7. – P. 561–594.
549. Lent R., Jhaveri S. Myelination of the cerebral commissures of the hamster, as revealed by a monoclonal antibody specific for oligodendrocytes // *Brain Research Developmental Brain Research*. – 1992. – V. 66. – P. 193–201.
550. Lenth R.V., Bolker B., Buerkner P. et al. Estimated Marginal Means. Aka Least-Squares Means (version 1.10.0) [Computer software]. – 2024. – URL: <http://cran.r-project.org/web/package/emmeans/index.html>
551. Leon M., Coopersmith R., Ulibarri C., Porter R.H., Powers J.B. Development of olfactory bulb organization in precocial and altricial rodents // *Brain Research*. – 1984. – V. 314. – P. 45–53.
552. Leopold D.A. Primary visual cortex: awareness and blindsight // *Annual Review of Neuroscience*. – 2012. – V. 35. – P. 91–109.
553. LeVay S., Ferster D. Proportion of interneurons in the cat's lateral geniculate nucleus // *Brain Research*. – 1979. – V. 164. – № 1–2. – P. 304–308.
554. LeVay S., Gilbert C.D. Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat // *Brain Research*. – 1976. – V. 113. – № 1. – P. 1–19.
555. LeVay S., Hubel D.H., Wiesel T.N. The pattern of ocular dominance columns in macaque visual cortex revealed by a reduced silver stain // *Journal of Comparative Neurology*. – 1975. – V. 159. – № 4. – P. 559–576.
556. LeVay S., Stryker M.P., Shatz C.J. Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: a quantitative study // *Journal of Comparative Neurology*. – 1978. – V. 179. – № 1. – P. 223–244.

557. LeVay S., Wiesel T.N., Hubel D.H. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys // *Journal of Comparative Neurology*. – 1980. – V. 191. – № 1. – P. 1–51.
558. Leventhal A.G. Evidence that the different classes of relay cells of the cat's lateral geniculate nucleus terminate in different layers of the striate cortex // *Experimental Brain Research*. – 1979. – V. 37. – № 2. – P. 349–372.
559. Leventhal A.G. Morphology and distribution of retinal ganglion cells projecting to different layers of the dorsal lateral geniculate nucleus in normal and siamese cats // *Journal of Neuroscience*. – 1982. – V. 2. – № 7. – P. 1024–1042.
560. Leventhal A.G., Hirsch H.V. Effects of early experience upon orientation sensitivity and binocularity of neurons in visual cortex of cats // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1977. – V. 74. – P. 1272–1276.
561. Leventhal A.G., Keens J., Törk I. The afferent ganglion cells and cortical projections of the retinal recipient zone (RRZ) of the cat's pulvinar complex // *Journal of Comparative Neurology*. – 1980. – V. 194. – № 3. – P. 535–554.
562. Leventhal A.G., Rodieck R.W., Dreher B. Central projections of cat retinal ganglion cells // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 237. – № 2. – P. 216–226.
563. Leventhal A.G., Schall J.D. Structural basis of orientation sensitivity of cat retinal ganglion cells // *Journal of Comparative Neurology*. – 1983. – V. 220. – P. 465–475.
564. Levitt F.B., Van Sluyters R.C. The sensitive period for strabismus in the kitten // *Development Brain Research*. – 1982. – V. 3. – P. 323–327.
565. Levitt J.B., Yoshioka T., Lund J.S. Intrinsic cortical connections in macaque visual area V2: evidence for interaction between different functional streams // *Journal of Comparative Neurology*. – 1994. – V. 342. – № 4. – P. 551–570.
566. Lewis T.L., Maurer D. Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children // *Developmental Psychobiology*. – 2005. – V. 46. – № 3. – P. 163–183.

567. Li B., Peterson M.R., Freeman R.D. Oblique effect: a neural basis in the visual cortex // *Journal of Neurophysiology*. – 2003. – V. 90. – № 1. – P. 204–217.
568. Li H., Fang Q., Ge Y., Li Z., Meng J., Zhu J., Yu H. Relationship between the dynamics of orientation tuning and spatiotemporal receptive field structures of cat LGN neurons // *Neuroscience*. – 2018. – V. 377. – P. 26–39.
569. Li H., Zhou Q., Chen Y., Hu H., Gao L., Takahata T. Three-dimensional topography of eye-specific domains in the lateral geniculate nucleus of pigmented and albino rats // *Cerebral Cortex*. – 2023. – V. 33. – № 16. – P. 9599–9615.
570. Li Y., Van Hooser S.D., Mazurek M., White L.E., Fitzpatrick D. Experience with moving visual stimuli drives the early development of cortical direction selectivity // *Nature*. – 2008. – V. 456. – № 7224. – P. 952–956.
571. Lien A.D., Scanziani M. Cortical direction selectivity emerges at convergence of thalamic synapses // *Nature*. – 2018. – V. 558. – № 7708. – P. 80–86.
572. Linden D.C., Guillery R.W., Cucchiaro J. The dorsal lateral geniculate nucleus of the normal ferret and its postnatal development // *Journal of Comparative Neurology*. – 1981. – V. 203. – № 2. – P. 189–211.
573. Livingstone M., Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception // *Science*. – 1988. – V. 240. – № 4853. – P. 740–749.
574. Livingstone M.S., Hubel D.H. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth // *Journal of Neuroscience*. – 1987. – V. 7. – № 11. – P. 3416–3466.
575. Livingstone M.S., Hubel D.H. Thalamic inputs to cytochrome oxidase-rich regions in monkey visual cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1982. – V. 79. – № 19. – P. 6098–6101.
576. Lo C., Shorvona S., Davis M., Houlden H., Gibbons V., Wood N. Genetic linkage analysis of a large family with photoparoxysmal response // *Epilepsy Research*. – 2012. – V. 99. – P. 38–45.

577. Lorente de No R. The cerebral cortex: architecture, intracortical connections, and motor projections // *Physiology of the Nervous System*. – Oxford: Oxford University Press, 1938. – P. 291–339.
578. Loupe P.S., Schroeder S.R., Tessel R.E. The behavior and neurochemistry of the methylazoxymethanol-induced microencephalic rat // *International Review of Research in Mental Retardation*. Elsevier, pp. 187–220, 1997.
579. Löwel S., Singer W. The pattern of ocular dominance columns in flatmounts of the cat visual cortex // *Experimental Brain Research*. – 1987. – V. 68. – № 3. – P. 661–666.
580. Luhmann H.J., Kilb W., Kirischuk S. Cajal–Retzius and subplate cells: transient cortical neurons and circuits with long-term impact // *Synapse Development and Maturation (Second Edition) Comprehensive Developmental Neuroscience*. – 2020. – P. 485–505.
581. Luhmann H.J., Singer W., Martínez-Millán L. Horizontal interactions in cat striate cortex: I. Anatomical substrate and postnatal development // *European Journal of Neuroscience*. – 1990. – V. 2. – № 4. – P. 344–357.
582. Lund R.D., Mustari M.J. Development of the geniculocortical pathway in rats // *Journal of Comparative Neurology*. – 1977. – V. 173. – № 2. – P. 289–306.
583. Luskin M.B., Shatz C.J. Neurogenesis of the cat's primary visual cortex // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 242. – № 4. – P. 611–631.
584. Lyons J.P., Wahlsten D. Postnatal development of brain and behavior of shaker short-tail mice // *Behavioral Genetics*. – 1988. – V. 18. – P. 35–53.
585. Lysakowski A., Standage G.P., Benevento L.A. An investigation of collateral projections of the dorsal lateral geniculate nucleus and other subcortical structures to cortical areas V1 and V4 in the macaque monkey: a double label retrograde tracer study // *Experimental Brain Research*. – 1988. – V. 69. – № 3. – P. 651–661.
586. MacAvoy M.G., Salinger W.L., Garraghty P.E. Rearing cats with eyelid suture has both early and late effects on cells in the lateral geniculate nucleus // *Development Brain Research*. – 1990. – V. 52. – P. 1–9.

587. Mackay-Sim A., Sefton A.J., Martin P.R. Subcortical projections to lateral geniculate and thalamic reticular nuclei in the hooded rat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1983. – V. 213. – № 1. – P. 24-35.
588. Maden M. Of salamanders and spiny mice: common features of regeneration and stem cells // *Current Stem Cell Reports*. – 2017. – V. 3. – P. 164–171.
589. Maden M. Optimal skin regeneration after full thickness thermal burn injury in the spiny mouse, *Acomys cahirinus* // *Burns*. – 2018. – V. 44. – № 6. – P. 1509-1520.
590. Maden M., Brant J.O., Rubiano A., et al. Perfect chronic skeletal muscle regeneration in adult spiny mice, *Acomys cahirinus* // *Scientific Reports*. – 2018. – V. 8. – P. 8920.
591. Maden, M., Varholick, J.A. Model systems for regeneration: the spiny mouse, *Acomys cahirinus* // *Development*. – 2020. – V. 147 (4). – dev167718.
592. Malach R., Amir Y., Harel M., Grinvald A. Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1993. – V. 90. – № 22. – P. 10469–10473.
593. Malach R., Tootell R.B., Malonek D. Relationship between orientation domains, cytochrome oxidase stripes, and intrinsic horizontal connections in squirrel monkey area V2 // *Cerebral Cortex*. – 1994. – V. 4. – № 2. – P. 151–165.
594. Maldonado P.E., Gödecke I., Gray C.M., Bonhoeffer T. Orientation selectivity in pinwheel centers in cat striate cortex // *Science*. – 1997. – V. 276. – № 5318. – P. 1551–1555.
595. Malenka R.C., Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of riches // *Neuron*. – 2004. – V. 44. – P. 5-21.
596. Mandl G., Melvill Jones G., Cynader M. Adaptability of the vestibulo-ocular reflex to vision reversal in strobe reared cats // *Brain Research*. – 1981. – V. 209. – P. 35-45.

597. Mangel S.C., Wilson J.R., Sherman S.M. Development of neuronal response properties in the cat dorsal lateral geniculate nucleus during monocular deprivation // *Journal of Neurophysiology*. – 1983. – V. 50. – P. 240-264.
598. Mansfield R.J.W., Ronner S.F. Orientation anisotropy in monkey visual cortex // *Brain Research*. – 1978. – V. 149. – № 1. – P. 229–234.
599. Marin-Padilla M. Early prenatal ontogenesis of the cerebral cortex (neocortex) of the cat (*Felis domestica*). A Golgi study. I. The primordial neocortical organization // *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte*. – 1971. – V. 134. – № 2. – P. 117–145.
600. Marshak D.W., Mills S.L. Short-wavelength cone-opponent retinal ganglion cells in mammals // *Visual Neuroscience*. – 2014. – V. 31. – № 2. – P. 165–175.
601. Marshel J.H., Kaye A.P., Nauhaus I., Callaway E.M. Anterior-posterior direction opponency in the superficial mouse lateral geniculate nucleus // *Neuron*. – 2012. – V. 76. – P. 713-720.
602. Martersteck E.M., Hirokawa K.E., Evarts M., Bernard A., Duan X., Li Y., Ng L., Oh S.W., Ouellette B., Royall J.J., Stoecklin M., Wang Q., Zeng H., Sanes J.R., Harris J.A. Diverse Central Projection Patterns of Retinal Ganglion Cells // *Cell Report*. – 2017. – V. 18. – P. 2058-2072.
603. Martersteck E.M., Hirokawa K.E., Evarts M., Bernard A., Duan X., Li Y., Ng L., Oh S.W., Ouellette B., Royall J.J., Stoecklin M., Wang Q., Zeng H., Sanes J.R., Harris J.A. Diverse central projection patterns of retinal ganglion cells // *Cell Report*. – 2017. – V. 18. – P. 2058-2072.
604. Martin J.H. The corticospinal system: from development to motor control // *Neuroscientist*. – 2005. – V. 11. – P. 161–173.
605. Martin P.R., Grünert U. Analysis of the short wavelength-sensitive ("blue") cone mosaic in the primate retina: comparison of New World and Old World monkeys // *Journal of Comparative Neurology*. – 1999. – V. 406. – № 1. – P. 1–14.
606. Martin P.R., Lee B.B. Distribution and specificity of S-cone ("blue cone") signals in subcortical visual pathways // *Visual Neuroscience*. – 2014. – V. 31. – № 2. – P. 177–187.

607. Martin P.R., Solomon S.G. The koniocellular whiteboard // *Journal of Comparative Neurology*. – 2018. – V. 526. – № 1. – P. 1–3.
608. Martin P.R., White A.J., Goodchild A.K., Wilder H.D., Sefton A.E. Evidence that blue-on cells are part of the third geniculocortical pathway in primates // *European Journal of Neuroscience*. – 1997. – V. 9. – № 7. – P. 1536–1541.
609. Mason R. Differential responsiveness of cells in the visual zones of the cat's LP-pulvinar complex to visual stimuli // *Experimental Brain Research*. – 1981. – V. 43. – № 1. – P. 25–33.
610. Masri R.A., Grünert U., Martin P.R. Analysis of Parvocellular and Magnocellular visual pathways in human retina // *Journal of Neuroscience*. – 2020. – V. 40. – № 42. – P. 8132–8148.
611. Mass A.M., Supin A.Y. Ganglion cells density and retinal resolution in the sea otter, *Enhydra lutris* // *Brain, Behavior and Evolution*. – 2000. – V. 55. – № 3. – P. 111–119.
612. Mastronarde D.N. Correlated firing of retinal ganglion cells // *Trends in Neurosciences*. – 1983. – V. 12. – P. 75–80.
613. Mastronarde D.N. Two classes of single-input X-cells in cat lateral geniculate nucleus. I. Receptive-field properties and classification of cells // *Journal of Neurophysiology*. – 1987. – V. 57. – № 2. – P. 357–380.
614. Mastronarde D.N. Two classes of single-input X-cells in cat lateral geniculate nucleus. II. Retinal inputs and the generation of receptive-field properties // *Journal of Neurophysiology*. – 1987. – V. 57. – № 2. – P. 381–413.
615. Mastronarde D.N., Humphrey A.L., Saul A.B. Lagged Y cells in the cat lateral geniculate nucleus // *Visual Neuroscience*. – 1991. – V. 7. – № 3. – P. 191–200.
616. Matias Santos D, Rita AM, Casanellas I, Brito Ova A, Araújo IM, Power D, Tiscornia G. Ear wound regeneration in the African spiny mouse *Acomys cahirinus* // *Regeneration (Oxf)*. – 2016. – V. 3. – № 1. – P. 52–61.
617. Maunsell J.H., van Essen D.C. The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey // *Journal of Neuroscience*. – 1983. – V. 3. – № 12. – P. 2563–2586.

618. Maxeiner S., Krasteva-Christ G., Althaus M. Pitfalls of using sequence databases for heterologous expression studies - a technical review // *Journal of Physiology*. – 2023. – V. 601. – № 9. – P. 1611-1623.
619. Mayer D.L., Dobson V. Visual acuity development in infants and young children, as assessed by operant preferential looking // *Vision Research*. – 1982. – V. 22. – № 3. – P. 1141–1151.
620. McConnell S.K., Ghosh A., Shatz C.J. Subplate pioneers and the formation of descending connections from cerebral cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1994. – V. 14. – № 4. – P. 1892–1907.
621. McConnell SK, Ghosh A, Shatz CJ. Subplate neurons pioneer the first axon pathway from the cerebral cortex // *Science*. – 1989. – V. 245. – № 4921. – P. 978-982.
622. McDonald J.K., Speciale S.G., Parnavelas J.G. The development of glutamic acid decarboxylase in the visual cortex and the dorsal lateral geniculate nucleus of the rat // *Brain Research*. – 1981 – V. 217. – P. 364-367.
623. McGuire B.A., Hornung J.-P., Gilbert C.D., Wiesel T.N. Pattern of synaptic input to layer 4 of cat striate cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1984. – V. 4. – № 12. – P. 3021–3033.
624. McHaffie J.G., Beninato M., Stein B.E., Spencer R.F. Postnatal development of acetylcholinesterase in, and cholinergic projections to, the cat superior colliculus // *Journal of Comparative Neurology*. – 1991. – V. 313. – P. 113-131.
625. McKenna J., Bellofiore N., Temple-Smith P. Good things come to those who mate: analysis of the mating behaviour in the menstruating rodent, *Acomys cahirinus* // *BMC Zoology*. –2022. –V. 7. –P.13.
626. Meister M., Wong R.O., Baylor D.A., Shatz C.J. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina // *Science*. – 1991. – V. 252. – № 5008. – P. 939–943.
627. Meldrum B., Horton R. Blockade of epileptic responses in the photosensitive baboon, *Papio papio*, by two irreversible inhibitors of GABA-transaminase, gamma-

- acetylenic GABA (4-amino-hex-5-ynoic acid) and gamma-vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid) // Psychopharmacology (Berl). – 1978. – V. 59. – P. 47-50.
628. Melvill Jones G., Mandl G., Cynader M., Outerbridge J.S. Eye oscillations in strobe reared cats // Brain Research. – 1981. – V. 209. – P. 47-60.
629. Merigan W.H., Katz L.M., Maunsell J.H. The effects of parvocellular lateral geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of macaque monkeys // Journal of Neuroscience. – 1991. – V. 11. – № 4. – P. 994–1001.
630. Merigan W.H., Maunsell J.H. How parallel are the primate visual pathways? // Annual Review of Neuroscience. – 1993. – V. 16. – P. 369–402.
631. Merkulyeva N. Comparative review of the brain development in *Acomys cahirinus* // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2024. – V. 167: 105939.
632. Merkulyeva N., Kostareva A., Mikhalkin A. Neurons expressing calretinin in the developing feline dorsal lateral geniculate nucleus // Anatomical Record (Hoboken). – 2026. – V. 309. – P. 187–200.
633. Merkulyeva N., Lyakhovetskii V., Mikhalkin A. Anisotropy of the orientation selectivity in the visual cortex area 18 of cats reared under normal and altered visual experience // European Journal of Neuroscience. – 2025. – V. 61:e70004.
634. Merkulyeva N., Mikhalkin A. Transient expression of heavy-chain neurofilaments in the perigeniculate nucleus of cats // Brain Structure and Function. – 2024. – V. 229. – P. 489–495.
635. Merkulyeva N., Mikhalkin A. SMI-32 labeling in Cajal-Retzius cells of feline primary visual cortex // Neuroscience Letters. – 2021. – V. 762. – P. 136165.
636. Merkulyeva N., Mikhalkin A., Bondar I. Influence of rhythmic light stimulation on orientation signal within visual cortex columns in the cat // Acta Neurobiologica Experimentalis (Wars). – 2019. – V. 79. – P. 225–231.
637. Merkulyeva N., Mikhalkin A., Kostareva A., Vavilova T. Transient neurochemical features of the perigeniculate neurons during early postnatal development of the cat // Journal of Comparative Neurology. – 2022. – V. 530 – P. 3193–3208.

638. Merkulyeva N., Mikhalkin A., Veshchitskii A. Inner structure of the lateral geniculate complex of adult and newborn *Acomys cahirinus* // International Journal of Molecular Science. – 2024. – V. 25 – P. 7855.
639. Merkulyeva N., Mikhalkin A., Zykin P. Early postnatal development of the lamination in the lateral geniculate nucleus A-layers in cats // Cellular and Molecular Neurobiology. – 2018. – V. 38 – P. 1137–1143.
640. Mervaala E., Andermann F., Quesney L.F., Krelina M. Common dopaminergic mechanism for epileptic photosensitivity in progressive myoclonus epilepsies // Neurology. – 1990. – V. 40. – P. 53-56.
641. Michael C.R. Retinal afferent arborization patterns, dendritic field orientations, and the segregation of function in the lateral geniculate nucleus of the monkey // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1988. – V. 85. – № 13. – P. 4914–4918.
642. Michalek H., Pintor A., Fortuna S., Bisso G.M. Brain acetylcholinesterase and its molecular forms in a precocial murid, *Acomys cahirinus*, and rat during post-natal development // Acta Biochimica Polonica. – 1984. – V. 31. – P. 149–160.
643. Miedel E.L., Hankenson F.C. Biology and diseases of hamsters // Laboratory Animal Medicine. 2015. Elsevier, pp. 209–245.
644. Mikhalkin A., Nikitina N., Merkulyeva N. Heterochrony of postnatal accumulation of nonphosphorylated heavy-chain neurofilament by neurons of the cat dorsal lateral geniculate nucleus // Journal of Comparative Neurology. – 2021. – V. 529 – P. 1430–1441.
645. Mikkelsen J.D., Cozzi B., Møller M. Efferent projections from the lateral geniculate nucleus to the pineal complex of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) // Cell Tissue Research. – 1991. – V. 264. – P. 95-102.
646. Minville K., Casanova C. Spatial frequency processing in posteromedial lateral suprasylvian cortex does not depend on the projections from the striate-recipient zone of the cat's lateral posterior-pulvinar complex // Neuroscience. – 1998. – V. 84. – № 3. – P. 699–711.

647. Mitchell D.E., Duffy K.R. The case from animal studies for balanced binocular treatment strategies for human amblyopia // *Ophthalmic and Physiological Optics*. – 2014. – V. 34. – № 2. – P. 129-145.
648. Mitrofanis J. Development of the thalamic reticular nucleus in ferrets with special reference to the perigeniculate and perireticular cell groups // *European Journal of Neuroscience*. – 1994. – V. 6. – № 2. – P. 253–263.
649. Mitzdorf U., Singer W. Laminar segregation of afferents to lateral geniculate nucleus of the cat: an analysis of current source density // *Journal of Neurophysiology*. – 1977. – V. 40. – № 6. – P. 1227–1244.
650. Miyamoto A., Itoh M., Hayashi K., Hara M., Fukuyama Y. Diurnal secretion profile of melatonin in epileptic children with or without photosensitivity and an observation of altered circadian rhythm in a case of completely under dark living condition // *No To Hattatsu*. – 1993. – V. 25. – P. 405-411.
651. Mize R.R. Calbindin 28kD and parvalbumin immunoreactive neurons receive different patterns of synaptic input in the cat superior colliculus // *Brain Research*. – 1999. – V. 843. – № 1–2. – P. 25–35.
652. Mize R.R. Neurochemical microcircuitry underlying visual and oculomotor function in the cat superior colliculus // *Progress in Brain Research*. – 1996. – V. 112. – P. 35–55.
653. Mize R.R., Horner L.H. Retinal synapses of the cat medial interlaminar nucleus and ventral lateral geniculate nucleus differ in size and synaptic organization // *Journal of Comparative Neurology*. – 1984. – V. 224. – № 4. – P. 579–590.
654. Mize R.R., Luo Q., Butler G., Jeon C.J., Nabors B. The calcium binding proteins parvalbumin and calbindin-D 28K form complementary patterns in the cat superior colliculus // *Journal of Comparative Neurology*. – 1992. – V. 320. – № 2. – P. 243–256.
655. Moeller F., Siebner H.R., Wolff S., Muhle H., Granert O., Jansen O., Stephani U., Siniatchkin M. Mapping brain activity on the verge of a photically induced generalized tonic-clonic seizure // *Epilepsia*. – 2009. – V. 50. – P. 1632-1637.

656. Montandon S.A., Tzika A.C., Martins A.F., Chopard B., Milinkovitch M.C. Two waves of anisotropic growth generate enlarged follicles in the spiny mouse // *Evodevo*. – 2014. – V. 5. – P. 33.
657. Montera V.M., Zempel J. Evidence for two types of GABA-containing interneurons in the A-laminae of the cat lateral geniculate nucleus: a double-label HRP and GABA-immunocytochemical study // *Experimental Brain Research*. – 1985. – V. 60. – № 3. – P. 603–609.
658. Montero V.M. The GABA-immunoreactive neurons in the interlaminar regions of the cat lateral geniculate nucleus: light and electron microscopic observations // *Experimental Brain Research*. – 1989. – V. 75. – P. 497–512.
659. Moore R.Y., Card J.P. Intergeniculate leaflet: an anatomically and functionally distinct subdivision of the lateral geniculate complex // *Journal of Comparative Neurology*. – 1994. – V. 344. – P. 403–430.
660. Morand S., Thut G., de Peralta R.G., Clarke S., Khateb A., Landis T., Michel C.M. Electrophysiological evidence for fast visual processing through the human koniocellular pathway when stimuli move // *Cerebral Cortex*. – 2000. – V. 10. – № 8. – P. 817–825.
661. Morell P., Greenfield S., Costantino-Ceccarini E., Wisniewski H. Changes in the protein composition of mouse brain myelin during development // *Journal of Neurochemistry*. – 1972. – V. 19. – P. 2545–2554.
662. Mountcastle V.B. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex // *Journal of Neurophysiology*. – 1957. – V. 20. – № 4. – P. 408–434.
663. Mountcastle V.B. The columnar organization of the neocortex // *Brain*. – 1997. – V. 120. – № 4. – P. 701–722.
664. Movshon A. Reversal of the behavioral effects of monocular deprivation in the kitten // *Journal of Physiology*. – 1976. – V. 261. – P. 175–187.
665. Muir-Robinson G., Hwang B.J., Feller M.B. Retinogeniculate axons undergo eye-specific segregation in the absence of eye-specific layers // *Journal of Neuroscience*. – 2002. – V. 22. – № 13. – P. 5259–5264.

666. Mullen R.J., Buck C.R., Smith A.M. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates // *Development*. – 1992. – V. 116. – № 1. – P. 201–211.
667. Mundinano I.-C., Kwan W.C., Bourne J.A. Retinotopic specializations of cortical and thalamic inputs to area MT // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2019. – V. 116. – № 47. – P. 23326–23331.
668. Murakami D.M., Miller J.D., Fuller C.A. The retinohypothalamic tract in the cat: retinal ganglion cell morphology and pattern of projection // *Brain Research*. – 1989. – V. 482. – № 2. – P. 283–296.
669. Murphy K.M., Duffy K.R., Jones D.G., Mitchell D.E. Development of cytochrome oxidase blobs in visual cortex of normal and visually deprived cats // *Cerebral Cortex*. – 2001. – V. 11. – № 2. – P. 122–135.
670. Murphy K.M., Jones D.G., Van Sluyters R.C. Cytochrome-oxidase blobs in cat primary visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1995. – V. 15. – № 6. – P. 4196–4208.
671. Murphy K.M., Van Sluyters R.C., Jones D.G. Cytochrome-oxidase activity in cat visual cortex: is it periodic? // *Society for Neuroscience Abstracts*. – 1990. – V. 16. – P. 292.
672. Murphy P.C., Duckett S.G., Sillito A.M. Comparison of the laminar distribution of input from areas 17 and 18 of the visual cortex to the lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Neuroscience*. – 2000. – V. 20. – № 2. – P. 845–853.
673. Murphy P.C., Sillito A.M. Functional morphology of the feedback pathway from area 17 of the cat visual cortex to the lateral geniculate nucleus // *Journal of Neuroscience*. – 1996. – V. 16. – № 3. – P. 1180–1192.
674. Murray K.D., Rubin C.M., Jones E.G., Chalupa L.M. Molecular correlates of laminar differences in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus // *Journal of Neuroscience*. – 2008. – V. 28. – P. 12010–12022.
675. Najjar R.P., Zeitzer J.M. Temporal integration of light flashes by the human circadian system // *Journal of Clinical Investigation*. – 2016. – V. 126. – P. 938–947.

676. Nakadate K., Imamura K., Watanabe Y. Effects of monocular deprivation on the expression pattern of alpha-1 and beta-1 adrenergic receptors in the kitten visual cortex // *Neuroscience Research*. – 2001. – V. 40. – P. 155-162.
677. Nakagawa S., Tanaka S. Retinal projections to the pulvinar nucleus of the macaque monkey: a re-investigation using autoradiography // *Experimental Brain Research*. – 1984. – V. 57. – № 1. – P. 151–157.
678. Nassi J.J., Callaway E.M. Multiple circuits relaying primate parallel visual pathways to the middle temporal area // *Journal of Neuroscience*. – 2006. – V. 26. – № 49. – P. 12789–12798.
679. Nassi J.J., Callaway E.M. Parallel processing strategies of the primate visual system // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2009. – V. 10. – № 5. – P. 360–372.
680. Neitz J., Neitz M. Evolution of the circuitry for conscious color vision in primates // *Eye*. – 2017. – V. 31. – № 2. – P. 286–300.
681. Nekhorocheff M.I. La stimulation lumineuse intermitente chez l'enfant normal. *Revue Neurologique*. – 1950. – V. 83. – P. 601–602.
682. Niimi K., Kanaseki T., Takimoto T. The comparative anatomy of the lateral geniculate body in mammals // *Journal of Comparative Neurology*. – 1963. – V. 121. – P. 313-323.
683. Niimi K., Miki M., Kawamura S. Ascending projections of the superior colliculus in the cat // *Okajimas Folia Anatomica Japonica*. – 1970. – V. 47. – № 5. – P. 269–287.
684. Nishikawa S., Goto S., Hamasaki T., Yamada K., Ushio Y. Involvement of reelin and Cajal-Retzius cells in the developmental formation of vertical columnar structures in the cerebral cortex: evidence from the study of mouse presubicular cortex // *Cerebral Cortex*. – 2002. – V. 12. – № 10. – P. 1024-1030.
685. Nitsos I., Rees S. The effects of intrauterine growth retardation on the development of neuroglia in fetal guinea pigs: An immunohistochemical and an ultrastructural study // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 1990. – V. 8. – P. 233–244.

686. Nogueira-Rodrigues J., Leite S.C., Pinto-Costa R., Sousa S.C., Luz L.L., Sintra M.A., Oliveira R., Monteiro A.C., Pinheiro G.G., Vitorino M., Silva J.A., Simão S., Fernandes V.E., Provazník J., Benes V., Cruz C.D., Safronov B.V., Magalhães A., Reis C.A., Vieira J., Vieira C.P., Tiscórnica G., Araújo I.M., Sousa M.M. Rewired glycosylation activity promotes scarless regeneration and functional recovery in spiny mice after complete spinal cord transection // *Developmental Cell*. – 2022. – V. 57. – P. 440–450.
687. Norman J.L., Pettigrew J.D., Daniels J.D. Early development of X-cells in kitten lateral geniculate nucleus // *Science*. – 1977. – V. 198. – P. 202-204.
688. Oakley D.A., Plotkin H.C. Ontogeny of spontaneous locomotor activity in rabbit, rat, and guinea pig // *Journal of Comparative Physiology and Psychology*. – 1975. – V. 89. – P. 267–273.
689. Obermayer K., Blasdel G.G. Geometry of orientation and ocular dominance columns in monkey striate cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1993. – V. 13. – № 10. – P. 4114–4129.
690. O'Brien B.J., Abel P.L., Olavarria J.F. The retinal input to calbindin-D28k-defined subdivisions in macaque inferior pulvinar // *Neuroscience Letters*. – 2001. – V. 312. – № 3. – P. 145–148.
691. Ohara P.T., Lieberman A.R., Hunt S.P., Wu J.Y. Neural elements containing glutamic acid decarboxylase (GAD) in the dorsal lateral geniculate nucleus of the rat; immunohistochemical studies by light and electron microscopy // *Neuroscience*. – 1983 – V. 8. – P. 189-211.
692. Ohki K., Chung S., Kara P., Hübener M., Bonhoeffer T., Reid R.C. Highly ordered arrangement of single neurons in orientation pinwheels // *Nature*. – 2006. – V. 442. – № 7105. – P. 925–928.
693. Ohshiro T., Hussain S., Weliky M. Development of cortical orientation selectivity in the absence of visual experience with contour // *Journal of Neurophysiology*. – 2011. – V. 106. – P. 1923-1932.

694. Okamura D.M., Nguyen E.D., Collins S.J., et al. Mammalian organ regeneration in spiny mice // *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. –2023. –V. 44. –P. 39–52.
695. Okamura DM, Brewer CM, Wakenight P, Bahrami N, Bernardi K, Tran A, Olson J, Shi X, Yeh SY, Piliponsky A, Collins SJ, Nguyen ED, Timms AE, MacDonald JW, Bammler TK, Nelson BR, Millen KJ, Beier DR, Majesky MW. Spiny mice activate unique transcriptional programs after severe kidney injury regenerating organ function without fibrosis // *iScience*. – 2021. – V. 24. – № 11. – P. 103269.
696. Okigawa S., Yamaguchi M., Ito K.N., Takeuchi R.F., Morimoto N., Osakada F. Cell type- and layer-specific convergence in core and shell neurons of the dorsal lateral geniculate nucleus // *Journal of Comparative Neurology*. – 2021. – V. 529. – P. 2099-2124.
697. Okoyama S., Moriizumi T. Onset of calbindin-D 28K and parvalbumin expression in the lateral geniculate complex and olivary pretectal nucleus during postnatal development of the rat // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2001. – V. 19. – P. 655-661.
698. Olson C.R., Pettigrew J.D. Single units in visual cortex of kittens reared in stroboscopic illumination // *Brain Research*. – 1974. – V. 70. – P. 189-204.
699. Oosterhuis W.P., Mooren P.G., Charles R., Lamers W.H. Perinatal development of the lung in rat and spiny mouse: its relation to altricial and precocial timing of birth. *Biology of the Neonate*. – 1984. – V. 45. – P. 236–243.
700. Orban G.A. Neuronal operations in the visual cortex. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York Tokyo 1984. P. 367.
701. Oster-Granite M.L., Herndon R.M. The development of the cerebellar cortex of the Syrian hamster, *Mesocricetus auratus*. Foliation, cytoarchitectonic, Golgi, and electron microscopic studies // *Journal of Comparative Psychology*. –1976. –V. 169. –P. 443–479.
702. Otto G.M., Franklin C.L., Clifford C.B., 2015. Biology and diseases of rats. *Laboratory Animal Medicine*. Elsevier, pp. 151–207.

703. Pant H.C., Veeranna. Neurofilament phosphorylation // *Biochemistry and Cell Biology*. – 1995. – V. 73. – P. 575-592.
704. Parra J., Kalitzin S.N., Iriarte J., Blanes W., Velis D.N., Lopes da Silva F.H. Gamma-band phase clustering and photosensitivity: is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception? // *Brain*. – 2003. – V. 126. – P. 1164-1172.
705. Parrey M.U.R. From Cats to the cortex: unravelling the hierarchical processing system of vision and brain plasticity // *Cureus*. – 2024. – V. 16. – № 9. – P. e68424.
706. Pasternak T., Maunsell J.H. Spatiotemporal sensitivity following lesions of area 18 in the cat // *Journal of Neuroscience*. – 1992. – V. 12. – P. 4521-4529.
707. Patterson C.A., Wissig S.C., Kohn A. Distinct effects of brief and prolonged adaptation on orientation tuning in primary visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 2013. – V. 33. – № 2. – P. 532–543.
708. Paul E., Paul C. *Psychological Healing: A Historical and Clinical Study*. By Pierre Janet. Translated from the French by Paul E, Paul C. London: George Allen & Unwin, Ltd. New York: The Macmillan Company, 1925. P. 1265.
709. Payne B.R., Lomber S.G., Macneil M.A., Cornwell P. Evidence for greater sight in blindsight following damage of primary visual cortex early in life // *Neuropsychologia*. – 1996. – V. 34. – № 9. – P. 741–774.
710. Peichl L., Ott H., Boycott B.B. Alpha ganglion cells in mammalian retinae // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 1987. – V. 231. – № 1264. – P. 169–197.
711. Peng H, Shindo K, Donahue RR, Gao E, Ahern BM, Levitan BM, Tripathi H, Powell D, Noor A, Elmore GA, Satin J, Seifert AW, Abdel-Latif A. Adult spiny mice (*Acomys*) exhibit endogenous cardiac recovery in response to myocardial infarction. *NPJ Regenerative Medicine*. – 2021. – V. 6. – № 1. – P. 74.
712. Penn A.A., Riquelme P.A., Feller M.B., Shatz C.J. Competition in retinogeniculate patterning driven by spontaneous activity // *Science*. – 1998. – V. 279. – № 5359. – P. 2108–2112.

713. Percival K.A., Koizumi A., Masri R.A., Buzás P., Martin P.R., Grünert U. Identification of a pathway from the retina to koniocellular layer K1 in the lateral geniculate nucleus of marmoset // *Journal of Neuroscience*. – 2014. – V. 34. – № 11. – P. 3821–3825.
714. Perry G., Brindley L.M., Muthukumaraswamy S.D., Singh K.D., Hamandi K. Evidence for increased visual gamma responses in photosensitive epilepsy // *Epilepsy Research*. – 2014. – V. 108. – P. 1076-1086.
715. Perry V.H. The ganglion cell layer of the retina of the rat: a Golgi study // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 1979. – V. 204. – № 1157. – P. 363–375.
716. Perry V.H., Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey // *Neuroscience*. – 1984. – V. 12. – № 4. – P. 1125–1137.
717. Perry V.H., Cowey A. The morphological correlates of X- and Y-like retinal ganglion cells in the retina of monkeys // *Experimental Brain Research*. – 1981. – V. 43. – № 2. – P. 226–228.
718. Perry V.H., Oehler R., Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey // *Neuroscience*. – 1984. – V. 12. – № 4. – P. 1101–1123.
719. Pettigrew J.D. The effect of visual experience on the development of stimulus specificity by kitten cortical neurons // *Journal of Physiology*. – 1974. – V. 237. – P. 49-74.
720. Pettigrew J.D., Dreher B. Parallel processing of binocular disparity in the cat's retinogeniculocortical pathways // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 1987. – V. 232. – № 1268. – P. 297–321.
721. Pettigrew J.D., Nikara T., Bishop P.O. Responses to moving slits by single units in cat striate cortex // *Experimental Brain Research*. – 1968. – V. 6. – № 4. – P. 373–390.
722. Pietersen A.N.J., Cheong S.K., Solomon S.G., Tailby C., Martin P.R. Temporal response properties of koniocellular (blue-on and blue-off) cells in

- marmoset lateral geniculate nucleus // *Journal of Neurophysiology*. – 2014. – V. 112. – № 6. – P. 1421–1438.
723. Pinault D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept // *Brain Research Reviews*. – 2004. – V. 46. – № 1. – P. 1–31.
724. Pinheiro G., Prata D.F., Araújo I.M., Tiscornia G. The African spiny mouse (*Acomys* spp.) as an emerging model for development and regeneration. *Laboratory Animals*. – 2018. – V. 52. – P. 565–576.
725. Pinto D., Westland B., de Haan G-J., Rudolf G., da Silva B.M., Hirsch E., Lindhout D., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A., Koeleman B.P.C. Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13 // *Human Molecular Genetics*. – 2005. – V. 14. – P. 171–178.
726. Piscopo D.M., El-Danaf R.N., Huberman A.D., Niell C.M. Diverse visual features encoded in mouse lateral geniculate nucleus // *Journal of Neuroscience*. – 2013. – V. 33. – P. 4642–4656.
727. Polleux F., Dehay C., Kennedy H. The timetable of laminar neurogenesis contributes to the specification of cortical areas in mouse isocortex // *Journal of Comparative Neurology*. – 1997. – V. 385. – P. 95–116.
728. Polyak S. Minute structure of the retina in monkeys and in apes // *Archives of Ophthalmology*. – 1936. – V. 15. – № 3. – P. 477–519.
729. Pomeroy S.L., LaMantia A.S., Purves D. Postnatal construction of neural circuitry in the mouse olfactory bulb. *Journal of Neuroscience*. – 1990. – V. 10. – P. 1952–1966.
730. Porter R.H. Sex-differences in the agonistic behavior of spiny-mice (*Acomys cahirinus*) // *Zeitschrift für Tierpsychologie*. – 1976. – V. 40. – P. 100–108.
731. Porter R.H., Doane H.M. Studies of maternal behavior in spiny mice (*Acomys cahirinus*) // *Zeitschrift für Tierpsychologie*. – 1978. – V. 47. – P. 225–235.
732. Porter R.H., Etscorn F. A sensitive period for the development of olfactory preference in *Acomys cahirinus*. *Physiology & Behavior*. – 1976. – V. 17. – P. 127–130.

733. Porter R.H., Makin J.W., Matochik J.A. Physical and behavioral sequelae of low birthweight in spiny mice (*Acomys cahirinus*) // *Developmental Psychobiology*. – 1986. – V. 19. – P. 463–472.
734. Pospichal M.W., Stepniewska I., Wimborne B.M., Kaas J.H. Lateral division of the lateral posterior region: Connections with area 18 in cats // *Visual Neuroscience*. – 1996. – V. 13. – P. 1167–1172.
735. Preuss T.M., Kaas J.H. Cytochrome oxidase 'blobs' and other characteristics of primary visual cortex in a lemuroid primate, *Cheirogaleus medius* // *Brain, Behavior and Evolution*. – 1996. – V. 47. – № 2. – P. 103–112.
736. Pritchett-Corning K.R., Chang F.T., Festing M.F. Breeding and housing laboratory rats and mice in the same room does not affect the growth or reproduction of either species // *Journal of the American Association for Laboratory Animals*. – 2009. – V. 48. – P. 492–498.
737. Pu M. Dendritic morphology of cat retinal ganglion cells projecting to suprachiasmatic nucleus // *Journal of Comparative Neurology*. – 1999. – V. 414. – № 2. – P. 267–274.
738. Pu M. Dendritic morphology of cat retinal ganglion cells projecting to suprachiasmatic nucleus // *Journal of Comparative Neurology*. – 1999. – V. 414. – P. 267–274.
739. Purpura K., Kaplan E., Shapley R.M. Background light and the contrast gain of primate P and M retinal ganglion cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1988. – V. 85. – № 12. – P. 4534–4538.
740. Quesney L.F., Andermann F., Gloor P. Dopaminergic mechanism in generalized photosensitive epilepsy // *Neurology*. – 1981. – V. 31. – P. 1542–1544.
741. Quigg M. Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy // *Epilepsy Research*. – 2000. – V. 42. – P. 43–55.
742. Quinn T.A., Ratnayake U., Dickinson H., Castillo-Melendez M., Walker D.W. Ontogenetic change in the regional distribution of dehydroepiandrosterone-synthesizing enzyme and the glucocorticoid receptor in the brain of the spiny mouse (*Acomys cahirinus*) // *Developmental Neuroscience*. – 2016. – V. 38. – P. 54–73.

743. Quinn T.A., Ratnayake U., Dickinson H., Nguyen T.H., McIntosh M., Castillo-Melendez M., Conley A.J., Walker D.W. Ontogeny of the adrenal gland in the spiny mouse, with particular reference to production of the steroids cortisol and dehydroepiandrosterone // *Endocrinology*. – 2013. – V. 154. – P. 1190–1201.
744. Raczkowski D., Fitzpatrick D. Organization of cholinergic synapses in the cat's dorsal lateral geniculate and perigeniculate nuclei // *Journal of Comparative Neurology*. – 1989. – V. 288. – № 4. – P. 676–690.
745. Raczkowski D., Hamos J.E., Sherman S.M. Synaptic circuitry of physiologically identified W-cells in the cat's dorsal lateral geniculate nucleus // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – № 1. – P. 31–48.
746. Raczkowski D., Rosenquist A.C. Connections of the multiple visual cortical areas with the lateral posterior-pulvinar complex and adjacent thalamic nuclei in the cat // *Journal of Neuroscience*. – 1983. – V. 3. – № 10. – P. 1912–1942.
747. Raczkowski D., Rosenquist A.C. Connections of the parvocellular C laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus with the visual cortex in the cat // *Brain Research*. – 1980. – V. 199. – № 2. – P. 447–451.
748. Raczkowski D., Uhlrich D.J., Sherman S.M. Morphology of retinogeniculate X and Y axon arbors in cats raised with binocular lid suture // *Journal of Neurophysiology*. – 1988. – V. 60. – P. 2152–2167.
749. Radtke-Schuller S., Schuller G., Angenstein F., Grosser O.S., Goldschmidt J., Budinger E. Brain atlas of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) in CT/MRI-aided stereotaxic coordinates // *Brain Structure and Function*. – 2016. – V. 221. – P. 1–272.
750. Rager G., Singer W. The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency // *European Journal of Neuroscience*. – 1998. – V. 10. – P. 1856–1877.
751. Rakic P. Confusing cortical columns // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – V. 105. – № 34. – P. 12099–12100.

752. Rakic P. Prenatal development of the visual system in rhesus monkey // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 1977. – V. 278. – № 961. – P. 245–260.
753. Rakic P. Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey // *Nature*. – 1976. – V. 261. – № 5560. – P. 467–471.
754. Rakic P. Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1995. – V. 92. – № 24. – P. 11323–11327.
755. Rakic P. Specification of cerebral cortical areas // *Science*. – 1988. – V. 241. – № 4862. – P. 170–176.
756. Rakic P. The radial edifice of cortical architecture: from neuronal silhouettes to genetic engineering. *Brain Research Reviews*. – 2007. – V. 55. – P. 204–219.
757. Ramoa A.S., Campbell G., Shatz C.J. Dendritic growth and remodeling of cat retinal ganglion cells during fetal and postnatal development // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – № 12. – P. 4239–4261.
758. Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. – Paris: Maloine, 1909. – 986 p.
759. Rasmusson D.D. The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity // *Behavioural Brain Research*. – 2000. – V. 115. – № 2. – P. 205–218.
760. Rathjen S., Schmidt K.E., Löwel S. Postnatal growth and column spacing in cat primary visual cortex // *Experimental Brain Research*. – 2003. – V. 149. – № 2. – P. 151–158.
761. Ratnayake U., Quinn T., Daruwalla K., Dickinson H., Walker D.W. Understanding the behavioural phenotype of the precocial spiny mouse // *Behavioral Brain Research*. – 2014. – V. 275. – P. 62–71.
762. Reese B.E. 'Hidden lamination' in the dorsal lateral geniculate nucleus: the functional organization of this thalamic region in the rat // *Brain Research*. – 1988. – V. 472. – P. 119–137.

763. Reh T., Kalil K. Development of the pyramidal tract in the hamster. II. An electron microscopic study // *Journal of Comparative Neurology*. –1982. –V. 205. – P. 77–88.
764. Reid R.C., Shapley R.M. Spatial structure of cone inputs to receptive fields in primate lateral geniculate nucleus // *Nature*. – 1992. – V. 356. – № 6371. – P. 716–718.
765. Reid R.E., Hodges R.S. Co-operativity and calcium/magnesium binding to troponin C and muscle calcium binding parvalbumin: an hypothesis // *Journal of Theoretical Biology*. – 1980. – V. 84. – № 3. – P. 401–444.
766. Reinhard K., Li C., Do Q., Burke E.G., Heynderickx S., Farrow K. A projection specific logic to sampling visual inputs in mouse superior colliculus // *Elife*. – 2019 – V. 8. – P. e50697.
767. Resende N.R., Soares Filho P.L., Peixoto P.P.A., Silva A.M., Silva S.F., Soares J.G., do Nascimento E.S. Jr, Cavalcante J.C., Cavalcante J.S., Costa M.S.M.O. Nuclear organization and morphology of cholinergic neurons in the brain of the rock cavy (*Kerodon rupestris*) (Wied, 1820) // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2018. – V. 94. – P. 63-74.
768. Rima S., Schmid M.C. V1-bypassing thalamo-cortical visual circuits in blindsight and developmental dyslexia // *Current Opinion in Physiology*. – 2020. – V. 16. – P. 14–20.
769. Ringach D.L., Shapley R.M., Hawken M.J. Orientation selectivity in macaque V1: diversity and laminar dependence // *Journal of Neuroscience*. – 2002. – V. 22. – № 13. – P. 5639–5651.
770. Riva C.E., Falsini B., Logean E. Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: luminance versus chromatic modulation // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2001. – V. 42. – P. 756-762.
771. Riva C.E., Harino S., Shonot R.D., Petrig B.L. Flicker evoked increase in optic nerve head blood flow in anesthetized cats // *Neuroscience Letters*. – 1991. – V. 128. – P. 291-296.

772. Robertson R.T. A morphogenic role for transiently expressed acetylcholinesterase in developing thalamocortical systems? // *Neuroscience Letters*. – 1987. – V. 75. – № 3. – P. 259–264.
773. Robertson R.T., Hanes M.A., Yu J. Investigations of the origins of transient acetylcholinesterase activity in developing rat visual cortex // *Brain Research*. – 1988. – V. 469. – P. 1-23.
774. Robertson R.T., Poon H.K., Mirrafati S.J., Yu J. Transient patterns of acetylcholinesterase activity in developing thalamus: a comparative study in rodents // *Developmental Brain Research*. – 1989. – V. 48. – P. 309-315.
775. Robson J.A., Martin-Elkins C.L. The effects of monocular deprivation on the size of GAD+ neurons in the cat's dorsal lateral geniculate nucleus // *Journal of Comparative Neurology*. – 1985. – V. 239. – № 1. – P. 62-74.
776. Rochefort N.L., Garaschuk O., Milos R.I., Narushima M., Marandi N., Pichler B., Kovalchuk Y., Konnerth A. Sparsification of neuronal activity in the visual cortex at eye-opening // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – V. 106. – № 35. – P. 15049–15054.
777. Rockhill R.L., Daly F.J., MacNeil M.A., Brown S.P., Masland R.H. The diversity of ganglion cells in a mammalian retina // *Journal of Neuroscience*. – 2002. – V. 22. – № 9. – P. 3831–3843.
778. Rockland K.S. Five points on columns // *Frontiers in Neuroanatomy*. – 2010. – V. 4. – P. 1–10.
779. Rockland K.S., Lund J.S. Widespread periodic intrinsic connections in the tree shrew visual cortex // *Science*. – 1982. – V. 215. – № 4539. – P. 1532–1534.
780. Rodieck R.W., Watanabe M. Survey of the morphology of macaque retinal ganglion cells that project to the pretectum, superior colliculus, and parvicellular laminae of the lateral geniculate nucleus // *Journal of Comparative Neurology*. – 1993. – V. 338. – № 2. – P. 289–303.
781. Rodman H.R., Gross C.G., Albright T.D. Afferent basis of visual response properties in area MT of the macaque: II. Effects of superior colliculus removal // *Journal of Neuroscience*. – 1990. – V. 10. – № 4. – P. 1154–1164.

782. Rodman H.R., Sorenson K.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 // *Journal of Comparative Neurology*. – 2001. – V. 431. – № 2. – P. 168–181.
783. Roe A.W., Garraghty P.E., Esguerra M., Sur M. Experimentally induced visual projections to the auditory thalamus in ferrets: evidence for a W cell pathway // *Journal of Comparative Neurology*. – 1993. – V. 334. – № 2. – P. 263–280.
784. Roerig B., Feller M.B. Neurotransmitters and gap junctions in developing neural circuits // *Brain Research Reviews*. – 2000. – V. 32. – № 1. – P. 86–114.
785. Rogers J.H. Calretinin: a gene for a novel calcium-binding protein expressed principally in neurons // *Journal of Cell Biology*. – 1987. – V. 105. – № 3. – P. 1343–1353.
786. Rose T., Bonhoeffer T. Experience-dependent plasticity in the lateral geniculate nucleus // *Current Opinion in Neurobiology*. – 2018. – V. 53. – P. 22–28.
787. Ross C.F., Kirk E.C. Evolution of eye size and shape in primates // *Journal of Human Evolution*. – 2007. – V. 52. – P. 294–313.
788. Rosselli-Austin L., Altman J. The postnatal development of the main olfactory bulb of the rat // *Journal of Developmental Physiology*. – 1979. – V. 1. – P. 295–313.
789. Rossi F.M., Pizzorusso T., Porciatti V., Marubio L.M., Maffei L., Changeux J.P. Requirement of the nicotinic acetylcholine receptor beta 2 subunit for the anatomical and functional development of the visual system // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2001. – V. 98. – № 11. – P. 6453–6458.
790. Rowe M.H., Cox J.F. Spatial receptive-field structure of cat retinal W cells // *Visual Neuroscience*. – 1993. – V. 10. – № 4. – P. 765–779.
791. Rowe M.H., Dreher B. Retinal W-cell projections to the medial interlaminar nucleus in the cat: implications for ganglion cell classification // *Journal of Comparative Neurology*. – 1982. – V. 204. – № 2. – P. 117–133.

792. Rowe M.H., Palmer L.A. Spatio-temporal receptive-field structure of phasic W cells in the cat retina // *Visual Neuroscience*. – 1995. – V. 12. – № 1. – P. 117–139.
793. Rozeik C., Schulz-Harder B. Myelin basic protein immunohistochemistry: a study of the early stages of myelination in the brainstem of the rat. *Acta Histochemica*. –1990. –V. 88. –P. 149–158.
794. Rübsamen R., Gutowski M., Langkau J., Dörrscheidt G.J. Growth of central nervous system auditory and visual nuclei in the postnatal gerbil (*Meriones unguiculatus*) // *Journal of Comparative Neurology*. – 1994. – V. 346. – № 2. – P. 289-305.
795. Ruthazer E.S., Baker G.E., Stryker M.P. Development and organization of ocular dominance bands in primary visual cortex of the sable ferret // *Journal of Comparative Neurology*. – 1999. – V. 407. – № 2. – P. 151–165.
796. Ruthazer E.S., Stryker M.P. The role of activity in the development of long-range horizontal connections in area 17 of the ferret // *Journal of Neuroscience*. – 1996. – V. 15. – № 11. – P. 7253–7269.
797. Sabbagh U., Govindaiah G., Somaiya R.D., Ha R.V., Wei J.C., Guido W., Fox M.A. Diverse GABAergic neurons organize into subtype-specific sublaminae in the ventral lateral geniculate nucleus // *Journal of Neurochemistry*. – 2021. – V. 159. – P. 479-497.
798. Sánchez-González M.C., Palomo-Carrión R., De-Hita-Cantalejo C., Romero-Galisteo R.P., Gutiérrez-Sánchez E., Pinero-Pinto E. Visual system and motor development in children: a systematic review // *Acta Ophthalmologica*. – 2022. – V. 100. – P. e1356-e1369.
799. Sánchez-Villagra M.R., Sultan F. The cerebellum at birth in therian mammals, with special reference to rodents // *Brain, Behavior and Evolution*. – 2002. – V. 59. –P. 101-113.
800. Sanchez-Vives M.V., Bal T., Kim U., von Krosigk M., McCormick D.A. Are the interlaminar zones of the ferret dorsal lateral geniculate nucleus actually part of

the perigeniculate nucleus? // *Journal of Neuroscience*. – 1996. – V. 16. – № 18. – P. 5923–5941.

801. Sanderson K.J. Lamination of the dorsal lateral geniculate nucleus in carnivores of the weasel (*Mustelidae*), raccoon (*Procyonidae*) and fox (*Canidae*) families // *Journal of Comparative Neurology*. – 1974. – V. 153. – P. 238-266.

802. Sanderson K.J. The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial interlaminar nuclei in the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1971. – V. 143. – № 1. – P. 101–108.

803. Sanderson K.J., Haight J.R., Pettigrew J.D. The dorsal lateral geniculate nucleus of macropodid marsupials: cytoarchitecture and retinal projections // *Journal of Comparative Neurology*. – 1984. – V. 224. – № 1. – P. 85–106.

804. Sandoval A.G.W., Maden M. Regeneration in the spiny mouse, *Acomys*, a new mammalian model // *Current Opinion in Genetics & Development*. – 2020. – V. 64. – P. 31–36.

805. Sansom S.N., Livesey F.J. Gradients in the brain: the control of the development of form and function in the cerebral cortex // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2009. – V. 1. – № 2. – P. a002519.

806. Sarnat H.B., Nochlin D., Born D.E. Neuronal nuclear antigen (NeuN): a marker of neuronal maturation in early human fetal nervous system // *Brain Development*. – 2015. – V. 20. – P. 88-94.

807. Sato C., Iwai-Takekoshi L., Ichikawa Y., Kawasaki H. Cell type-specific expression of FoxP2 in the ferret and mouse retina // *Neuroscience Research*. – 2017. – V. 117. – P. 1–13.

808. Satorre J., Cano J., Reinoso-Suárez F. Quantitative cellular changes during postnatal development of the rat dorsal lateral geniculate nucleus // *Anatomy and Embryology*. – 1986. – V. 174. – P. 321-327.

809. Saul A.B. Lagged cells in alert monkey lateral geniculate nucleus // *Visual Neuroscience*. – 2008. – V. 25. – № 5–6. – P. 647–659.

810. Schafer H.J., Schmidt U. Ontogenetic development of neural responses in the olfactory bulb of laboratory mice // *Journal of Comparative Physiology A*. – 1985. – V. 157. – P. 789–796.
811. Schall J.D., Vitek D.J., Leventhal A.G. Retinal constraints on orientation specificity in cat visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1986. – V. 6. – P. 823–836.
812. Schätz C.R., Geula C., Morecraft R.J., Mesulam M.M. A one-step cobalt-ferrocyanide method for histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in central nervous system tissue // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. – 1992. – V. 40. – P. 431–434.
813. Schätz C.R., Veh R.W. High-resolution localization of acetylcholinesterase at the rat neuromuscular junction // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 1987. – V. 35. – № 11. – P. 1299–1307.
814. Schiller P.H., Logothetis N.K. The color opponent and broad-band channels of the primary visual cortex // *Trends in Neurosciences*. – 1990. – V. 13. – № 10. – P. 392–399.
815. Schiller P.H., Malpeli J.G. Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells // *Journal of Neurophysiology*. – 1977. – V. 40. – № 2. – P. 428–445.
816. Schmid M.C., Mrowka S.W., Turchi J., Saunders R.C., Wilke M., Peters A.J., Ye F.Q., Leopold D.A. Blindsight depends on the lateral geniculate nucleus // *Nature*. – 2010. – V. 466. – № 7304. – P. 373–377.
817. Schmid M.C., Panagiotaropoulos T., Augath M.A., Logothetis N.K., Smirnakis S.M. Visually driven activation in macaque areas V2 and V3 without input from the primary visual cortex // *PLoS One*. – 2009. – V. 4. – № 5. – P. e5527.
818. Schmidt K.E., Singer W., Lowel S. Binocular phasic coactivation does not prevent ocular dominance segregation // *Frontiers in Bioscience*. – 2008. – V. 13. – P. 3381–3390.
819. Schmidt K.E., Singer W., Lowel S. Binocular phasic coactivation does not prevent ocular dominance segregation // *Frontiers in Bioscience*. – 2008. – V. 13. – P. 3381–3390.

820. Schmidt T.M., Chen S.-K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions // Trends in Neurosciences. – 2011. – V. 34. – № 11. – P. 572–580.
821. Schmidt-Kastner R., Meller D., Eysel U.T. Immunohistochemical changes of neuronal calcium-binding proteins parvalbumin and calbindin-D-28k following unilateral deafferentation in the rat visual system // Experimental Neurology. – 1992. – V. 117. – P. 230-246.
822. Schmolesky M.T., Wang Y., Hanes D.P., Thompson K.G., Schall J.D., Leventhal A.G. Signal timing across the macaque visual system // Journal of Neurophysiology. – 1998. – V. 79. – P. 3272-3278.
823. Schoen S.W., Leutenecker B., Kreutzberg G.W., Singer W. Ocular dominance plasticity and developmental changes of 5'-nucleotidase distributions in the kitten visual cortex // Journal of Comparative Neurology. – 1990. – V. 296. – P. 379-392.
824. Schwaller B. The continuing disappearance of "pure" Ca²⁺ buffers // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2009. – V. 66. – № 2. – P. 275–300.
825. Schweitzer L. Development of brainstem auditory evoked responses in the hamster // Hear Research. – 1987. – V. 25. – P. 249–255.
826. Sczerzenie V., Hsiao S. Development of locomotion toward home nesting material in neonatal rats // Developmental Psychobiology. – 1977. – V. 10. – P. 315–321.
827. Sefton A.J., Martin P.R. Relation of the parabigeminal nucleus to the superior colliculus and dorsal lateral geniculate nucleus in the hooded rat // Experimental Brain Research. – 1984. – V. 56. – № 1. – P. 144–148.
828. Seifert A.W., Muneoka K.. The blastema and epimorphic regeneration in mammals. Developmental Biology. – 2018. – V. 433. – P. 190–199.
829. Sengpiel F., Kind P.C. The role of activity in development of the visual system // Current Biology. – 2002. – V. 12. – № 23. – P. R818–R826.
830. Sesma M.A., Casagrande V.A., Kaas J.H. Cortical connections of area 17 in tree shrews // Journal of Comparative Neurology. – 1984. – V. 230. – № 3. – P. 337–351.

831. Setogawa T., Eldridge M.A.G., Fomani G.P., Saunders R.C., Richmond B.J. Contributions of the Monkey Inferior Temporal Areas TE and TEO to Visual Categorization // *Cerebral Cortex*. – 2021. – V. 31. – № 11. – P. 4891–4900.
832. Shapley R., Hawken M., Ringach D.L. Dynamics of orientation selectivity in the primary visual cortex and the importance of cortical inhibition // *Neuron*. – 2003. – V. 38. – № 5. – P. 689–699.
833. Sharma J., Angelucci A., Sur M. Induction of visual orientation modules in auditory cortex // *Nature*. – 2000. – V. 404. – № 6780. – P. 841–847.
834. Sharon D., Jancke D., Chavane F., Na'aman S., Grinvald A. Cortical response field dynamics in cat visual cortex // *Cerebral Cortex*. – 2007. – V. 17. – № 12. – P. 2866–2877.
835. Shatz C.J. The prenatal development of the cat's retinogeniculate pathway // *Journal of Neuroscience*. – 1983. – V. 3. – P. 482–499.
836. Shatz C.J., Kirkwood P.A. Prenatal development of functional connections in the cat's retinogeniculate pathway // *Journal of Neuroscience*. – 1984. – V. 4. – P. 1378–1397.
837. Shatz C.J., Lindstrom S., Wiesel T.N. The distribution of afferents representing the right and left eyes in the cat's visual cortex // *Brain Research*. – 1977. – V. 131. – № 1. – P. 103–116.
838. Shatz C.J., Luskin M.B. The relationship between the geniculocortical afferents and their cortical target cells during development of the cat's primary visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1986. – V. 6. – № 12. – P. 3655–3668.
839. Sherk H., Fowler G.A. Lesions of extrastriate cortex and consequences for visual guidance during locomotion // *Experimental Brain Research*. – 2002. – V. 144. – № 2. – P. 159–171.
840. Sherk H., Stryker M.P. Quantitative study of cortical orientation selectivity in visually inexperienced kitten // *Journal of Neurophysiology*. – 1976. – V. 39. – P. 63–70.

841. Sherman S. M., Guillery R. W. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. – 2002. – V. 357. – № 1428. – P. 1695–1708.
842. Sherman S.M. Development of interocular alignment in cats // Brain Research. – 1972. – V. 37. – P. 187-203.
843. Sherman S.M. Development of retinal projections to the cat's lateral geniculate nucleus // Trends in Neurosciences. – 1985. – V. 8. – P. 350–355.
844. Sherman S.M. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay // Trends in Neurosciences. – 2001. – V. 24. – № 2. – P. 122–126.
845. Sherman S.M., Hoffmann K-P., Stone J. Loss of a specific cell type from dorsal lateral geniculate nucleus in visually deprived cats // Journal of Neurophysiology. – 1972. – V. 35. – P. 532-541.
846. Sherman S.M., Koch C. The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus // Experimental Brain Research. – 1986. – V. 63. – № 1. – P. 1–20.
847. Sherman S.M., Spear P.D. Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats // Physiological Reviews. – 1982. – V. 62. – P. 738-855.
848. Shevelev I. A., Eysel U. T., Lazareva N. A., Sharaev G. A. The contribution of intracortical inhibition to dynamics of orientation tuning in cat striate cortex neurons // Neuroscience. – 1998. – V. 84. – P. 11–23.
849. Shevelev I. A., Sharaev G. A., Lazareva N. A., Novikova R. V., Tikhomirov A. S. Dynamics of orientation tuning in the cat striate cortex neurons // Neuroscience. – 1993. – V. 56. – P. 865–876.
850. Shinmyo Y., Toda T., Masuda K., Hoshiba Y., Ebisu H., Matsumoto N., Kawasaki H. Molecular investigations of the structure and development of the brain of carnivores. In: Shigeno, S., Murakami, Y., Nomura, T. (eds) Brain Evolution by Design. Diversity and Commonality in Animals. 2017. Springer, Tokyo.
851. Shirakawa S., Funatsuka M., Osawa M., Fujita M., Oguni H. Study of the effect of color photostimulation from a cathode-ray tube (CRT) display on

photosensitive patients: The effect of alternating red–cyan flicker stimulation // *Epilepsia*. – 2001. – V. 42. – P. 922–829.

852. Shmuel A., Grinvald A. Functional organization for direction of motion and its relationship to orientation maps in cat area 18 // *Journal of Neuroscience*. – 1996. – V. 16. – P. 6945–6964.

853. Shoham D., Hübener M., Schultze S., Grinvald A., Bonhoeffer T. Spatio-temporal frequency domains and their relation to cytochrome oxidase staining in cat visual cortex // *Nature*. – 1997. – V. 385. – P. 529–533.

854. Shomer N.H., Holcombe H., Harkness J.E., 2015. *Biology and Diseases of Guinea Pigs*. Laboratory Animal Medicine. Elsevier, pp. 247–283.

855. Shostak Y., Ding Y., Mavity-Hudson J., Casagrande V. A. Cortical synaptic arrangements of the third visual pathway in three primate species: *Macaca mulatta*, *Saimiri sciureus*, and *Aotus trivirgatus* // *Journal of Neuroscience*. – 2002. – V. 22. – P. 2885–2893.

856. Shotwell S.L., Shatz C.J., Luskin M.B. Development of glutamic acid decarboxylase immunoreactivity in the cat's lateral geniculate nucleus // *Journal of Neuroscience*. – 1986. – V. 6. – P. 1410-1423.

857. Shumikhina S. I., Bondar I. V., Svinov M. M. Dynamics of Stability of Orientation Maps Recorded With Optical Imaging // *Neuroscience*. – 2018. – V. 374. – P. 49–60.

858. Silveira L. C., Lee B. B., Yamada E. S., Kremers J., Hunt D. M., Martin P. R., Gomes F. L. Ganglion cells of a short-wavelength-sensitive cone pathway in New World monkeys: morphology and physiology // *Visual Neuroscience*. – 1999. – V. 16. – P. 333–343.

859. Silveira L.C., Saito C.A., Lee B.B., Kremers J., da Silva Filho M., Kilavik B.E., Yamada E.S., Perry V.H. Morphology and physiology of primate M- and P-cells // *Progress in Brain Research*. – 2004. – V. 144. – P. 21–46.

860. Silverman M. S., Grosz D. H., De Valois R. L., Elfar S. D. Spatial-frequency organization in primate striate cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 1989. – V. 86. – P. 711–715.

861. Simkin J, Aloysius A, Adam M, Safae F, Donahue RR, Biswas S, Lakhani Z, Gensel JC, Thybert D, Potter S, Seifert AW. Tissue-resident macrophages specifically express Lactotransferrin and Vegfc during ear pinna regeneration in spiny mice // *Developmental Cell: Cell Press*. – 2024. – V. 59. – P. 496-516.
862. Sincich L. C., Park K. F., Wohlgemuth M. J., Horton J. C. Bypassing V1: a direct geniculate input to area MT // *Nature Neuroscience*. – 2004. – V. 7. – P. 1123–1128.
863. Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? // *Neuron*. – 1999. – V. 24. – P. 49-65.
864. Singer W., Tretter F., Cynader M. Organization of cat striate cortex: a correlation of receptive field properties with afferent and efferent connections // *Journal of Neurophysiology*. – 1975. – V. 39. – P. 1080-1098.
865. Siniatchkin M., Moeller F., Shepherd A., Siebner H., Stephani U. Altered cortical visual processing in individuals with a spreading photoparoxysmal EEG response // *European Journal of Neuroscience*. – 2007. – V. 26. – P. 529-536.
866. Skottun B.C. On the use of spatial frequency to isolate contributions from the magnocellular and parvocellular systems and the dorsal and ventral cortical streams // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2015. – V. 56. – P. 266-275.
867. Smith C.G. The change in volume of the olfactory and accessory olfactory bulbs of the albino rat during postnatal life // *Journal of Comparative Neurology*. – 1935. – V. 61. – P. 477–508.
868. Smith D.I., Kraus N. Postnatal development of the auditory brainstem response (ABR) in the unanesthetized gerbil // *Hear Research*. – 1987. – V. 27. – P. 157–164.
869. Smith Y., Pare D., Deschenes M., Parent A., Steriade M. Cholinergic and noncholinergic projections from the upper brainstem core to the visual thalamus in the cat // *Experimental Brain Research*. – 1988. – V. 70. – P. 166–180.
870. So Y.T., Shapley R. Spatial properties of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of the cat and conduction velocities of their inputs // *Experimental Brain Research*. – 1979. – V. 36. – P. 533-550.

871. Soares J. G., Botelho E. P., Gattass R. Distribution of calbindin, parvalbumin and calretinin in the lateral geniculate nucleus and superior colliculus in *Cebus apella* monkeys // *Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2001. – V. 22. – P. 139–146.
872. Soares J.G., Rosado De Castro P.H., Fiorani M., Nascimento-Silva S., Gattass R. Distribution of neurofilament proteins in the lateral geniculate nucleus, primary visual cortex, and area MT of adult *Cebus* monkeys // *Journal of Comparative Neurology*. – 2008 – V. 508. – P. 605-614.
873. Soda T., Nakashima R., Watanabe D., Nakajima K., Pastan I., Nakanishi S. Segregation and coactivation of developing neocortical layer 1 neurons // *Journal of Neuroscience*. – 2003. – V. 23. – P. 6272-6279.
874. Song S., Mitchell D.E., Crowder N.A., Duffy K.R. Postnatal accumulation of intermediate filaments in the cat and human primary visual cortex // *Journal of Comparative Neurology*. – 2015. – V. 523. – P. 2111-2126.
875. Spear P. D., McCall M. A., Tumosa N. W- and Y-cells in the C layers of the cat's lateral geniculate nucleus: normal properties and effects of monocular deprivation // *Journal of Neurophysiology*. – 1989. – V. 61. – P. 58–73.
876. Sprague J. M., Levy J., DiBerardino A., Berlucchi G. Visual cortical areas mediating form discrimination in the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1977. – V. 172. – P. 441–488.
877. Sretavan D. W., Shatz C. J. Prenatal development of retinal ganglion cell axons: segregation into eye-specific layers within the cat's lateral geniculate nucleus // *Journal of Neuroscience*. – 1986. – V. 6. – P. 234–251.
878. Stanford L. R. W-cells in the cat retina: correlated morphological and physiological evidence for two distinct classes // *Journal of Neurophysiology*. – 1987. – V. 57. – P. 218–244.
879. Stanford L. R., Friedlander M. J., Sherman S. M. Morphological and physiological properties of geniculate W-cells of the cat: a comparison with X- and Y-cells // *Journal of Neurophysiology*. – 1983. – V. 50. – P. 582–608.
880. Stanford L. R., Sherman S. M. Structure/function relationships of retinal ganglion cells in the cat // *Brain Research*. – 1984. – V. 297. – P. 381–386.

881. Stanley G.B., Jin J., Wang Y., Desbordes G., Wang Q., Black M.J., Alonso J.M. Visual orientation and directional selectivity through thalamic synchrony // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – V. 32. – P. 9073–9088.
882. Stepanyants A., Martinez L. M., Ferecskó A. S., Kisvárdy Z. F. The fractions of short- and long-range connections in the visual cortex // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2009. – V. 106. – P. 3555–3560.
883. Stepniewska I., Qi H. X., Kaas J. H. Do superior colliculus projection zones in the inferior pulvinar project to MT in primates? // *European Journal of Neuroscience*. – 1999. – V. 11. – P. 469–480.
884. Stepniewska I., Qi H. X., Kaas J. H. Projections of the superior colliculus to subdivisions of the inferior pulvinar in New World and Old World monkeys // *Visual Neuroscience*. – 2000. – V. 17. – P. 529–549.
885. Steriade M., Llinás R. R. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay // *Physiological Reviews*. – 1988. – V. 68. – № 3. – P. 649–742.
886. Sternberger L. A., Sternberger N. H. Monoclonal antibodies distinguish phosphorylated and nonphosphorylated forms of neurofilaments in situ // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 1983. – V. 80. – P. 6126–6130.
887. Stewart T. H., Boyd J. D., Matsubara J. A. Organization of efferent neurons in area 19: the projection to extrastriate area 21a // *Brain Research*. – 2000. – V. 881. – P. 47–56.
888. Stichel C. C., Singer W., Heizmann C. W. Light and electron microscopic immunocytochemical localization of parvalbumin in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat: evidence for coexistence with GABA // *Journal of Comparative Neurology*. – 1988. – V. 268. – № 1. – P. 29–37.
889. Stone J., Dreher B., Leventhal A. Hierarchical and parallel mechanisms in the organization of visual cortex // *Brain Research*. – 1979. – V. 180. – P. 345–394.

890. Stone J., Hoffmann K. P. Very slow-conducting ganglion cells in the cat's retina: a major, new functional type? // *Brain Research*. – 1972. – V. 43. – P. 610–616.
891. Stone J., Keens J. Distribution of small and medium-sized ganglion cells in the cat's retina // *Journal of Comparative Neurology*. – 1980. – V. 192. – P. 235–246.
892. Streeter K.A., Sunshine M.D., Brant J.O., Sandoval A.G.W., Maden M., Fuller D.D. Molecular and histologic outcomes following spinal cord injury in spiny mice, *Acomys cahirinus* // *Journal of Comparative Neurology*. – 2020. – V. 528. – P. 1535–1547.
893. Stryker M. P., Harris W. A. Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1986. – V. 6. – P. 2117–2133.
894. Stryker M.P., Zahs K.R. On and off sublaminae in the lateral geniculate nucleus of the ferret // *Journal of Neuroscience*. – 1983. – V. 3. – P. 1943–1951.
895. Sturrock, R.R., 1980. Myelination of the mouse corpus callosum. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. – 1980. – V. 6. – P. 415–420.
896. Suckow M.A., Stevens K.A., Wilson R.P. The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents. Academic Press. 2012. P. 1541.
897. Sugase-Miyamoto Y., Matsumoto N., Kawano K. Role of temporal processing stages by inferior temporal neurons in facial recognition // *Frontiers in Psychology*. – 2011. – V. 2. – P. 141.
898. Sumitomo I., Sugitani M., Fukuda Y., Iwama K. Properties of cells responding to visual stimuli in the rat ventral lateral geniculate nucleus // *Experimental Neurology*. – 1979. – V. 66. – P. 721–736.
899. Sun H., Zhang Y., Liu X., Ma X., Yang Z., Qin J., Jiang Y., Qi Y., Wu X. Analysis of SCN1A mutation and parental origin in patients with Dravet syndrome // *Journal of Human Genetics*. – 2010. – V. 55. – P. 421–427.
900. Sur M. Development and plasticity of retinal X and Y axon terminations in the cat's lateral geniculate nucleus // *Brain Behavior and Evolution*. – 1988. – V. 31. – P. 243–251.

901. Sur M., Esguerra M., Garraghty P. E., Kritzer M. F., Sherman S. M. Morphology of physiologically identified retinogeniculate X- and Y-axons in the cat // *Journal of Neurophysiology*. – 1987. – V. 58. – № 1. – P. 1–32.
902. Sur M., Frost D. O., Hockfield S. Expression of a surface-associated antigen on Y-cells in the cat lateral geniculate nucleus is regulated by visual experience // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – P. 874–882.
903. Sur M., Garraghty P. E., Roe A. W. Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex // *Science*. – 1988. – V. 242. – P. 1437–1441.
904. Sur M., Rubenstein J. L. R. Patterning and plasticity of the cerebral cortex // *Science*. – 2005. – V. 310. – P. 805–810.
905. Sur M., Sherman S. M. Linear and nonlinear W-cells in C-laminae of the cat's lateral geniculate nucleus // *Journal of Neurophysiology*. – 1982. – V. 47. – P. 869–884.
906. Suter P., Luetkemeier H., Zakova N., Christen P., Sachsse K., Hess R. Lifespan studies on male and female mice and rats under SPF-laboratory conditions // *Archives of toxicology. Supplement*. – 1979. – V. 2. – P. 403–407.
907. Swindale N. V., Grinvald A., Shmuel A. The spatial pattern of response magnitude and selectivity for orientation and direction in cat visual cortex // *Cerebral Cortex*. – 2003. – V. 13. – P. 225–238.
908. Szabó C.A., Salinas F.S. The baboon in epilepsy research: Revelations and challenges // *Epilepsy & Behavior*. – 2021. – V. 121. – P. 108012.
909. Szabó C.Á., Salinas F.S., Leland M.M., Caron J.L., Hanes M.A., Knappe K.D., Xie D., Williams J.T. Baboon model of generalized epilepsy: continuous intracranial video-EEG monitoring with subdural electrodes // *Epilepsy Research*. – 2012. – V. 101. – P. 46-55.
910. Szentágothai J. The modular architectonic principle of neural centers // *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. – 1983. – V. 98. – P. 11–61.

911. Szmajda B. A., Grünert U., Martin P. R. Retinal ganglion cell inputs to the koniocellular pathway // *Journal of Comparative Neurology*. – 2008. – V. 510. – P. 251–268.
912. Tailby C., Szmajda B. A., Buzás P., Lee B. B., Martin P. R. Transmission of blue (S) cone signals through the primate lateral geniculate nucleus // *Journal of Physiology*. – 2008. – V. 586. – P. 5947–5967.
913. Takács J., Saillour P., Imbert M., Bogner M., Hátori J. Effect of dark rearing on the volume of visual cortex (areas 17 and 18) and number of visual cortical cells in young kittens // *Journal of Neuroscience*. – 1992. – V. 32. – P. 449–459.
914. Takahashi T., Nakasato N., Yokoyama H., Tsukahara Y. Low-luminance visual stimuli compared with stroboscopic IPS in eliciting PPR in photosensitive patients // *Epilepsia*. – 1999. – V. 40. – P. 44–49.
915. Takahashi T., Tsukahara Y. Pocket Monster incident and low luminance visual stimuli: special reference to deep red flicker stimulation // *Acta Paediatrica*. – 1998. – V. 40. – P. 631–637.
916. Takahashi Y., Sato T., Goto K., Fujino M., Fujiwara T., Yamaga M., Isono H., Kondo N. Optical filters inhibiting television induced photosensitive seizures // *Neurology*. – 2001. – V. 57. – P. 1767–1773.
917. Takesian A.E., Hensch T.K. Balancing plasticity/stability across brain development // *Progress in Brain Research*. – 2013. – V. 207. – P. 3–34.
918. Tallon-Baudry C., Bertrand O., Delpuech C., Pernier J. Oscillatory gamma-band (30–70 Hz) activity induced by a visual search task in humans // *Journal of Neuroscience*. – 1997. – V. 17. – P. 722–734.
919. Tanaka S., Ribot J., Imamura K., Tani T. Orientation-restricted continuous visual exposure induces marked reorganization of orientation maps in early life // *NeuroImage*. – 2006. – V. 30. – P. 462–477.
920. Tani T., Ribot J., O'Hashi K., Tanaka S. Parallel development of orientation maps and spatial frequency selectivity in cat visual cortex // *European Journal of Neuroscience*. – 2012. – V. 35. – P. 44–55.

921. Tarnowski B. I., Spinale F. G., Nicholson J. H. DAPI as a useful stain for nuclear quantitation // *Biotechnic Histochemistry*. – 1991. – V. 66. – P. 297-302.
922. Tauer U., Lorenz S., Lenzen K.P., Heils A., Muhle H., Gresch M., Neubauer B.A., Waltz S., Rudolf G., Mattheisen M., Strauch K., Nürnberg P., Schmitz B., Stephani U., Sander T. Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy // *Annals of Neurology*. – 2005. – V. 57. – P. 866-873.
923. Taylor I., Berkovic S.F., Scheffer I.E. Genetics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity // *Neurology*. – 2013. – V. 80. – P. 1322-1329.
924. Tchekalarova J., Kubova H., Mares P. Postnatal caffeine exposure: effects on motor skills and locomotor activity during ontogenesis // *Behavioral Brain Research*. – 2005. – V. 160. – P. 99-106.
925. Telkes I., Distler C., Hoffmann K. P. Retinal ganglion cells projecting to the nucleus of the optic tract and the dorsal terminal nucleus of the accessory optic system in macaque monkeys // *European Journal of Neuroscience*. – 2000. – V. 12. – P. 2367–2375.
926. ten Donkelaar H.J., Dederen P.J. Neurogenesis in the basal forebrain of the Chinese hamster (*Cricetulus griseus*). I. Time of neuron origin // *Anatomy and embryology*. – 1979. – V. 156. – P. 331–348.
927. Tessitore C., Brunjes P.C. A comparative study of myelination in precocial and altricial murid rodents // *Brain Research*. – 1988. – V. 471. – P. 139–147.
928. Thorn F., Gollender M., Erickson P. The development of the kittens visual optics // *Vision Research*. – 1976. – V. 16. – P. 1145-1149.
929. Tieman S.B., Zec N., Tieman D.G. Dark-rearing fails to affect the basal dendritic fields of layer 3 pyramidal cells in the kitten's visual cortex // *Brain Research Developmental Brain Research*. – 1995. – V. 84. – P. 39-45.
930. Tolner E. A., Sheikh A., Yukin A. Y., Kaila K., Kanold P. O. Subplate neurons promote spindle bursts and thalamocortical patterning in the neonatal rat somatosensory cortex // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – V. 32. – P. 692–702.

931. Tomasso A., Disela V., Longaker M.T., Bartscherer K. Marvels of spiny mouse regeneration: cellular players and their interactions in restoring tissue architecture in mammals // *Current Opinion in Genetics & Development*. – 2024. – V. 87. – P. 102228.
932. Tootell R. B. H., Nasr S. Columnar segregation of magnocellular and parvocellular streams in human extrastriate cortex // *Journal of Neuroscience*. – 2017. – V. 37. – P. 8014–8032.
933. Tootell R. B., Hamilton S. L., Silverman M. S. Topography of cytochrome oxidase activity in owl monkey cortex // *Journal of Neuroscience*. – 1985. – V. 5. – P. 2786–2800.
934. Tootell R. B., Hamilton S. L., Silverman M. S., Switkes E. Functional anatomy of macaque striate cortex. I. Ocular dominance, binocular interactions, and baseline conditions // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – P. 1500–1530.
935. Tootell R. B., Hamilton S. L., Switkes E. Functional anatomy of macaque striate cortex. IV. Contrast and magno-parvo streams // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – P. 1594–1609.
936. Tootell R. B., Silverman M. S., Hamilton S. L., De Valois R. L., Switkes E. Functional anatomy of macaque striate cortex. III. Color // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – P. 1569–1593.
937. Tootell R. B., Silverman M. S., Hamilton S. L., Switkes E., De Valois R. L. Functional anatomy of macaque striate cortex. V. Spatial frequency // *Journal of Neuroscience*. – 1988. – V. 8. – P. 1610–1624.
938. Topalkara K., Alarcon G., Binnie C.D. Effects of flash frequency and repetition of intermittent photic stimulation on photoparoxysmal responses // *Seizure*. – 1998. – V. 7. – P. 249-255.
939. Torii M., Hashimoto-Torii K., Levitt P., Rakic P. Integration of neuronal clones in the radial cortical columns by EphA and ephrin-A signalling // *Nature*. – 2009. – V. 461. – P. 524–528.

940. Torrealba F., Partlow G. D., Guillery R. W. Organization of the projection from the superior colliculus to the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // *Neuroscience*. – 1981. – V. 6. – P. 1341–1360.
941. Troy J. B., Shou T. The receptive fields of cat retinal ganglion cells in physiological and pathological states: where we are after half a century of research // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2002. – V. 21. – P. 263–302.
942. Tusa R. J., Palmer L. A., Rosenquist A. C. The retinotopic organization of area 17 (striate cortex) in the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1978. – V. 177. – № 2. – P. 213–235.
943. Ty M. T., Hendrickson A. E., Hendry S. H. C. Aggregation and innervation of koniocellular neurons in macaque LGN: initial events in laminar organization // *Society for Neuroscience Abstracts*. – 1998. – V. 24. – P. 308.
944. Uhlich D. J., Cucchiaro J. B., Humphrey A. L., Sherman S. M. Morphology and axonal projection patterns of individual neurons in the cat perigeniculate nucleus // *Journal of Neurophysiology*. – 1991. – V. 65. – № 6. – P. 1528–1541.
945. Uhlich D.J., Manning K.A., O’Laughlin L.O., Lytton W.W. Photic-induced sensitization: acquisition of an augmenting spike-wave response in the adult rat through repeated strobe exposure // *Journal of Neurophysiology*. – 2005. – V. 94. – P. 3925–3937.
946. Ulfig N. Calcium-binding proteins in the human developing brain // *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. – 2002. – V. 165. – P. 1–92.
947. Updyke B. V. The patterns of projection of cortical areas 17, 18, and 19 onto the laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1975. – V. 163. – P. 377–395.
948. Usrey W. M., Reid R. C. Visual physiology of the lateral geniculate nucleus in two species of new world monkey: *Saimiri sciureus* and *Aotus trivirgatus* // *Journal of Physiology*. – 2000. – V. 523. – P. 755–769.
949. Uzman L.L., Rumley M.K. Changes in the composition of the developing mouse brain during early myelination // *Journal of Neurochemistry*. – 1958. – V. 3. – P. 170–184.

950. Vaidya P.G. A study of the lateral geniculate body in the diurnal ground squirrel, *Citellus tridecemlineatus* and in the nocturnal guinea pig // *Anatomical Record*. – 1963. – V. 147. – P. 499-505.
951. Vajda I., Lankheet M.J., Borghuis B.G., van de Grind W.A. Dynamics of directional selectivity in area 18 and PMLS of the cat // *Cerebral Cortex*. – 2004. – V. 14. – P. 759-767.
952. Valverde Salzmann M. F., Bartels A., Logothetis N. K., Schüz A. Color blobs in cortical areas V1 and V2 of the new world monkey *Callithrix jacchus*, revealed by non-differential optical imaging // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – V. 32. – P. 7881–7894.
953. van der Gucht E., Vandesande F., Arckens L. Neurofilament protein: a selective marker for the architectonic parcellation of the visual cortex in adult cat brain // *Journal of Comparative Neurology*. – 2001. – V. 441. – P. 345–368.
954. van Essen D. C., Anderson C. H., Felleman D. J. Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective // *Science*. – 1992. – V. 255. – P. 419–423.
955. Van Essen D. C., Lewis J. W., Drury H. A., Hadjikhani N., Tootell R. B., Bakircioglu M., Miller M. I. Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases // *Vision Research*. – 2001. – V. 41. – № 10–11. – P. 1359–1378.
956. van Essen D. C., Maunsell J. H. Hierarchical organization and functional streams in the visual cortex // *Trends in Neurosciences*. – 1983. – V. 6. – P. 370–375.
957. Van Toi V., Riva C.E. Variations of blood flow at optic nerve head induced by sinusoidal flicker stimulation in cats // *Journal of Physiology*. – 1995. – V. 482. – P. 189-202.
958. van Weerden W.M., Bierings H.G., van Steenbrugge G.J., de Jong F.H., Schroder F.H. Adrenal glands of mouse and rat do not synthesize androgens. *Life Science*. – 1992. – V. 50. – P. 857–861.
959. Vaney D. I. Territorial organization of direction-selective ganglion cells in rabbit retina // *Journal of Neuroscience*. – 1994. – V. 14. – P. 6301–6316.

960. Vanni M. P., Casanova C. Surround suppression maps in the cat primary visual cortex // *Frontiers in Neural Circuits*. – 2013. – V. 7. – P. 78.
961. Vanni M. P., Provost J., Casanova C., Lesage F. Bimodal modulation and continuous stimulation in optical imaging to map direction selectivity // *NeuroImage*. – 2010. – V. 49. – P. 1416–1431.
962. Varotto G., Visani E., Canafoglia L., Franceschetti S., Avanzini G., Panzica F. Enhanced frontocentral EEG connectivity in photosensitive generalized epilepsies: a partial directed coherence study // *Epilepsia*. – 2012. – V. 53. – P. 359-367.
963. Vaudano A.E., Ruggieri A., Avanzini P., Gessaroli G., Cantalupo G., Coppola A., Sisodiya S.M., Meletti S. Photosensitive epilepsy is associated with reduced inhibition of alpha rhythm generating networks // *Brain*. – 2017. – V. 140. – P. 981-997.
964. Verney C., Derer P. Cajal-Retzius neurons in human cerebral cortex at midgestation show immunoreactivity for neurofilament and calcium-binding proteins // *Journal of Comparative Neurology*. – 1995. – V. 359. – P. 144-153.
965. Verrotti A., Beccaria F., Fiori F., Montagnini A., Capovilla G. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management // *Epileptic Disorders*. – 2012. – V. 14. – P. 349-362.
966. Veshchitskii A. A., Kirik O. V., Korzhevskii D. E., Merkulyeva N. Development of neurochemical labeling in the intermediolateral nucleus of cats' spinal cord // *Anatomical Record*. – 2023. – V. 306. – № 9. – P. 2400–2410.
967. Vidnyánszky Z., Hátori J. Quantitative electron microscopic analysis of synaptic input from cortical areas 17 and 18 to the dorsal lateral geniculate nucleus in cats // *Journal of Comparative Neurology*. – 1994. – V. 349. – № 2. – P. 259–268.
968. Vidyasagar T.R., Jayakumar J., Lloyd E., Levichkina E.V. Subcortical orientation biases explain orientation selectivity of visual cortical cells // *Physiological Reports*. – 2015. – e12374.
969. Vidyasagar T.R., Urbas J.V. Orientation sensitivity of cat LGN neurones with and without inputs from visual cortical areas 17 and 18 // *Experimental Brain Research*. – 1982. – V. 46. – P. 157–169.

970. Villablanca J. R., Schmanke T. D., Lekht V., Crutcher H. A. The growth of the feline brain from late fetal into adult life. I. A morphometric study of the neocortex and white matter // *Brain Research. Developmental Brain Research*. – 2000. – V. 122. – № 1. – P. 11–20.
971. Villablanca J.R., Olmstead C.E. Neurological development of kittens // *Developmental Psychobiology*. –1979. –V. 12. –P. 101–127.
972. Visani E., Varotto G., Binelli S., Fratello L., Franceschetti S., Avanzini G., Panzica F. Photosensitive epilepsy: spectral and coherence analyses of EEG using 14 Hz intermittent photic stimulation // *Clinical Neurophysiology*. – 2010. – V. 121. – P. 318-324.
973. von Stein A., Sarnthein J. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization // *International Journal of Psychophysiology*. – 2000. – V. 38. – P. 301-313.
974. Wada J.A., Balzamo E., Meldrum B.S., Naquet R. Behavioural and electrographic effects of L-5-hydroxytryptophan and D,L-parachlorophenyl-alanine on epileptic senegalese baboon (*Papio papio*) // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1972. – V. 33. – P. 520-526.
975. Walker K.L., Yoo H.K., Undamatla J., Szaro B.G. Loss of neurofilaments alters axonal growth dynamics // *Journal of Neuroscience*. – 2001. – V. 15. – P. 9655-9666.
976. Walsh C., Polley E. H., Hickey T. L., Guillery R. W. Generation of cat retinal ganglion cells in relation to central pathways // *Nature*. – 1983. – V. 302. – P. 611–614.
977. Walsh N., Fitzgibbon T., Ghosh K. K. Intraretinal axon diameter: a single cell analysis in the marmoset (*Callithrix jacchus*) // *Journal of Neurocytology*. – 1999. – V. 28. – № 12. – P. 989–998.
978. Walter W.G., Dovey V.J., Shipton H. Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation // *Nature*. – 1946. – V. 158. – P. 540.

979. Waltz S., Christen H.J., Dose H. The different patterns of the photoparoxysmal response – a genetic study // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. – 1992. – V. 83. – P. 138-145.
980. Wandell B. A., Dumoulin S. O., Brewer A. A. Visual field maps in human cortex // *Neuron*. – 2007. – V. 56. – № 2. – P. 366–383.
981. Wang G., Ding S., Yunokuchi K. Difference in the representation of cardinal and oblique contours in cat visual cortex // *Neuroscience Letters*. – 2003. – V. 338. – P. 77–81.
982. Wang K.H., Majewska A., Schummers J., Farley B., Hu C., Sur M., Tonegawa S. In vivo two-photon imaging reveals a role of arc in enhancing orientation specificity in visual cortex // *Cell*. – 2006. – V. 126. – P. 389–402.
983. Warland D. K., Huberman A. D., Chalupa L. M. Dynamics of spontaneous activity in the fetal macaque retina during development of retinogeniculate pathways // *Journal of Neuroscience*. – 2006. – V. 26. – P. 5190–5197.
984. Warner C. E., Goldshmit Y., Bourne J. A. Retinal afferents synapse with relay cells targeting the middle temporal area in the pulvinar and lateral geniculate nuclei // *Frontiers in Neuroanatomy*. – 2010. – V. 12. – P. 8.
985. Wässle H. Chapter 4 Morphological types and central projections of ganglion cells in the cat retina // *Progress in Retinal Research*. – 1982. – V. 1. – P. 125–152.
986. Wässle H. Parallel processing in the mammalian retina // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2004. – V. 5. – P. 747–757.
987. Watanabe K.S., Schain R.J. Postnatal growth and development of the gerbil brain. *Experimental Neurology*. – 1980. – V. 69. – P. 290–298.
988. Watanabe M., Fukuda Y. Survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells in adult cats // *Progress in Retinal and Eye Research*. – 2002. – V. 21. – P. 529–553.
989. Weber J. T., Huerta M. F., Kaas J. H., Harting J. K. The projections of the lateral geniculate nucleus of the squirrel monkey: studies of the interlaminar zones and the S layers // *Journal of Comparative Neurology*. – 1983. – V. 213. – P. 135–145.

990. Weber A.J., Kalil R.E., Hickey T.L. Genesis of interneurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Comparative Neurology*. – 1986. – V. 252. – P. 385-391.
991. Wehner D., Becker C.G. An exception to the rule? Regeneration of the injured spinal cord in the spiny mouse // *Developmental Cell*. – 2022. – V. 57. – P. 415–416.
992. Weiner J.A., Hecht J.H., Chun J. Lysophosphatidic acid receptor gene vzg-1/lpA1/edg-2 is expressed by mature oligodendrocytes during myelination in the postnatal murine brain // *Journal of Comparative Psychology*. –1998. –V. 398. –P. 587–598.
993. Weinrich M., Zrenner E. Color-opponent mechanisms in cat retinal ganglion cells // *Color Vision: Physiology and Psychophysics* / eds. J. Mollon, L. Sharpe. – New York: Academic Press, 1983. – P. 183–194.
994. Weiskrantz L., Warrington E. K., Sanders M. D., Marshall J. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation // *Brain*. – 1974. – V. 97. – P. 709–728.
995. Weliky M., Bosking W. H., Fitzpatrick D. A systematic map of direction preference in primary visual cortex // *Nature*. – 1996. – V. 379. – P. 725–728.
996. Weliky M., Katz L. C. Disruption of orientation tuning in visual cortex by artificially correlated neuronal activity // *Nature*. – 1997. – V. 386. – P. 680–685.
997. Weller R. E., Kaas J. H. Parameters affecting the loss of ganglion cells of the retina following ablations of striate cortex in primates // *Visual Neuroscience*. – 1989. – V. 3. – P. 327–349.
998. Welniarz Q., Dusart I., Roze E. The corticospinal tract: Evolution, development, and human disorders // *Developmental Neurobiology*. – 2017. – V. 77. – P. 810–829.
999. Wender M., Hierowski M. The concentration of electrolytes in the developing nervous system with special reference to the period of myelination // *Journal of Neurochemistry*. –1960. –V. 5. –P. 105–108.

1000. Westland K.W., Burke W. Patterns of X and Y optic nerve fibre terminations in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // *Documenta Ophthalmologica*. – 2002. – V. 105. – P. 129-149.
1001. Weyand T.G. The multifunctional lateral geniculate nucleus // *Reviews in Neuroscience*. – 2016. – V. 27. – P. 135-157.
1002. Weyer A., Schilling K. Developmental and cell type-specific expression of the neuronal marker NeuN in the murine cerebellum // *Journal of Neuroscience Research*. – 2003. – V. 73. – P. 400-409.
1003. Whary M.T., Baumgarth N., Fox J.G., Barthold S.W., 2015. Biology and Diseases of Mice. In: *Laboratory Animal Medicine*, Third Edition. Elsevier, pp. 43–149.
1004. White A. J., Solomon S. G., Martin P. R. Spatial properties of koniocellular cells in the lateral geniculate nucleus of the marmoset *Callithrix jacchus* // *Journal of Physiology*. – 2001. – V. 533. – P. 519–535.
1005. White L.E., Coppola D.M., Fitzpatrick D. The contribution of sensory experience to the maturation of orientation selectivity in ferret visual cortex // *Nature*. – 2001. – V. 411. – P. 1049-1052.
1006. Wiesel T. N., Hubel D. H. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens // *Journal of Neurophysiology*. – 1965. – V. 28. – P. 1029–1040.
1007. Wiesel T. N., Hubel D. H. Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens // *Journal of Neurophysiology*. – 1965. – V. 28. – P. 1060–1072.
1008. Wiesel T. N., Hubel D. H. Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye // *Journal of Neurophysiology*. – 1963. – V. 26. – P. 1003–1017.
1009. Wikler K. C., Rakic P. Distribution of photoreceptor subtypes in the retina of diurnal and nocturnal primates // *Journal of Neuroscience*. – 1990. – V. 10. – P. 3390–3401.

1010. Wilkins A., Bonanni P., Porciatti V., Guerrini R. Physiology of human photosensitivity // *Epilepsia*. – 2004. – V. 45. – P. 7–13.
1011. Wilkins A., Emmett J., Harding G. Characterizing the patterned images that precipitate seizures and optimizing guidelines to prevent them // *Epilepsia*. – 2005. – V. 46. – P. 1212–1218.
1012. Wilkins A.J., Darby C.E., Binnie C.D. Neurophysiological aspects of pattern-sensitive epilepsy // *Brain*. – 1979. – V. 102. – P. 1–25.
1013. Wilkins A.J., Wilkinson P. A tint to reduce eye-strain from fluorescent lighting? Preliminary observations // *Ophthalmic and Physiological Optics*. – 1991. – V. 11. – P. 172–175.
1014. Wilkinson F. Eye and brain growth in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) // *Behavioral Brain Research*. – 1986. – V. 19. – P. 59–69.
1015. Williams R. W., Cavada C., Reinoso-Suárez F. Rapid evolution of the visual system: a cellular assay of the retina and dorsal lateral geniculate nucleus of the Spanish wildcat and the domestic cat // *Journal of Neuroscience*. – 1993. – V. 13. – P. 208–228.
1016. Willshaw D. J., von der Malsburg C. How patterned neural connections can be set up by self-organization // *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*. – 1976. – V. 194. – P. 431–445.
1017. Wilson J.R., Friedlander M.J., Sherman S.M. Fine structural morphology of identified X- and Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus // *Proceedings of the Royal Society B Biological Sciences*. – 1984. – V. 221. – P. 411–436.
1018. Wilson P. D., Rowe M. H., Stone J. Properties of relay cells in cat's lateral geniculate nucleus: a comparison of W-cells with X- and Y-cells // *Journal of Neurophysiology*. – 1976. – V. 39. – P. 1193–1209.
1019. Wilson P. D., Stone J. Evidence of W-cell input to the cat's visual cortex via the C laminae of the lateral geniculate nucleus // *Brain Research*. – 1975. – V. 92. – P. 472–478.

1020. Wingert J.C., Sorg B.A. Impact of perineuronal nets on electrophysiology of parvalbumin interneurons, principal neurons, and brain oscillations: a review // *Frontiers in Synaptic Neuroscience*. – 2021. – V. 13. – P. 673210.
1021. Winsky L., Montpied P., Arai R., Martin B.M., Jacobowitz D.M. Calretinin distribution in the thalamus of the rat: immunohistochemical and in situ hybridization histochemical analyses // *Neuroscience*. – 1992. – V. 50. – P. 181-196.
1022. Wolf H. K., Buslei R., Schmidt-Kastner R., Schmidt-Kastner P. K., Pietsch T., Wiestler O. D., Blümcke I. NeuN: A useful neuronal marker for diagnostic histopathology // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 1996. – V. 44. – P. 1167–1171.
1023. Wolfensohn S., Lloyd M., 2003. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*. Blackwell Publishing Ltd.
1024. Wong R. O. Retinal waves and visual system development // *Annual Review of Neuroscience*. – 1999. – V. 22. – P. 29–47.
1025. Wong R. O., Meister M., Shatz C. J. Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina // *Neuron*. – 1993. – V. 11. – P. 923–938.
1026. Wong W. T., Sanes J. R., Wong R. O. Developmentally regulated spontaneous activity in the embryonic chick retina // *Journal of Neuroscience*. – 1998. – V. 18. – P. 8839–8852.
1027. Wong-Riley M. T. T., Hevner R. F., Cutlan R., Earnest M., Egan R., Frost J., Nguyen T. Cytochrome oxidase in the human visual cortex: distribution in the developing and the adult brain // *Visual Neuroscience*. – 1993. – V. 10. – P. 41–58.
1028. Wong-Riley M. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry // *Brain Research*. – 1979. – V. 171. – № 1. – P. 11–28.
1029. Wróbel A., Ghazaryan A., Bekisz M., Bogdan W., Kamiński J. Two streams of attention-dependent beta activity in the striate recipient zone of cat's lateral posterior-pulvinar complex // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – V. 27. – P. 2230-2240.

1030. Xu X., Bonds A. B., Casagrande V. A. Modeling receptive-field structure of koniocellular, magnocellular, and parvocellular LGN cells in the owl monkey (*Aotus trivigatus*) // Visual Neuroscience. – 2002. – V. 19. – P. 703–711.
1031. Xu X., Collins C. E., Khaytin I., Kaas J. H., Casagrande V. A. Unequal representation of cardinal vs. oblique orientations in the middle temporal visual area // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. – 2006. – V. 103. – P. 17490–17495.
1032. Xu Y., Dhingra N. K., Smith R. G., Sterling P. Sluggish and brisk ganglion cells detect contrast with similar sensitivity // Journal of Neurophysiology. – 2005. – V. 93. – P. 2388–2395.
1033. Xue J. T., Kim C. B., Moore R. J., Spear P. D. Influence of the superior colliculus on responses of lateral geniculate neurons in the cat // Visual Neuroscience. – 1994. – V. 11. – P. 1059–1076.
1034. Xue J., Gong P., Yang H., Liu X., Jiang Y., Zhang Y., Yang Z. Genetic (idiopathic) epilepsy with photosensitive seizures includes features of both focal and generalized seizures // Scientific Reports. – 2018. – V. 8. – P. 6254.
1035. Yabuta N. H., Callaway E. M. Functional streams and local connections of layer 4C neurons in primary visual cortex of the macaque monkey // Journal of Neuroscience. – 1998. – V. 18. – P. 9489–9499.
1036. Yahr P., Anderson-Mitchell K. Attraction of gerbil pups to maternal nest odors: duration, specificity and ovarian control. Physiology & Behavior. – 1983. – V. 31. – P. 241–247.
1037. Yalın O., Arman F., Erdoğan F., Kula M. A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures // Epilepsy & Behavior. – 2006. – V. 8. – P. 542–546.
1038. Yan Y. H., Winarto A., Mansjoer I., Hendrickson A. Parvalbumin, calbindin, and calretinin mark distinct pathways during development of monkey dorsal lateral geniculate nucleus // Journal of Neurobiology. – 1996. – V. 31. – P. 189–209.

1039. Yang G., Masland R. H. Direct visualization of the dendritic and receptive fields of directionally selective retinal ganglion cells // *Science*. – 1992. – V. 258. – P. 1949–1952.
1040. Yang J. W., An A., Sun J. J., Reyes-Puerta V., Kindler L., Berger T., Kilb W., Luhmann H. J. Thalamic network oscillations synchronize ontogenetic columns in the newborn rat barrel cortex // *Cerebral Cortex*. – 2013. – V. 23. – P. 1299–1316.
1041. Yeh C.I., Stoelzel C.R., Alonso J.M. Two different types of Y cells in the cat lateral geniculate nucleus // *Journal of Neurophysiology*. – 2003. – V. 90. – P. 1852–1864.
1042. Young D.A.B. Breeding and fertility of the egyptian spiny mouse, *Acomys cahirinus*: effect of different environments // *Laboratory Animals*. – 1976. – V. 10. – P. 15–24.
1043. Yuan A., Sershen H., Veeranna, Basavarajappa B.S., Kumar A., Hashim A., Berg M., Lee J.H., Sato Y., Rao M.V., Mohan P.S., Dyakin V., Julien J.P., Lee V.M., Nixon R.A. Neurofilament subunits are integral components of synapses and modulate neurotransmission and behavior in vivo // *Molecular Psychiatry*. – 2015. – V. 20. – P. 986–994.
1044. Yukie M., Iwai E. Direct projection from the dorsal lateral geniculate nucleus to the prestriate cortex in macaque monkeys // *Journal of Comparative Neurology*. – 1981. – V. 201. – P. 81–97.
1045. Zecevic N., Rakic P. Development of layer I neurons in the primate cerebral cortex // *Journal of Neuroscience*. – 2001. – V. 21. – P. 5607–5619.
1046. Zee D.S., Yamazaki A., Butler P.H., Gücer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate // *Journal of Neurophysiology*. – 1981. – V. 46. – P. 878–899.
1047. Zhang L.I., Bao S., Merzenich M.M. Persistent and specific influences of early acoustic environments on primary auditory cortex // *Nature Neuroscience*. – 2001. – V. 4. – P. 1123–1130.

1048. Zhou Y., Leventhal A.G., Thompson K.G. Visual deprivation does not affect the orientation and direction sensitivity of relay cells in the lateral geniculate nucleus of the cat // *Journal of Neuroscience*. – 1995. – V. 15. – P. 689-698.
1049. Zubair H.N., Beloozerova I.N., Sun H., Marlinski V. Head movement during walking in the cat. *Neuroscience*. – 2016. – V. 332. – P. 101–120.