Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук

На правах рукописи

Михалкин Александр Александрович

# РАЗВИТИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ Ү ЗРИТЕЛЬНОГО ПРОВОДЯЩЕГО КАНАЛА В ОНТОГЕНЕЗЕ

1.5.5 – Физиология человека и животных

1.5.22 – Клеточная биология

Диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

кандидат биологических наук

Меркульева Наталья Сергеевна

Санкт-Петербург – 2023

# оглавление

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Актуальность темы исследования	6
Цели и задачи исследования	8
Научная новизна работы	8
Основные положения, выносимые на защиту	8
Теоретическая и практическая значимость работы	9
Апробация работы	. 10
Вклад автора	. 10
Структура и объём диссертации	. 12
Публикации по теме диссертации	. 12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	. 17
1.1 Проводящие каналы зрительной системы	. 17
1.1.1 Классификация проводящих каналов зрительной системы	. 17
1.1.2 Функциональное значение проводящих каналов	. 21
1.1.3 Уязвимость Ү/Магно проводящего канала	. 23
1.1.4 Молекулярные маркёры проводящих каналов	24
1.2 Строение наружного коленчатого тела	25
1.2.1 Структуры НКТ	25
1.2.2 Ретиногеникулятные проекции НКТ	. 26
1.2.3 Клеточный состав НКТ	29
1.2.4 Геникуло-корковые проекции НКТ	32
1.2.5 Кортико-геникулятные проекции в НКТ	34
1.3 Онтогенез НКТ	35
1.3.1 Пренатальное развитие НКТ	. 35
1.3.2 Постнатальное развитие НКТ	36

1.3.3 Критический период развития зрительной системы 41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ
2.1 Экспериментальная модель 50
2.2 Пробоподготовка гистологического материала 54
2.3 Цифровая обработка и анализ гистологического материала 57
2.4 Автоматизация измерений61
2.5 Статистическая обработка данных63
2.6 Подсчёт общей нейрональной популяции зрительного таламуса
2.7 Анализ SMI-32-мечения в первичной зрительной коре 65
ГЛАВА З. РЕЗУЛЬТАТЫ
3.1 Общий вид иммунопозитивной метки зрительного таламуса
3.2. Морфометрические параметры SMI-32(+) клеток зрительного таламуса 74
3.2.1 Округлость SMI-32(+) клеток
3.2.2 Ориентация сомы SMI-32(+) клеток 79
3.2.3 Площадь сомы SMI-32(+) клеток
3.3 Пространственная динамика SMI-32(+) клеток в зрительном таламусе 91
3.3.1 Рост НКТд и ПГЯ
3.3.2 Плотность залегания общей нейрональной популяции в ПГЯ и слоях
НКТд
3.3.3. Плотность залегания SMI-32(+) клеток зрительного таламуса
3.4 Развитие SMI-32(+) мечения в первичной зрительной коре 108
3.4.1 Общий характер SMI-32(+) мечения в первичной зрительной коре 108
3.4.2. Плотность залегания SMI-32(+) клеток в слоях первичной зрительной
коры 110
3.4.3 Доля SMI-32(+) мечения в первичной зрительной коре 115
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ 120
4.1 Общие выводы о развитии зрительного таламуса

4.1.1 Рост ядер 120
4.1.2 Ориентация сомы SMI-32(+) клеток и направление ретинотопических
изолиний
4.1.3 Ориентация сомы SMI-32(+) клеток и ориентация их дендритного древа
4.1.5 Ориентация сомы SMI-32(+) клеток и постнатальный поворот зрительного
таламуса
4.1.6 Размер сомы и локализация SMI-32(+) клеток 126
4.2 Динамика развития SMI-32(+) мечения зрительного таламуса 129
4.2.1 Общая динамика плотности SMI-32(+) клеток 129
4.2.2 Транзиторный пик плотности SMI-32(+) клеток НКТд 131
4.2.3 Транзиторный пик плотности SMI-32(+) клеток МИЯ 134
4.2.4 Транзиторный пик плотности SMI-32(+) клеток ПГЯ 135
4.3 SMI-32(+) клетки и субпопуляции Ү клеток 138
4.3.1 SMI-32(+) клетки и Y нейроны у взрослых животных 138
4.3.2. Постнатальное развитие У проводящего канала 140
4.3.3 Гетерогенность популяции Ү-клеток 145
4.4. Развитие полей 17 и 18 первичной зрительной коры 152
4.4.1 SMI-32(+) мечение в поле 17 153
4.4.2 SMI-32(+) мечение в поле 18 156
4.4.3 SMI-32(+) мечение и У проводящий канал на уровне первичной
зрительной коры156
4.4.4 SMI-32(+) мечение в зрительной коре и НКТд 159
ВЫВОДЫ162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

# СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- 17ц представительство центра поля 17 первичной зрительной коры
- 17п представительство периферии поля 17 первичной зрительной коры
- См крупноклеточный слой С дорзального наружного коленчатого тела
- SMI-32(+) SMI-32-иммунопозитивные нейроны
- ГМ горизонтальный меридиан поля зрения
- ВМ вертикальный меридиан поля зрения
- ВХ верхние холмики четверохолмия
- МИЯ медиальное интерламинарное ядро
- НКТд дорзальное наружное коленчатое тело
- ПГЯ перигеникулятное ядро
- тНФ тяжёлые цепи белков нейрофиламентов
- Фр фронтальные срезы
- Саг сагиттальные срезы

#### введение

#### Актуальность темы исследования

Зрительное восприятие у большинства млекопитающих сочетает элементы иерархической и параллельной обработки информации. Передача от сетчатки – через элементы среднего и промежуточного мозга – в зрительную кору происходит согласно иерархическому принципу, при этом разные параметры зрительного сигнала передаются по функциональным параллельно организованным проводящим каналам (Schiller, 2010). Параллельные проводящие каналы наиболее хорошо изучены у животных с высокоорганизованным зрением – хищных и приматов, у которых выделяют Y, X, W (Sherman, Spear, 1982) и Магно, Парво и Конио (Callaway, 2005; Schiller, 2010) каналы соответственно. В целом, в обработке информации о движении зрительных объектов и пространственных отношений между ними главную роль играет Магно/Ү проводящий канал (Kaplan, 2008; Schiller, 2010); в анализе мелких деталей изображения и цвета – Парво/Х проводящий проводящему каналу отводят Конио/W роль канал; В зрительноглазодвигательной интеграции и циркадной ритмике (Меркульева, 2021).

Проводящие каналы обладают разной резистентностью к повреждающим факторам, наименьшую демонстрирует Магно канал, отклонения в функционировании которого выявлены у взрослых в ряде неврологических патологий: болезни Альцгеймера (Gilmore, Whitehouse, 1995), Паркинсона (Silva et al., 2005), мигрени (Benedek et al., 2002), некоторых видах шизофрении (Skottun, Skoyles, 2007; Шошина et al., 2013). И у детей – при синдроме Вильямса (Atkinson et al., 2003), церебральном параличе (Gunn et al., 2002), аутизме (Spencer et al., 2000), развивающейся дислексии (Stein, 2019). Низкая резистентность позволяет использовать оценку состояния Магно канала как маркер раннего протекания ряда заболеваний ЦНС: глаукомы (Prim, 2018), рассеянного склероза (Муравьева и др., 2013), что привело к разработке неинвазивных диагностических методик

(Yoonessi, Yoonessi, 2011; Муравьева и др., 2008).

Магно/Ү проводящий канал также значительно уязвим при действии широкого диапазона альтернирующих факторов во время развития зрительной системы (Atkinson, Braddick, 2020; Braddick et al., 2003; Chapman, 2000), в том числе повреждается у недоношенных детей (Imafuku et al., 2017; Taylor et al., 2009). Поскольку развитие зрительных проводящих каналов отражает развитие ЦНС в целом, очевидна важность исследований, направленных на изучение формирования Магно/У канала во время онтогенеза. Постнатальное развитие зрительной системы состоит из двух этапов: независимого и зависимого от зрительного окружения (Feller, Scanziani, 2005). У приматов, включая человека, первый этап протекает во время пренатального периода, второй, характеризующийся высоким уровнем нейрональной пластичности и именуемый «критическим», начинается вскоре после рождения и длится до возраста 5-7 лет (Harwerth et al., 1986; Kiorpes, 2015; Harwerth et al., 2005). У хищных первый этап охватывает поздний пренатальный и ранний постнатальный период, второй этап – период с 1 по 3-4 месяцы жизни (Olson, Freeman, 1980; Tanaka et al., 2020).

Примечательно, что за длительную историю изучения пластических перестроек в зрительной системе основное внимание уделяли первичной зрительной коре (см. обзоры Hensch, Quinlan, 2018; Trachtenberg, 2015). При этом, в свете данных о важности таламо-корковых взаимодействий для функции (Sherman, Guillery, 2011) и развития зрительной системы (Bourne, Morrone, 2017; Kloc, Maffei, 2014), необходимо знание о механизмах постнатального формирования зрительного таламуса, одним из ключевых компонентов которого является наружное коленчатое тело – комплекс ядер, собственную которых, имеет внутреннюю каждое ИЗ структурнофункциональную, в том числе, зрительнотопическую организацию, и являющееся основным источником информации для зрительной коры (Payne, Peters, 2002).

Нейроны Магно/Ү канала рассматривают как единую функциональную популяцию; при этом множество данных указывают на гетерогенность его клеточных популяций В пределах НКТ, среди которых выделяют пространственно-частотные каналы (Глезер, Гаузельман, 2001), популяции, реагирующие на включение (ON) или выключение (OFF) света (Kuffler, 1953), популяции клеток с разной задержкой ответа на предъявляемые стимулы (Saul, 2008). Синхронно или гетерохронно развиваются эти субпопуляции – вопрос Всестороннее открытый. изучение механизмов развития различных субпопуляций в составе проводящих каналов имеет не только фундаментальный (Kaplan, 2013), но и возможный клинический интерес (Yoonessi, Yoonessi, 2011).

#### Цели и задачи исследования

Цель исследования - изучение структурно-функциональной организации и механизмов развития У проводящего канала.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- 1. Выявить динамику постнатального развития У проводящего канала кошки во время ключевых этапов формирования зрительной системы.
- 2. Определить особенности возрастной динамики У нейронов наружного коленчатого тела в разных зонах ретинотопического представительства.
- 3. Выявить сроки созревания функциональных популяций Y проводящего канала на уровне зрительного таламуса.
- 4. Выявить сроки созревания функциональных популяций У проводящего канала на уровне первичной зрительной коры.

# Научная новизна работы

Проведено подробное картирование популяции нейронов Y проводящего канала в зрительном таламусе и первичной зрительной коре. Получены новые факты о развитии структурно-функциональной организации дорзальногоядра наружного коленчатого тела (НКТд) у кошки в онтогенезе: (1) выявлен комплекс отличий между слоями A и A1, ранее полагавшихся функционально гомологичными, (2) показано более раннее созревание

функциональной субпопуляции У нейронов OFF типа.В совокупности эти факты указывают на гетерохронное развитие разных субпопуляций Ү нейронов зрительного таламуса. Выявлен неравномерный рост НКТд относительно представительства вертикального И горизонтального меридианов поля зрения, возможно, согласуется ЧТО, С фактором магнификации разных меридианов и развитием бинокулярного зрения. Впервые обнаружено транзиторное приращение плотности У клеток в зрительных структурах: перигеникулятном ядре (ПГЯ), НКТд и VI слое первичной зрительной коры, что раскрывает механизмы формирования таламо-корковых отношений во время двух этапов развития зрительной системы: прекритического и критического. Полагаем, что этап развития, характеризующийся временной «избыточностью» числа Ү нейронов, обозначает границы периода формирования таламо-корковой интеграции с участием У проводящего канала. Сравнительный анализ формирования двух областей первичной зрительной коры (поля 17 и 18) показал опережающее формирование поля 18, отвечающего за обработку зрительной информации о движении. Это согласуется с данными об опережающем развитии корковой системы распознавания движения у приматов, включая человека.

#### Основные положения, выносимые на защиту

- Плотность залегания Y нейронов в зрительном таламусе максимальна во время прекритического и критического этапов развития, при этом каждое таламическое ядро развивается гетерохронно.
- В области представительства центра поля зрения дорзального ядра наружного коленчатого тела созревание Y нейронов происходит быстрее, чем в области представительства периферии.
- 3. Функциональная популяция Y-OFF нейронов дорзального ядра наружного коленчатого тела созревает раньше популяции Y-ON нейронов.
- 4. Функциональные популяции поля 18 первичной зрительной коры, отвечающего за восприятие движений, созревают раньше популяций поля

17, в большей степени связанного с восприятием формы.

# Теоретическая и практическая значимость работы

Проведено изучение тонкой структурно-функциональной организации Y онтогенетического развития элементов проводящего И канала, ответственного за восприятие движения и пространственных отношений между объектами, на уровнях зрительного таламуса и первичной зрительной коры. Получены новые данные о гетерогенности субпопуляций У нейронов и гетерохронности их постнатального развития, что само по себе имеет и фундаментальное, и прикладное значение. В частности, полученные результаты раскрывают механизмы нейрональной пластичности зрительной системы и ЦНС в целом. Более того, данные о развитии зрительного таламуса и зрительной коры способствуют более полному пониманию механизмов таламо-корковой интеграции. Полученные знания о тонкой организации зрительного таламуса и её связи со зрительно-топическими картами важны в математическом моделировании, разработке систем машинного зрения и робототехнике. Знание о строении и развитии У проводящего канала, аналогичного Магно каналу у человека, могут быть применены в клинике при разработке новых методов диагностики функции зрения и технологий нейрореабилитации при повреждении зрения в ходе травмы ИЛИ неврологической патологии. Отдельный момент использования полученных создание полной картины данных – постнатального формирования может быть проводящих каналов, что зрительных использовано В перинатальной медицине.

## Апробация работы

Основные положения и результаты диссертации были представлены на 2-х российских (Санкт-Петербургский научный форум в честь 100-летия Физиологического общества им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 2017; «Обработка и интеграция в сенсорных системах: от внешнего сигнала к сложному образу», посвящённой 90-летию со дня рождения академика И.А.

Шевелёва, Москва, 2022), 6-ти российских конференциях с международным («Современные проблемы физиологии высшей нервной участием деятельности, сенсорных и висцеральных систем», Санкт-Петербург -Колтуши, 2015; «Современные проблемы нейробиологии. Структура и функции нервной системы в норме и патологии», Ярославль, 2016; «Современные аспекты интегративной физиологии», Санкт-Петербург, 2018; Конференции посвященной 170-летию со дня рождения И.П. Павлова «Интегративная физиология», Санкт-Петербург, 2019; «XVI совещание по эволюционной физиологии им. акад. Л.А. Орбели», Санкт-Петербург, 2020; Конференции посвященной 95-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН «Интегративная физиология», Санкт-Петербург, 2020) и 6-ти международных конференциях (Neuronus 2015 IBRO & IRUN Neuroscience Forum; Poland. Krakow, 2015; XIX медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина», Санкт-Петербург, 2016; FENS Regional Meeting, Hungary, Pécs, 2017; The IEEE Conference 'Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies' SPCN-2018, St. Petersburg, 2018; The IEEE Conference "Video and AudioSignal Processing in the Context of Neurotechnologies" SPCN-2019, St. Petersburg, 2019; 6th IEEE Conference "Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies" SPCN-2021, St. Petersburg, 2021).

#### Вклад автора

Материалы, вошедшие в данную работу, обсуждались и публиковались автором совместно с научным руководителем. Автор совместно с научным руководителем разрабатывал и ставил эксперимент по выявлению элементов Y проводящего канала в наружном коленчатом теле и первичной зрительной коре кошки в онтогенезе. Осуществлял пробоподготовку, иммуногистохимическое исследование и морфометрический анализ средствами световой микроскопии,

разрабатывал цифровые методы обработки и анализа морфометрических данных.

# Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из Введения, четырёх глав (Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение), Выводов и Списка литературы. Работа изложена на 212 страницах печатного текста, содержит 15 таблиц и иллюстрирована 45 рисунками. В списке литературы приведено 453 источника.

# Публикации по теме диссертации

Основное содержание диссертации отражено в 25 публикациях, из них 9 – научные статьи в рецензируемых журналах и 2 главы в монографиях.

# Статьи:

 Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Методика анализа популяций Үнейронов в латеральном коленчатом теле у кошки// Морфология. – 2016. – Т. 150.
– № 4. – С. 84–90.

Nurzynska K., Mikhalkin A., Piorkowski A. CAS: cell annotation software – research on neuronal tissue has never been so transparent// Neuroinformatics. – 2017.
V. 15. – № 4. – P. 365–382.

3. 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. – No 5. – P. 1137–1143.

4. Merkulyeva N. S., Mikhalkin A. A., Bondar I. V. Influence of rhythmic light stimulation on orientation signal within visual cortex columns in the cat// Acta Neurobiology Experimentalis (Wars). -2019. - V. 79. - P. 225-231.

5. Merkulyeva N., Mikhalkin A. SMI-32 labeling in Cajal-Retzius cells of feline primary visual cortex// Neuroscience Letters – 2021. – V. 762. – № May. – P. 136165.

6. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Особенности возрастной динамики нейронов наружного коленчатого тела кошки при использовании фронтальных и сагиттальных срезов// Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2021. – Т. 57. – № 5. – С. 373–379.

7. 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 Comperetive Neurology. -2021. - V.529. $- N_{\odot} 7. - P. 1430-1441.$ 

8. 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 - N = 18. - P.3193-3208.

9. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Дорзальное ядро наружного коленчатого тела: анатомия, гистология, онтогенез// Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2023. – V. 73. – № 3. – Р. 311–333.

# Главы в монографиях:

1. Меркульева Н. С., Шкорбатова П. Ю., Михалкин А. А. Белки нейрофиламентов и практическое использование антител SMI-32 при выявлении нейронов// Иммуногистохимия и конфокальная микроскопия / под ред. Д. Э. Коржевский. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. С. 89–98.

2. Merkulyeva N. S., Mikhalkin A. A. SMI-32 labeling in the perigeniculate nucleus// Neural Networks and Neurothechnologies / eds. Shelepin Y., Ogorodnikova E., Solovyev N., Yakimova E. St. Petersburg: VVM, 2019. P. 75–79.

# Тезисы:

1. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Признаки гетерогенности популяции клеток У проводящего канала наружного коленчатого тела кошки// Современные проблемы физиологии высшей нервной деятельности, сенсорных И висцеральных Материалы всероссийской конференции систем. c международным участием, посвященная 90-летию со дня основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. СПб-Колтуши: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2015. С. 237.

2. Mikhalkin A. A. et al. Expression of the heavy-chain neurofilament proteins in the lateral geniculate nucleus of the cat// Abstract book of International Neuronus 2015

IBRO & IRUN Neuroscience Forum. Poland. Krakow: Institute of zoology of the Jagiellonian university, 2015. C. 116.

3. Михалкин А. А. Закономерности роста и локализации SMI-32иммунопозитивных нейронов в наружном коленчатом теле кошки во время онтогенеза// Фундаментальная наука и клиническая медицина. Тезисы XIX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. СПб: СПбГУ, 2016. С. 388.

4. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Неоднородность постнатального развития клеток Y-системы в наружном коленчатом теле// Современные проблемы нейробиологии. Структура и функции нервной системы в норме и патологии. Материалы II Всероссийской научной конференции с международным участием. Ярославль: ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России, 2016. С. 32.

5. Михалкин А. А. Формирование наружного коленчатого тела кошки до начала критического периода развития зрительной системы// Санкт-Петербургский научный форум в честь 100-летия Физиологического общества им. И.П. Павлова. Материалы конференции. СПб: Лема, 2017. С. 72–73.

6. Mikhalkin A. A., Merkulyeva N. S. The postnatal development of the lateral geniculate nucleus and the perigeniculate nucleus of the visual system of the cat: SMI-32 study// FENS Regional Meeting. Hungary. Pécs, 2017. – URL: https://pcongress.hu/pdf/mikhalkin\_68\_549.pdf (дата обращения: 17.07.2022)

7. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Возрастная динамика иммуномечения тяжёлых белков нейрофиламентов в наружном коленчатом теле кошки// Материалы Всероссийской молодёжной конференции с международным участием "Современные аспекты интегративной физиологии." СПб: BBM, 2018. С. 69–71.

8. Mikhalkin A. A., Merkulyeva N. S. Development of the Y cells of the cat lateral geniculate nucleus in relation to the visuotopic map// Proceedings of the IEEE International Conference 'Video and Audio Signal Processing in the Context of

Neurotechnologies' SPCN-2018. St. Petersburg: VVM Publishing Ltd., 2018. C. 34–35.

9. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Изменение рисунка распределения парвальбумин-позитивных нейронов в зрительном таламусе кошки во время постнатального развития// Интегративная физиология: Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 170-летию со дня рождения И.П. Павлова Санкт-Петербург. Тезисы докладов. СПб: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2019. С. 160–161.

10. Шкорбатова, П.Ю. Ляховецкий, В.А. Михалкин, А.А. Меркульева, Н.С. Алексеенко С. В. Анализ распределения SMI-32 позитивных нейронов в НКТ у кошек с нарушениями бинокулярного зрения// Интегративная физиология: Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 170летию со дня рождения И.П. Павлова Санкт-Петербург. Тезисы докладов. СПб: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2019. С. 273–274

11. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Динамика накопления тяжёлых нейрофиламентов как маркер развития зрительного таламуса кошки// Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2020. – Т. 56. – № 7. – С. 646.

12. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Порядок развития зрительных областей коры кошки: накопление тяжёлых нейрофиламентов// Интегративная физиология: Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 95-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Тезисы докладов. СПб: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН. – 2020. – С. 63.

13. Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И. Постнатальное развитие перигеникулятного ядра// Конференции «Обработка и интеграция информции в сенсорных системах: от внешнего сигнала к сложному образу», посвящённая 90-летию со дня рождения академика И.А. Шевелёва. Тезисы докладов. Москва: Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. – 2022. – С. 36.

14. Михалкин А.А., Меркульева Н.С., Никитина Н.И. Гетерохронность созревания нейронов, обеспечивающих анализ движения зрительных образов// Конференции «Обработка и интеграция информации в сенсорных системах: от внешнего сигнала к сложному образу», посвящённая 90-летию со дня рождения академика И.А. Шевелёва. Тезисы докладов. Москва: Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. – 2022. – С. 38.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# 1.1 Проводящие каналы зрительной системы

#### а1.1.1 Классификация проводящих каналов зрительной системы

Зрительная система обеспечивает распознавание множества признаков зрительного стимула, среди которых яркость, контраст, размер, ориентация, форма, цвет, скорость и направление перемещения объектов в поле зрения, расстояние между ними. В зрительной системе высших млекопитающих существует несколько морфофункциональных популяций нервных клеток, каждая из которых берёт на себя обработку части вышеописанных характеристик зрительных объектов. Начиная с сетчатки, разделённые по функции клеточные популяции образуют несколько параллельных каналов, которые могут быть обнаружены на всех этапах обработки зрительной информации (Подвигин et al., 1986). Было выделено три основных проводящих канала: Y, X, W – у хищных (Sherman, Spear, 1982), и Магно, Парво и Конио – у приматов (Callaway, 2005; Schiller, 2010) соответственно. Схожие проводящие каналы выявлены у других отрядов: грызунов (Guido, 2018; Lam et al., 2005), и зайцеобразных (Famiglietti, 2004; Peichl et al., 1987). В целом, параллельный принцип организации зрительной системы, по всей видимости, является общей особенностью, по крайней мере, для зрительной системы плацентарных млекопитающих (Casagrande et al., 2007; Меркульева, 2019), а в более широкой интерпретации – и для всех позвоночных (Kaas et al., 2022).

Вначале мы рассмотрим основы классификации параллельных проводящих каналов. Первым звеном каждого проводящего канала являются ганглиозные клетки сетчатки определённого типа. Существует три основные функциональные и морфологическая классификации. Одна из функциональных – по частоте разрядки нейрона; в соответствие с этим описано 2 основных типа нейронов: клетки с «оживлённым» ответом (*brisk*) и клетки с «вялым» ответом (*sluggish*) на стимуляцию. Ганглиозные клетки первой группы характеризуются относительно высокочастотным ответом (более 100 импульсов/секунду).

Частота импульсации клеток второй группы примерно в десять раз ниже (Cleland, Levick, 1974; Devries, Baylor, 1997).

Ещё один способ функционального деления ганглиозных клеток основан на типе ответа: тоническим (*sustained*) или фазным (*transient*) ответом: к первой группе относятся клетки, для которых характерна устойчивая активность на всём протяжении действия стимула, ко второй – клетки с ответом, который характеризуется кратковременным приращением активности на появление стимула в пределах их рецептивного поля (Cleland et al., 1971; Ikeda, Wright, 1972).

Третий тип функционального деления – тип суммации ответов в пределах концентрического рецептивного поля<sup>1</sup>: линейный или нелинейный. В первом случае можно найти такое соотношение тёмных и светлых зон стимула, когда возбуждение становится равно торможению и клетка не отвечает на появление такого стимула в её рецептивном поле, а в случае с нелинейным ответом такого положения найти невозможно (Enroth-Cugell, Robson, 1984). Необходимо отметить, что, как правило, все ганглиозные клетки имеют линейную составляющую ответа, а некоторая их часть дополнительно отвечает нелинейным образом, при этом для каждого типа ответа есть свои оптимальные параметры стимула (Enroth-Cugell et al., 1983).

Основная морфологическая классификация позволяет выделять три основных клеточных морфотипа: α, β и γ – у хищных и Ра/Parasol, Рβ/Midget и Рγ-клетки у приматов, включая человека (Leventhal et al., 1981) (рис. 1). α-клетки отличаются крупным размером сомы и широким ветвлением дендритного древа, аксоны α-клеток имеют максимальный диаметр среди всех ганглиозных клеток, что обеспечивает им максимальную скорость проведения импульса среди ганглиозных клеток (Подвигин et al., 1986). Они занимают 4-10% от всех

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Большинство рецептивных полей сетчатки и НКТ состоят из двух частей: центральной и периферической, отвечающих противоположным знаком на изменение уровня засветки (Kuffler, 1953).



**Рисунок 1**. Типы ганглиозных клеток сетчатки кошки: α-, β- и γ-типы ганглиозных клеток (по Saito, 1983).

ганглиозных клеток хищных (Peichl, 1991), приматов (Silveira, Perry, 1991), включая человека (Dacey, Petersen, 1992). β-клетки имеют сому и дендритное древо меньшего размера, по сравнению с α-клетками, их аксоны имеют средний диаметр. Доля β-клеток составляет примерно 40-60% у кошки и 80% у приматов (Perry et al., 1984; Weller, Kaas, 1989). γ-клетки – сборная группа ганглиозных клеток, которые отличаются общирным дендритным ветвлением, но малым размером сомы и наименьшим диаметром аксона (хищные: (Peichl, Wässle, 1981; Stone, Clarke, 1980); приматы: (Perry, Cowey, 1984)).

На основе комбинации вышеописанных функциональных и морфологических классификаций, предложено деление ганглиозных клеток в сетчатке хищных (Enroth-Cugell, Robson, 1984) и приматов (Kaplan, Shapley, 1986) на три основные группы, в которые входит абсолютное большинство ганглиозных клеток (Rodieck, 1979); эти группы являются первым звеном параллельных проводящих каналов:

1) Ганглиозные клетки X типа с «оживлённым» тоническим линейным ответом у хищных соответствуют  $\beta$  ганглиозным клеткам (Saito, 1983) и являются аналогом Р $\beta$ /Midget ганглиозных клеток приматов (Perry, Cowey, 1981), включая человека (Rodieck et al., 1985); 2) Ганглиозные клетки Y типа с «оживлённым» фазным и нелинейным ответом у хищных соответствуют  $\alpha$ -ганглиозным клеткам (Saito, 1983) и являются аналогом Р $\alpha$ /Parasol ганглиозных клеток у приматов (Crook et al., 2008; Perry, Cowey, 1981), включая человека (Rodieck et al., 2008; Perry, Cowey, 1981), включая человека (Rodieck et al., 1985); 3) Ганглиозные клетки W типа у хищных имеют так называемый «вялый» ответ, линейный или нет, и соответствуют  $\gamma$ -клеткам (Boycott, Wässle, 1974), также являясь аналогом Р $\gamma$ -клеток у приматов (Perry, Cowey, 1984).

Ганглиозные клетки разных типов у хищных и приматов настолько сходны по морфофункциональным параметрам, что зачастую терминологию хищных применяют для зрительной системы приматов (Kaas, 2013). Тем не менее, следует помнить, что эволюционный аспект разных групп ганглиозных клеток остаётся не выясненным, что позволяет рассматривать их лишь как аналоги.

Как было упомянуто выше, ганглиозные клетки X, Y и W типов дают одноимённым параллельным проводящим Клетки начало каналам. с аналогичными свойствами ответа определены в основном таламическом ядре, обеспечивающем поток ретинальной информации в кору – наружном коленчатом теле (НКТ) (хищные: (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986; Westland, Burke, 2002); приматы: (Dhruv et al., 2009; Dreher et al., 1976)). В первичной зрительной коре обнаружено разделение проводящих каналов по подслоям (хищные: (Boyd, Matsubara, 1996); приматы: (Nassi, Callaway, 2009)). В зрительных областях более высокого порядка на основе их связей и общей выделяют области, обрабатывающие функциональной направленности информацию преимущественно от У или Магно проводящего канала и Х или Парво проводящего канала (хищные: (Dell et al., 2019; Homman-Ludiye et al., 2010); приматы: (Nassi, Callaway, 2009)). В результате, проводящие каналы

показывают высокую степень сегрегированности на всех уровнях обработки зрительной информации.

#### 1.1.2 Функциональное значение проводящих каналов

Проводящие каналы, основанные на ганглиозных клетках с быстрым ответом (Х и Ү) исследуются очень интенсивно, именно им отводят главную роль в «осознанном», предметном зрении (кошки: (Stone, 1983); приматы: (Schiller, 2010). W клеткам уделяют меньше внимания, возможно оттого, что передаваемая ими информация представляется менее значимой ввиду медленной скорости проведения их аксонов, которые занимают лишь 5% поперечного сечения зрительного нерва при том, что W клетки – это примерно половина всей популяции 2004). ганглиозных клеток сетчатки (Sterling, Процесс W систематизации клеток, как сборной группы, на основе ИХ морфофункциональных параметров ещё далёк от завершения (Меркульева, 2021).

Клетки X проводящего канала имеют относительно малые рецептивные поля и, как следствие, высокое пространственное разрешение, также они имеют стабильный ответ в течение всего времени предъявления стимула (Li, 1992). Большинство аксонов X клеток сетчатки оканчиваются в наружном коленчатом теле (HKT) (хищные:(Hoffmann, 1973; Ramoa et al., 1989); приматы: (Hendrickson et al., 2015)), которое в свою очередь является основным источником зрительной информации для корковых структур хищных и приматов (Kaas et al., 2022).

Х и Парво проводящие каналы играют центральную роль в восприятии мелких деталей изображения, текстуры, стереоскопической глубины (Schiller, 2010; Stone, 1983). У приматов Парво проводящему каналу отведена функция распознавания цветов (Schiller, 2010), а основанный на нём вентральный поток обработки зрительной информации в коре наиболее важен для идентификации объектов и распознавания других особей (Goodale, Milner, 1992).

Клетки Y и Магно проводящих каналов обладают относительно большими рецептивными полями, высокой контрастной чувствительностью, низкой

пространственной разрешающей способностью и быстрым ответом на стимулы, предъявляемые с высокой временной частотой (Dhingra et al., 2003; Sterling, 2004).

Базовой функцией У ганглиозных клеток является быстрая передача зрительной информации (Burke et al., 1987; Li, 1992) в структуры, отвечающие за формирование моторного ответа (Kaas et al., 2022). Ганглиозные У клетки организуют проекции во множество структур среднего и промежуточного мозга: слои дорсального наружного коленчатого тела (НКТд), медиальное интерламинарное ядро хищных (МИЯ), верхние холмики четверохолмия (ВХ), претектум, дорсальное ядро шва (Bowling, Michael, 1980; Tamamaki et al., 1995). В ВХ У клетки вовлечены в работу сетей, контролирующих ориентировочные реакции, движение глаз и запуск защитных паттернов, например, бегство и избегание (Comoli et al., 2012). У хищных, вход У клеток в дополнительное ядро наружного коленчатого тела – МИЯ участвует в сумеречном зрении (Lee et al., 1992). Входы У ганглиозных клеток в дорсальное ядро шва принимают участие в модуляции обработки зрительной информации в НКТд и зрительной коре (Pickard et al., 2015). Через релейные клетки самого НКТд информация от Y клеток передаётся в первичную зрительную кору (область V1), а из неё – в корковые области, специализированные для распознавания движения, такие как MT (middle temporal), MST (medial superior temporal) у приматов (Demb et al., 2001), 18 и PMLS (posteromedial lateral suprasylvian) – у хищных (Vajdal et al., 2004).

Блокирование Y клеток у взрослых кошек приводило к повреждению восприятия стимулов, движущихся с высокой скоростью (Burke et al., 1987). Экспериментальные работы на приматах показали, что Магно система играет ключевую роль в распознавании движения и мелькания (Merigan, Maunsell, 1993). На основе информации от Y клеток, передающейся через НКТд, формируется способность воспринимать глобальное движение – одновременного или поочерёдного движения в одном направлении нескольких

объектов, а также распознавание движущихся объектов независимо от движения животного (Burnat et al., 2002; Mitchell et al., 2009). Кроме того, Y и Магно каналы обеспечивают восприятие параллакса (Schiller et al., 2007). У приматов Магно проводящий канал в большей степени вовлечён в зрительно-моторную координацию для реализации базовых поведенческих актов (Kaas, Stepniewska, 2016).

# 1.1.3 Уязвимость Ү/Магно проводящего канала

У человека Магно канал развивается относительно рано: на это указывают данные электрофизиологических (связанные с Магно каналом компоненты зрительных вызванных потенциалов регистрируют уже у новорождённых) (Hammarrenger et al., 2003) и поведенческих исследований (предпочтение экрана с разнонаправленно движущимися объектами выявлено у детей в возрасте 7 недель (Banton et al., 2001; Wattam-Bell, 1992)). Однако полное созревание Магно канала занимает больше времени, чем у Парво канала (Hickey, 1977), охватывая несколько лет (Braddick, Atkinson, 2011). При этом отличительной чертой Магно проводящего канала является высокая степень уязвимости к повреждающим факторам во время пренатального и постнатального развития (Braddick et al., 2003), что проявляется, в частности, у недоношенных детей (Jakobson et al., 2006; Taylor et al., 2009) и при зрительной депривации (Ellemberg et al., 2002). Дисфункции Магно канала у человека выявлены в ряде патологий, таких как синдром Вильямса (Atkinson et al., 2006), гемиплегия при церебральном параличе (Gunn et al., 2002), аутизм (Hallen Van der et al., 2019), шизофрения (Шошина et al., 2013), синдром Мартина-Белла (Kogan et al., 2004); дислексия (Stein, 2019), болезнь Паркинсона (Silva et al., 2005). Такой широкий набор заболеваний, вызывающий нарушения Магно проводящего канала повышает интерес к его изучению и указывает на его значимость для применения в диагностических целях, в том числе заболеваний, напрямую со зрением не связанных (Yoonessi, Yoonessi, 2011). Таким образом, Магно канал более чувствителен к альтерирующим факторам среды (Braddick et al., 2003; Taylor et al., 2009), чем

прочие проводящие зрительные каналы, что делает его важным модельным объектов при изучении пренатального и постнатального развития млекопитающих, в том числе человека.

#### 1.1.4 Молекулярные маркёры проводящих каналов

Для изучения проводящих каналов применяют иммуногистохимический и электрофизиологический методы. Первый способ выделения принадлежности клеток к проводящему каналу основан на наличии специфичных для составляющих его клеток белков. Установлено, что клетки различных проводящих каналов содержат специфические маркёры, с помощью которых они могут быть выявлены на уровне сетчатки и/или НКТ. Например, для Х и Парво клеток относительно недавно была обнаружена их специфичность к антителам против транскрипционного фактора FoxP2 у хищных и приматов (Iwai et al., 2013; Sato et al., 2016), однако его специфичность, по крайней мере для хищных, вызывает вопросы (Меркульева, 2019). Для третьего проводящего канала (W и Конио) на данный момент определены только маркёры у приматов – это кальцийсвязывающий белок кальбиндин и альфа-субъединица кальмодулин-зависимой протеинкиназы II типа (Diamond et al., 1993; Soares et al., 2001). Для Y и Магно клеток найдено самое большое число маркёров, к ним относят: 1) антитела SMI-32 к нефосфорилированным тяжёлым цепям нейрофиламентов (тНФ) (хищные: (Bickford et al., 1998; Duffy et al., 2012); приматы: (Chaudhuri et al., 1996; Gutierrez et al., 1995)); 2) антитела к протеогликанам перинейрональной сети Cat-301 (хищные: (Hockfield, Sur, 1990); приматы: (Hockfield, McKay, 1983)) и WFA (хищные: (Bickford et al., 2008); приматы: (Preuss et al., 1998); 3) антитела PCP4 к нейрональному кальмодулин-связывающему протеину (хищные, приматы: (Kawasaki, 2004)).

Второй способ определения принадлежности клетки к определённому проводящему каналу – её электрофизиологическая регистрация. Здесь следует отметить, что определение клетки как Х/Парво или Ү/Магно базируется на определении нелинейной составляющей её ответа, которую однако зачастую

недооценивали ввиду особенностей используемой методики (Levitt et al., 2001; Petrusca et al., 2007), лишь трудоёмкое «картирование» свойств ответа клетки в широком диапазоне частот позволяло дать определённый ответ 0 принадлежности клетки к тому или иному проводящему каналу (Crook et al., 2008; Dhruv et al., 2009). Кроме того, у новорождённых животных электрофизиологические свойства клеток Х/Парво и Ү/Магно проводящих каналов практически одинаковы и становятся различимы в ходе постнатального развития (хищные: (Daniels et al., 1978); приматы: (Hawken et al., 1997). Например, у кошек постепенное развитие нелинейной составляющей ответа У клеток НКТ вызывает сложности при определении их электрофизиологических характеристик до 21 дня постнатального развития (Daniels et al., 1978), а характеристики их ответа не являются стабильными по крайней мере до 12 постнатальных недель (Daniels et al., 1978; Mangel et al., 1983), что затрудняет их классификацию в этот период (см. ниже).

# 1.2 Строение наружного коленчатого тела

# 1.2.1 Структуры НКТ

Использованным в данной работе модельным объектом для изучения развития Y проводящего канала является НКТ кошки, поэтому далее мы подробно рассмотрим его строение и развитие. Данное описание необходимо для понимания контекста, в котором происходит развитие клеток исследуемого в нашей работе Y проводящего канала.

В НКТ кошки можно выделить три основные части: вентральную (НКТв), дорсальную (НКТд), а также медиальное интерламинарное ядро (МИЯ). Поскольку НКТв не имеет проекций в кору (Nakamura, Itoh, 2004), мы решили сосредоточиться на НКТд и МИЯ, как основных источниках зрительной информации для вышележащей коры.

НКТд имеет сигмовидную форму, загнутую вверх на каудальном конце и вниз – на ростральном, средняя часть НКТд расположена горизонтально с вентральным уклоном на своём латеральном конце. Таким образом, на

фронтальных срезах форма ядра варьирует от шарообразной – на ростральном и каудальном полюсах, до клиновидной – в центральной части. На сагиттальных срезах ядро имеет сигмовидную форму (рис. 2). К вентральной поверхности НКТ через оптический тракт приходят ретиногеникулятные волокна, а с его дорзальной поверхности через оптическую радиацию выходят геникуло-кортикальные волокна.

НКТд имеет слоистую организацию, эти слои, начиная с дорзального по вентральный, именованы А, А1, См, С1, С2, С3 соответственно. Слои могут быть поделены на крупноклеточные – А, А1 и С-магно (См) – и мелкоклеточные – С1, С2, С3. Крупноклеточные слои гораздо толще мелкоклеточных и границы между ними легко просматриваются. Границы между мелкоклеточными слоями не видны при использовании общих гистологических методов, в связи с чем их иногда объединяют в общую группу С-парво слоёв (Сп) (рис. 2). Ретинальные входы чередуются в слоях НКТд: слои А, См, С2 получают входы из назальной контралатеральной сетчатки; слои А1, С1 – из темпоральной ипсилатеральной сетчатки; слой C3 не имеет ретинальных входов (Graham, 1977; Guillery et al., 1980). С медиальной стороны к слоям НКТд примыкает другая часть НКТ – МИЯ (Guillery et al., 1980) (рис. 2). МИЯ занимает примерно половину медиальной поверхности НКТд и сконцентрировано на его ростральной части (Sanderson, 1971b). В МИЯ выделяют 3 слоя: слои 1 и 2 примыкают к слоям А и А1, состоят из крупных клеток и получают входы из контралатеральной назальной и ипсилатеральной темпоральной частей сетчаток соответственно; слой 3 имеет нечёткую границу со слоем С1, содержит мелкие клетки и получает входы из контралатеральной темпоральной сетчатки (Guillery et al., 1980).

# 1.2.2 Ретиногеникулятные проекции НКТ

Проекции из сетчатки организованы в НКТд ретинотопически, таким образом в каждом конкретном участке НКТд представлена часть зрительного пространства, а вместе они формируют неразрывное представительство всего поля зрения животного. На медиальном конце НКТд находится



**Рисунок 2.** Общая форма, строение и ориентация в мозге дорзального наружного коленчатого тела (НКТд) и медиального интерламинарного ядра (МИЯ). А, А1, С-магно (См), С-парво (Сп) – слои НКТд; 1,2,3 – слои МИЯ; обозначения в градусах указывают на представительства поля зрения по вертикали (на сагиттальной плоскости) и горизонтали (на фронтальной плоскости); стрелками отмечено направление зрительного потока, через оптический тракт в зрительные ядра и через оптическую радиацию в зрительную кору. Рисунок сделан по (Payne, Peters, 2002; Sanderson, 1971b).

представительство вертикального меридиана поля зрения, латеральнее расположено представительство горизонтали поля зрения (изолинии азимута);

горизонтальный меридиан залегает примерно посередине рострокаудальной протяжённости НКТд. В ростральном и каудальном направлениях от горизонтального меридиана отходят представительства нижней и верхней вертикали поля зрения соответственно (изолинии элевации). Горизонталь поля зрения представлена до 90° в слоях, получающих входы из контралатеральной сетчатки, и до 45° в слоях, получающих входы из ипсилатеральной сетчатки, далее, от 45° до 90°, представлена монокулярная периферия, которая образует, так называемый, «монокулярный полумесяц». По вертикали в НКТд представлено от -60° низа поля зрения на ростральном конце до +60° верха поля зрения на каудальном конце (Sanderson, 1971b) (рис. 2). МИЯ также организовано ретинотопически, но в гораздо более сжатой форме, кроме того, ретинотопическое представительство верха и низа поля зрения в нём представлены неравноценно, с большим перевесом последнего, примерно от -45° - низа и до +23° - верха. Большинство данных указывают на то, что представительство горизонтали поля зрения в МИЯ охватывает диапазон от 0° до 40°, кроме того встречаются единичные клетки, представляющие более далёкие участки поля зрения (Lee et al., 1984). Также показано, что представительство поля зрения в МИЯ совпадает с расположением tapetum *lucidum* (светоотражающего слоя) в сетчатке кошки (Lee et al., 1984). В слоях 1 и 2 вертикальный меридиан поля зрения представлен на латеральной части МИЯ, примыкающей к слоям А и А1. Слой 3 МИЯ содержит представительство «ипсилатерального» поля зрения, из контралатеральной темпоральной части сетчатки (Lee et al., 1984).

Ретинальные волокна проходят через все слои НКТд, формируя, так называемую, проекционную колонку, в которой во всех слоях представлена одна и та же часть поля зрения (Sanderson, 1971а). При этом каждый слой НКТд получает свои типы X, Y и W аксонов ганглиозных клеток сетчатки, которые, как описано ниже, соответствуют типам, залегающих в них клеток. Ретинальные волокна W клеток оканчиваются в Сп слоях, волокна Y клеток оканчиваются в

слоях A, A1 и Cм, волокна X клеток оканчиваются преимущественно в слоях A и A1 (Sur et al., 1987). В МИЯ присутствуют волокна всех трёх типов ганглиозных клеток с преимуществом Y волокон (Humphrey, Murthy, 1999). Отдельные аксоны W и X канала сетчатки обычно оканчивается в одном слое НКТ или МИЯ, тогда как аксоны Y клеток зачастую оканчивается сразу в нескольких частях, например, Y аксон контралатеральной сетчатки даёт коллатерали в слой A, Cм НКТд и слой 1 МИЯ (Bowling, Michael, 1984).

# 1.2.3 Клеточный состав НКТ

В НКТд изначально описано 4 основных морфологических типа клеток (Friedlander et al., 1981; Guillery, 1966):

1) Клетки I типа имеют самые большие размеры (диаметр сомы равен 25-40 мкм), как правило округлую форму сомы, от которой отходят 4-12 главных дендритов. Эти дендриты ориентированы в целом радиально, но у клеток, расположенных в центрах слоёв A и A1 – более перпендикулярно слоям; а у клеток, расположенных ближе к интерламинарному пространству и в интерламинарном пространстве – более параллельно слоям. Дендриты свободно пересекают границы между слоями и имеют небольшое количество коротких отростков (*appendadges*) (рис. 3);

2) Клетки II типа имеют средние размеры сомы (диаметр – 15-30 мкм), от них отходит меньшее количество главных дендритов, которые обычно короче и имеют более витиеватую форму. В целом дендриты ветвятся перпендикулярно границе между слоями. Отличительной особенностью данных клеток являются плотно упакованные короткие отростки, подобные виноградным гроздьям (grape-like), располагающиеся близко к местам ветвления дендритов. На участках дендритов вне этих мест количество коротких отростков невелико, как и у клеток I-го типа. Ещё одной важной отличительной особенностью клеток IIго типа является то, что их дендриты почти никогда не пересекают границы слоя, в котором они залегают (рис. 3).

3) Клетки IV типа имеют средних размеров сому с 5-10 главными дендритами. Дендритное древо этих клеток располагается параллельно границе между слоями, дендриты имеют малое количество коротких отростков (рис. 3). Клетки I-го типа встречаются в слоях A, A1 и Cм; клетки II-го типа – в слоях A и A1; клетки III-го типа – во всех слоях; IV-го типа – в С-слоях НКТд. Клетки I, II и IV типов являются релейными, их аксоны восходят в кору, клетки III типа – могут быть как интернейронами, так и релейными клетками (Friedlander et al., 1981).

Описанные выше I, II и IV морфотипы клеток НКТд можно охарактеризовать по их электрофизиологическим параметрам как X, Y и W клетки (Friedlander et al., 1981). К Ү типу, как правило, относят клетки наибольшего размера, дендриты У клеток относительно прямые и распределены радиально, зачастую пересекают границы между слоями. Также их дендриты имеют мало отростков и практически не имеют уплотнений коротких отростков (grape-like) на своей поверхности. Аксоны Y клеток имеют наибольший диаметр. В целом У клетки имеют ярко выраженный набор черт клеток І-го типа, однако они также могут разделять часть характеристик клеток II-го типа. Х клетки несколько меньше У клеток, их дендриты тоньше, витиеватее, содержат больше отростков. в местах ветвления дендритов Х клеток зачастую образуются специфические плотно упакованные отростки, напоминающие виноградную гроздь (grape-like appendages). Дендриты X клеток не заходят за границы слоя залегания клетки и вытянуты перпендикулярно слоям НКТд. Аксоны Х клеток тоньше, чем у Ү клеток. Морфологические характеристики Х клеток совпадают с клетками II-III-го типов. W клетки имеют аксоны наименьшего диаметра и совпадают с клетками IV типа по всем параметрам: размеру сомы, характеру ветвления дендритов и слоям залегания.

В МИЯ большинство клеток являются крупными клетками с толстыми аксонами и радиально или биполярно ветвящимися дендритами и в целом соответствуют клеткам I типа НКТд (Raczkowski, Sherman, 1985).



**Рисунок 3.** Морфотипы клеток НКТд. Клетки I, II, III и IV типов соответственно. Масштабная линейка – 100 мкм. Изображения из (LeVay, Ferster, 1977; Stanford et al., 1981).

Электрофизиологические данные показывают, что в МИЯ залегают все три типа клеток, но Y клетки встречаются намного чаще остальных (Dreher, Sefton, 1979).

В наиболее широких слоях НКТд, А и А1, Х и Ү клетки имеют особенности распределения. Показано, что доля Ү клеток по отношению к Х клеткам вырастает от представительства центра к представительству периферии (с 34% до 73%, по горизонтали поля зрения) (LeVay, Ferster, 1977). По толщине слоёв клетки НКТд также упорядочены: Ү клетки располагаются в большей мере на границах слоёв, а Х клетки – в их середине (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986). Если дополнительно разделить Х и Ү клетки на ОN и OFF типы (т.е. реагирующие на включение (ON) или выключение (OFF) света (Enroth-Cugell, Robson, 1966), то окажется, что каждая из субпопуляций имеет собственные

особенности распределения (Bowling, Caverhill, 1989). Кроме того клетки НКТд с одной ориентационной предпочтительностью также организованы в кластеры (Shou, Leventhal, 1989).

# 1.2.4 Геникуло-корковые проекции НКТ

Большинство из восходящих геникуло-корковых волокон НКТд и МИЯ следуют в зрительные поля 17, 18, 19. В поле 17 оканчиваются аксоны клеток, расположенных в слоях А и А1, См и Сп слоях, но не МИЯ (Rosenquist et al., 1974). В поле 18 большинство аксонов приходит из слоёв А, А1, См и из МИЯ. В поле 19 оканчиваются аксоны клеток из С-слоёв и МИЯ (Holländer, Vanegas, 1977; Niimi et al., 1981). Кроме того, показана связь Сп слоёв с областями PMLS (MacNeil et al., 1981). Кроме того, показана связь Сп слоёв с областями PMLS (MacNeil et al., 1997), 20a, 21a (Kawano, 1998). С точки зрения проводящих каналов, в поле 17 приходят геникуло-кортикальные волокна, относящиеся ко всем трём основным проводящим каналам (X, Y и W); в поле 18 превалируют входы Y клеток, и также присутствуют входы W клеток (Stone, 1983); в области 19 основным является вход W клеток (Dreher et al., 1980).

Поскольку основной объём афферентации X и Y клеток приходит в первичную зрительную кору и поскольку основной объём исследований посвящён X и Y проводящим каналам, в данном разделе, информация о третьем проводящем канале и экстрастриарных зрительных полях будет опущена.

Первичную зрительную кору геникуло-кортикальные волокна иннервируют следующим образом: 1) Х волокна расположены по всей толщине слоя IV и в слое VI, и как было упомянуто ранее, крайне редко заходят в поле 18; 2) У волокна ветвятся в верхней половине слоя IV (слое IVA), слое VI, а также часто заходят в низ слоя III в обоих полях; 3) W волокна в поле 17 приходят в верхнюю и нижнюю части слоя IV, с заходом в нижнюю часть слоя III и верхнюю часть слоя V соответственно, а также верхнюю половину слоя I; в поле 18 W волокна ветвятся в слое I, а также по всей толщине слоя IV, и в меньшей степени в слое III (Boyd, Matsubara, 1996; Kawano, 1998) (рис. 4). Отмечено, что клетки, аксоны которых ветвятся в слое IVA располагаются на границах А-слоёв, а



**Рисунок 4.** Схема связей наружного коленчатого тела (НКТ) с полями 17 и 18 первичной зрительной коры. I-VI – слои коры; прямоугольники с обозначениями X, Y, W – уровни расположения геникуло-кортикальных проекций клеток соответствующих проводящих каналов; пустой прямоугольник – уровень залегания клеток, дающих начало кортико-геникулятным проекциям (по Payne, Peters, 2002).

клетки, аксоны которых ветвятся в слое IVB, залегают в середине А-слоёв (Bowling, 1989; Humphrey et al., 1985b). Кроме того, геникуло-цкортикальные проекции в слои III, IV и VI распределены по площади коры неравномерно и образуют патчи (Boyd, Matsubara, 1996; LeVay, Gilbert, 1976). В слое III патчи вероятно связаны с областями, характеризующимися высоким уровнем активности фермента цитохромоксидазы, так называемыми, блобами [Murphy, Jones, Sluyters Van, 1995], в слоях IV и VI проекции из слоёв НКТд разделены по

принципу глазодоминантности, которая в слое VI выражена слабее, чем в слое IV (Boyd, Matsubara, 1996; LeVay, Gilbert, 1976).

# 1.2.5 Кортико-геникулятные проекции в НКТ

Обратные кортико-геникулятные аксоны из полей 17 и 18 начинаются от клеток VI слоя коры (Murphy, Sillito, 1996) (рис. 4) и оканчиваются в слоях НКТд и МИЯ. Ветвление кортико-геникулятных аксонов в слоях НКТд может быть поделено на две зоны по отношению к рецептивным полям инициальных клеток: (1) зона плотного ветвления в пределах рецептивного поля, и (2) зона более редкого ветвления, которая распространена за пределы рецептивного поля (Murphy et al., 2000). Из поля 17 аксоны идут преимущественно в слои А и А1, сторону слоя, характеризующегося сходной их ветвление смещено В глазодоминантностью в соотношении 73:27. Аксоны клеток из поля 18 также ветвятся в слоях А и А1 и показывают схожую закономерность, однако смещение ветвления в соответствующем глаздоминантности слою несколько ниже – 65:35. Ветвление аксонов из поля 18 смещено к нижней части слоёв, а из поля 17 – к их верхней части (Murphy et al., 2000). Отличительной особенностью поля 18 является густое ветвление его аксонов в С-слоях и МИЯ (Murphy et al., 2000; Updyke, 1975). Таким образом, проекции из поля 18 ассоциированы с вышеописанными местами залегания У клеток в пределах слоёв НКТд и МИЯ. Интересно также отметить, что в слое См аксоны ветвятся вне зависимости от глазодоминантности клеток, обеспечивающих кортико-геникулятные проекции (Murphy et al., 2000).

Исходя из описания выше, можно заключить, что один и тот же участок поля зрения в пределах проекционной колонки обрабатывается несколько раз клетками с разными функциональными свойствами и паттерном синаптических контактов. Пространственная организация нейронов НКТ, вероятно, важна для выделения различных параметров оптического сигнала на последующем корковом уровне обработки зрительной информации и хорошо согласуется с концепцией параллельных проводящих каналов (Bowling, 1989).

# 1.3 Онтогенез НКТ

Рассмотрим ключевые этапы формирования ганглиозных клеток сетчатки, клеток НКТ и развитие проекций этих нейронов в процессе нормального развития и при его экспериментальной модификации.

# 1.3.1 Пренатальное развитие НКТ

В исследованиях эмбрионального развития первого элемента зрительной системы (сетчатки) показано, что новые ганглиозные клетки появляются в Е21-36 (Walsh et al., 1983). Все элементы сетчатки созревают в направлении от area centralis к периферии (Паникян, 2009; Walsh et al., 1983), при этом различные популяции ганглиозных клеток ( $\alpha(Y)$ ,  $\beta(X)$  и  $\gamma(W)$  клетки) образуются в сетчатке волнообразно со взаимным наложением по времени (Walsh et al., 1983). Ретиногеникулятные волокна из обоих глаз достигают места будущего расположения слоёв А и А1 между Е32 и Е37 (Shatz, 1983). При этом первые аксоны ганглиозных клеток контралатерального глаза достигают НКТ на три дня ипсилатерального Процесс раньше, чем аксоны глаза. расхождения ретиногеникулятных аксонов по глазоспецифичным слоям НКТ протекает с Е47 по Е60, и к моменту рождения (Е65-РО) они почти полностью разделены (Sretavan, Shatz, 1986). Механизмы разделения ретиногеникулятных аксонов по глазоспецифичным слоям НКТд, по всей видимости, включают в себя таргетные химические маркеры, такие как цинк (Land, Shamalla-Hannah, 2001), а также регулируются генерируемыми сетчаткой ретинальными волнами (Ackman et al., 2012). Ретинальные волны – волны синхронной активности ганглиозных клеток сетчатки не зависимые от сенсорной стимуляции – их наблюдают в поздний пренатальный и ранний постнатальный периоды (Meister et al., 1991). Ретинальные волны проходят и в вышележащие структуры: НКТд и кору (Ackman et al., 2012). Волны из левого глаза возникают независимо по времени от волн правого глаза, таким образом релейные клетки в НКТд также получают синхронные входы только от одного из глаз. Глазоспецифичная иннервация и формирование слоёв НКТд вероятно происходят согласно принципу Хебба

(Hebb, 1949): клетки, которые разряжаются вместе, связываются вместе. Синхронная активация обоих глаз нарушает формирование слоёв, тогда как асинхронная стимуляция усиливает процессы сегрегации (Zhang et al., 2011). В этот же период отмечена повышенная возбудимость клеток НКТ, что делает их более восприимчивыми к воздействию ретинальных волн (Lo et al., 2002).

# 1.3.2 Постнатальное развитие НКТ

Перед описанием развития НКТ следует отметить, что кошки рождаются с закрытыми глазами и открывают их на 5-7 постнатальный день. При этом, оптические среды глаза остаются замутнёнными, пронизанными сосудистой сетью; процесс просветления сред глаза длится до 3-4-й постнатальной недели, а взрослых оптических характеристик глаз достигает в 4-5 недель (Bonds, Freeman, 1978; Freeman, Lai, 1978). После этого времени продолжается созревание электрофизиологических свойств ганглиозных клеток сетчатки, в частности, периферии их рецептивных полей (Hamasaki, Flynn, 1977).

<u>Общие особенности развития НКТ.</u> В постнатальный период НКТд существенно увеличивается в объёме с 4 до 27 мм<sup>3</sup> (Elgeti et al., 1976). В течение первых дней рост НКТд незначительный, между второй и третьей неделей происходит рывок роста – его объём утраивается, к 8-й неделе НКТд достигает 85% от взрослых размеров (Elgeti et al., 1976; Kalil, 1978b). Также в постнатальный период зафиксирован разворот НКТд в сагиттальной плоскости от вертикального к практически горизонтальному, а его сигмовидный изгиб становится гораздо более выраженным. Первые миелинизированные волокна обнаружены в НКТд к 16-му дню жизни (Elgeti et al., 1976). Наряду с увеличением объёма НКТд новорождённых животных происходит снижение плотности залегания клеток (Herbin et al., 2000; Hickey, 1980): с 470 тыс. кл/мм<sup>3</sup> у новорождённых животных она быстро сокращается и к началу второго месяца составляет 150 тыс. кл/мм<sup>3</sup>, а у взрослых животных она равна уже 95-130 тыс. кл/мм<sup>3</sup>, при этом сокращение клеточной плотности происходит за счёт нейронов,
тогда как глиальные клетки активно делятся и не изменяют плотность залегания (Elgeti et al., 1976).

<u>Развитие морфологических характеристик клеток НКТ.</u> Сразу после рождения сомы нейронов гомогенны по размеру, далее они быстро увеличиваются и к 7-му дню появляется заметная вариабельность размеров. К концу первого месяца общий размер сомы удваивается, затем рост сомы замедляется, к 8 неделе её размер близок ко взрослым значениям (Kalil, 1978b). При этом клетки НКТд растут неравномерно, например, между 4 и 8 неделями наблюдают двукратное увеличение количества крупных клеток (Kalil, 1978b). Что касается дендритов нейронов НКТ, к первому постнатальному дню зафиксировано их густое ветвление, далее дендритное древо разрастается вместе с увеличением сомы (Coleman, Friedlander, 1992). По характеру дендритного ветвления отнести клетки к X, Y или W типу можно после 3-й недели (Coleman, Friedlander, 1992). При этом по характеру дендритного ветвления проявляется разная динамика развития клеток разных проводящих каналов. К 3-4 постнатальным неделям дендритное ветвление W клеток становится сходно с таковым у взрослых животных (Friedlander, 1982). Дендритное древо X клеток выглядит самым незрелым из всех трёх типов клеток, с меньшим диаметром ветвления и радиальной организацией дендритного древа, в отличие от его ориентации перпендикулярно слоям НКТд у взрослых животных (Friedlander, 1982). Дендритное ветвление У клеток выглядит схожим с радиально ветвящимися дендритами взрослых животных, однако значительно уступает им в занимаемой площади (Coleman, Friedlander, 2002; Friedlander, 1982).

Отдельного внимания заслуживает развитие тонких коротких отростков (филоподий) на поверхности сомы и дендритов клеток НКТд, участвующих в зависимом от активности нервных клеток синаптогенезе (Portera-Cailliau et al., 2003). В первые постнатальные недели дендриты несут большое количество коротких отростков, которые выглядят как множество «волосков» на их поверхности (Mason, 1982; Coleman, Friedlander, 1992). В первую неделю

отмечено большое количество соматических отростков (Coleman, Friedlander, 1992). Количество отростков на дендритах резко увеличивается к концу первой недели, остаётся очень плотным в 2 недели, к 4-6-ти постнатальным неделям отростки частично исчезают на соме и проксимальных участках дендритов, но остаются многочисленны на их дистальных участках. Затем исчезновение отростков и шипиков медленно продолжается. По крайней мере для У клеток показано большое количество отростков на дистальных сегментах дендритов даже на 18-й неделе (Coleman, Friedlander, 2002). Нейроны взрослых животных несут лишь редкие отростки на поверхности своих дендритов, плотно образованиях, залегающие отростки остаются ЛИШЬ В напоминающих виноградную гроздь, о которых шла речь выше. Схожая динамика плотности отростков показана для НКТ хорьков (Sutton et al., 1991). Интересно отметить, что время наиболее плотного залегания отростков совпадает с временем наиболее активного образования синапсов НКТ (1-7 недели) (Cragg, 1975).

Вместе с изменениями дендритного древа клеток НКТд в постнатальный период продолжается созревание входящих ретинальных волокон. Так, к 3-4 постнатальным неделям аксоны  $\beta(X)$  клеток ветвятся шире, а аксоны  $\alpha(Y)$  клеток – уже, чем у взрослых животных (Friedlander et al., 1985; Sherman, 1985). Также интересно отметить, что ветвление  $\alpha(Y)$  клеток к концу первого месяца крайне вариабельно, многие контралатеральные аксоны слабо ветвятся в слое A и имеют относительно зрелое ветвление в слое Cм; а ипсилатеральные аксоны имеют тенденцию ветвиться ближе к нижней части слоя A1 (Friedlander et al., 1985; Raczkowski et al., 1988). Ретиногеникулятные волокна приобретают взрослый характер ветвления к 12-й неделе: аксоны  $\beta(X)$  клеток ветвятся узко и перпендикулярно слоям; а ветвление аксонов  $\alpha(Y)$  клеток становится более широким и плотным, его вариабельность снижается (Sur et al., 1984).

По всей видимости, посредством ремоделирования ретинальных аксонов и геникулятных дендритов происходит уточнение ретиногеникулятных связей, а именно, сокращение числа ретинальных аксонов, контактирующих с одной

клеткой НКТ (Chen, Regehr, 2000), и сегрегация ретиногеникулятных связей (Dubin al., 1986). различных проводящих каналов et Результатом приобретение ремоделирования связей НКТ является его клетками электрофизиологических свойств взрослых животных.

Развитие функциональных свойств клеток НКТ. У животных в возрасте 2х постнатальных дней нейроны не восприимчивы к зрительной стимуляции, и регистрируется лишь спонтанная активность. До 3-й недели ответы нейронов имеют низкую частоту спонтанной и вызванной стимуляцией активности, большую задержку ответа, и периферия их рецептивных полей развита слабо или отсутствует (Adrien, Roffwarg, 1974). Также нейроны могут давать ответ далеко не на каждое предъявление стимула (Friedlander, 1982) и быстро «утомляются» при интенсивной стимуляции (Adrien, Roffwarg, 1974). Около половины клеток на границах слоёв имеют бинокулярный ответ, также многие клетки имеют смешанные входы от X и Y клеток сетчатки (Dubin et al., 1986) и их крайне сложно идентифицировать по их принадлежности к какому-либо проводящему каналу (Daniels et al., 1978). К 3-м постнатальным неделям около одной трети клеток в А-слоях НКТд могут быть идентифицированы как X или Y (Daniels et al., 1978). Как было описано выше, в это же время они могут быть идентифицированы морфологически. В 3-4 недели многие W клетки C-слоёв уже приобретают взрослые параметры ответа (Daniels et al., 1978; Friedlander, 1982). В этот же период времени, рецептивные поля Х клеток постепенно уменьшаются в размерах, развивается тормозная периферия их рецептивных полей; у многих из Х клеток задержка ответа сокращается до взрослых значений. Далее, размер рецептивного поля Х клеток продолжает постепенно уменьшаться, достигая взрослых значений около 12 недели (Ikeda, Tremain, 1978; Mangel et al., 1983). Y клетки отстают в развитии от Х клеток, у них в 4 недели только начинает развиваться тормозная периферия рецептивного поля, они также отстают от Х клеток в сокращении задержки ответа: у У клеток она достигает взрослых значений к 6 неделям [Daniels, Pettigrew, Norman, 1978]. Кроме того, даже к 8-12

неделям У клетки не полностью развивают нелинейную составляющую своего ответа, в то время как линейная составляющая ответов У клеток к этому времени уже достаточно развита (Mangel et al., 1983).

Развитие геникуло-кортикальных проекций НКТ. У новорождённых животных паттерн связей НКТ со зрительными областями коры схож с таковым у взрослых животных: в поле 17 аксоны идут от средних и крупных клеток А-и С-слоёв, с полем 18 связаны самые крупные клетки этих же слоёв, а также клетки МИЯ. Отличием является доля клеток, организующих геникуло-кортикальные связи, так у взрослых животных 80% нейронов образуют связи с областью 17 и 11% - с областью 18 (LeVay, Ferster, 1977; Geisert, 1980), а у новорождённых животных доля этих клеток составляет 65% и 6% соответственно (Henderson, 1982). Кроме того, отмечены сопоставимые с таковыми у взрослых животных связи из С-слоёв и МИЯ в поле 19 (Henderson, 1982). Отличительной особенностью НКТд новорождённых животных является наличие временных связей крупноклеточных слоёв А, А1 и См с областью PMLS (Herbin et al., 2000; Bruce, Stein, 1988). К 11 постнатальному дню количество клеток, организующих такие связи, кардинально сокращается и сохраняются лишь характерные для взрослых животных связи PMLS с Сп-слоями и МИЯ (MacNeil et al., 1997). При этом, значительная часть клеток крупноклеточных слоёв, организующая временные связи с PMLS, имеет коллатерали аксонов в поле 17, которые сохраняются во взрослом состоянии (Bruce, Stein, 1988).

Показано, что геникулятные нейроны, организующие связи НКТ с первичной зрительной корой в течение 1-й недели после рождения, наряду с массивными проекциями в слой IV первичной зрительной коры также организуют значительные проекции в слой I, превосходящие по плотности таковые у взрослых животных (Kato et al., 1984; Laemle et al., 1972), а также – временные массивные проекции в слой V. К 3-й неделе жизни распределение геникуло-кортикальных аксонов по слоям приближается ко взрослому паттерну, с максимальной плотностью входов в слоях IV и VI (LeVay et al., 1978; Sherman,

Spear, 1982). Параллельно происходит сегрегация геникуло-кортикальных аксонов по колонкам глазодоминантности. В 1-ю неделю геникулятные аксоны в коре уже ретинотопически организованы (Kennedy et al., 1994), но наблюдается значительное перекрытие входов от контра- и ипсилатерального глаз (LeVay et al., 1978). Первые признаки глазодоминантных колонок обнаружены к концу 2-й недели. При этом отмечено доминирование контралатеральных входов в кору по занимаемой площади, которое остаётся значительным до 3-х недель (Crair et al., 2001). Взрослый уровень обособленности глазодоминантных колонок достигается к 6 неделям (LeVay et al., 1978).

При рассмотрении более тонкой организации геникуло-кортикальных аксонов показано, что на 3-й неделе геникуло-кортикальные аксоны ветвятся в первичной зрительной коре относительно редко, их ветви широко распределены (Antonini, Stryker, 1993). К 5-й неделе многие ветви аксонов элиминируются, тогда как некоторые из них значительно увеличивают длину и густоту ветвления (Anderson et al., 1992). В это же время послойный паттерн ветвления Y геникуло-кортикальных аксонов в поле 18 уже сформирован. Хотя при этом, в целом, Y аксоны занимают меньшую область, имеют большую плотность синаптических бутонов, которые в свою очередь имеют меньший размер и меньшее число синаптических контактов, чем у взрослых (Friedlander, Martin, 1989). У взрослых геникуло-кортикальные аксоны X клеток формируют в коре одну вытянутую область ветвления, тогда как аксоны Y клеток образуют 3-4 отдельные области ветвления (Friedlander, Martin, 1989). Несмотря на то, что аксонов Y клеток меньше, чем X клеток, в итоге они организуют равное количество синаптических контактов (Freund et al., 1985).

## 1.3.3 Критический период развития зрительной системы

Во время постнатального развития выделяют прекритический и критический периоды. Первый протекает независимо, а второй – зависимо от зрительного опыта животного (Espinosa, Stryker, 2012; Feller, Scanziani, 2005; Hooks, Chen, 2006). Критический период отличается повышенной нейрональной

пластичностью, в НКТд и зрительной коре он начинается примерно с 21 постнатального дня. В этот период времени от характера зрительного окружения зависят такие свойства клеток зрительной коры, как глазодоминантность (Olson, Freeman, 1980), ориентационная (Tanaka et al., 2009) и дирекциональная (Berman, Daw. 1977) чувствительность. Наиболее исследованная пластичность глазодоминантности быстро достигает своего пика в 4-5 недель, после чего постепенно угасает примерно до 4-го месяца (Blakemore, Sluyters Van, 1974; Olson, Freeman, 1980), и значительно снижается к первому году жизни (Daw et al., 1992). Критический наибольшее период привлекает внимание исследователей, поскольку раскрытие механизмов повышенной пластичности теоретически даёт возможность для контроля пластичности взрослых животных, когда возможности пластических изменений значительно снижены.

<u>Постнатальное экспериментальное воздействие.</u> В критический период развития особое значение имеет зрительная среда, от качества которой зависит степень и скорость развития зрительной системы (Sale et al., 2004). Экспериментальные воздействия, охватывающие критический период, такие как монокулярная (Sur et al., 1982) и бинокулярная депривация (Raczkowski et al., 1988) посредством сшивания век, искусственное косоглазие (Garraghty et al., 1989), проявляются в задержке и остановке ветвления ретиногеникулятных аксонов в депривированных слоях НКТд. В итоге, аксоны  $\beta(X)$  клеток ветвятся шире, а аксоны  $\alpha(Y)$  клеток – уже и реже, чем у взрослых животных.

Монокулярная и бинокулярная депривации приводят к уменьшению размера сомы нейронов в депривированных слоях НКТд (Guillery, Stelzner, 1970) и МИЯ (Kratz et al., 1978). При этом, как показано в условиях монокулярной депривации, первоначальный рост клеток депривированных слоёв всё же происходит в первые 4 недели, но медленнее, чем в норме; в период между 4-й и 16-й неделями клетки атрофируются, после чего процесс их развития останавливается (Hickey, 1980). Сокращение размеров сомы затрагивает клетки всех проводящих каналов: максимально Y клетки (Friedlander, Stanford, 1984), в

меньшей степени X клетки (Duffy et al., 2014), и меньше всего W клетки (Murakami, Wilson, 1987). Изменения дендритного древа нейронов НКТд зафиксировано только у Ү клеток (Friedlander et al., 1982). При монокулярной депривации также показано значительное сокращение ветвления аксонов релейных клеток НКТд (Antonini et al., 1998). Кроме того, зрительная депривация оказывает действие на функциональные свойства клеток НКТд и МИЯ. В Амонокулярная депривация приводит к снижению разрешающей слоях способности рецептивных полей X клеток в два раза (Lehmkuhle et al., 1980a), а доля У клеток в общей популяции сокращается примерно в 3 раза (Lehmkuhle et al., 1980a). Между 8 и 12 неделями, когда число У клеток возрастает с 20% до 40-50%, в депривированном слое НКТд их доля падает примерно до 15% (Hoffmann, Sireteanu, 1977; Lehmkuhle et al., 1980a; Sherman, Spear, 1982), такой же эффект монокулярная депривация оказывает на Y клетки МИЯ (Kratz et al., 1978). Однако, в то же время не отмечено влияния монокулярной депривации на Y и W клетки С-слоёв НКТд (Spear et al., 1989). Бинокулярное сшивание век также приводит к снижению доли У клеток в НКТд (Sherman et al., 1972).

Выращивание животных в полной темноте приводит к относительно нормальному развитию ретиногеникулятных аксонов X и Y клеток (Garraghty et al., 1987). Рост самих клеток НКТд, хотя по динамике и не совпадает с нормальным, к 4-му месяцу приводит к такому же размеру сомы клеток, как и в норме (Kalil, 1978a; Kratz et al., 1979). Электрофизиологические свойства X клеток у животных, выращенных в темноте, остаются неизменными, в том числе и разрешающая способность их рецептивных полей (Kratz et al., 1979; Mower et al., 1981b). В то же время, как и в случае бинокулярного и монокулярного сшития век, сокращается количество регистрируемых Y клеток НКТд (Kratz et al., 1979). Примечательно, что при выращивании животных в полной темноте критический период зрительной системы длится дольше, чем в обычных условиях (Cynader, 1983). Более того, даже кратковременное помещение животных в полную темноту (10 дней) способно привести к реактивации пластичности зрительной

системы у молодых животных (Duffy et al., 2016; Lingley et al., 2019). В качестве основного предположения 0 причинах отклонений В развитии при экспериментальном воздействии предлагают соревновательный характер межглазных и X-Y взаимодействий в ходе развития (Garraghty, Sur, 1993). Как можно заметить из приведённых выше фактов, различные виды депривации в наибольшей степени отражаются на У клетках НКТд кошки, по-видимому, У клетки более восприимчивы к изменениям зрительного опыта, чем Х клетки.

Некоторые механизмы критического периода. Начало и окончание критического периода определяется множеством молекулярно-клеточных механизмов (см. Hensch, Quinlan, 2018; Wong-Riley, 2021). Ключевым функциональным проявлением критического периода полагают изменение баланса возбуждающих и тормозных взаимодействий между элементами зрительной системы. Так, на грызунах показано, что во время критического периода у нейронов первичной зрительной коры происходит значительное усиление тормозных постсинаптических токов (ТПСТ) с одновременным ослаблением возбуждающих постсинаптических токов (ВПСТ) (Zhang et al., дисбаланс 2018). Такой торможения В сторону достигается рядом нейрохимических процессов: 1) Отставанием созревания тормозных нейрональных сетей от возбуждающих и постепенным усилением тормозной системы в прекритический и критический периоды (Gao et al., 2011; Hensch, 2005). В частности, происходит замена α3 субъединицы ГАМК<sub>А</sub>-рецептора на «зрелую» α1 субъединицу и постепенное увеличение её экспрессии (Zhang et al., 2018). 2) Временным снижением экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) и его рецептора TrkB во время критического периода (Zhang et al., 2018). BDNF Это важно ввиду того, что усиливает глутаматэргическую нейротрансмиссию и ослабляет ГАМК-эргическую (Wardle, Poo, 2003). 3) экспрессии время Временным снижением во критического периода возбуждающих нейротрансмиттеров и их рецепторов, таких как глутамат и субъединиц рецепторов глутамата: NR1 – субъединицы рецептора N-метил-D-

аспартата (NMDA) и AMPAR1 субъединицы рецептора α-амино-3-гидрокси-5метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) (Zhang et al., 2018).

В результате, снижение экспрессии BDNF/TrkB и возбуждающих медиаторов/рецепторов даёт временное преимущество ГАМК-эргической системе, что в свою очередь облегчает процесс удаления лишних синаптических контактов (Hayama et al., 2013) во время критического периода, формируя взрослый паттерн нейрональных связей (Mataga et al., 2004).

Завершает критический период, по всей видимости, накопление ряда молекулярных факторов, ограничивающих пластичность нейронов в процессе развития. Показано, что уровень пластичности зрительной коры имеет обратную зависимость от уровня экспрессии эндогенного ингибитора никотиновых ацетилхолиновых рецепторов Lynx1 (Sajo et al., 2016). Накопление рецептора главного комплекса гистосовместимости PirB (paired immunoglobulin-like receptor B) также ограничивает пластичность зрительной коры во взрослом состоянии (Bochner et al., 2014). Функции ограничителя пластичности также обнаружены у перинейрональных сетей (ПНС) и промежуточных филаментов нейронов цитоскелета, специфичных \_ нейрофиламентов (HΦ). для Примечательно, что оба могут быть использованы для специфической маркировки У/Магно проводящего канала (см. эту главу и Материалы и методы), ввиду чего они имеют особое значение для данной работы.

<u>Роль протеогликанов перинейрональных сетей в критическом периоде.</u> Физическим барьером морфологической пластичности выступают ПНС, формирующиеся на поверхности нейронов в процессе постнатального развития (Kind et al., 2013). Основные структурные элементы ПНС – хондроитин сульфат протеогликаны (ХСП) – накапливаются в зрительном таламусе и коре постнатально, динамика их накопления коррелирует со снижением нейрональной пластичности (Pizzorusso et al., 2002). Перинейрональные сети (ПНС) могут влиять на течение критического периода следующим образом: 1) участвуют в контроле концентрации внеклеточных ионов на поверхности быстро

разряжающихся ПРВ(+) нейронов, обеспечивая высокую частоту их разрядки (Härtig et al., 1999), которая в свою очередь включена в систему контроля нейрональной пластичности (Reha et al., 2020). 2) Облегчают накопление регулирующих пластичность молекул Otx2 (Beurdeley et al., 2012) и Narp (Gu et al., 2013) на ПРВ(+) клетках (см. выше). 3) Кроме того, ПНС могут стабилизировать синапсы и их мобильность на нейронах, имеющих ПНС (Takesian, Hensch, 2013). В рамках критического периода ПНС являются пластичным элементом, реагирующим на сенсорную депривацию. Количество содержащих ПНС клеток в НКТ и зрительной коре сокращается в ответ на выращивание животных в темноте (Kind et al., 2013), блокировку ретинальных волокон (Yin et al., 2006), искусственное косоглазие (Yin et al., 2006), монокулярную депривацию (Kind et al., 1995). Ферментативное разрушение ХСП у взрослых животных (Carulli et al., 2010), а также отсутствие регулирующих ПНС Nogo-рецепторов (*neurite outgrowth inhibition protein*) (Dickendesher et al., 2012) приводит к реактивации нейрональной пластичности.

Роль белков нейрофиламентов в критическом периоде. Другим ограничителем нейрональной пластичности являются HФ (Hensch, Quinlan, 2018). НФ состоят из лёгких, средних и тяжёлых единиц (лНФ, сНФ, тНФ), а также интернексина в центральной или периферина в периферической нервной системе (Yuan et al., 2017). Каждая из единиц НФ имеет головной, стержневой и хвостовой домены. сНФ и тНФ отличаются особенно длинным хвостовым доменом со множеством лизин-серин-пролиновых аминокислотных повторов, которые служат местом их фосфорилирования (Lee et al., 1988; Yuan et al., 2017). НФ-комплекса Степень фосфорилированности является определяющим фактором его трёхмерной организации, устойчивости к протеазам И подвижности в нейроне: нефосфорилированные НФ менее упорядочены, имеют меньший период жизни и более подвижны в клетке (Boumil et al., 2018; Jia, Li, 2021). НФ присутствуют преимущественно в фосфорилированной форме в аксоне и в нефосфорилированной форме в соме и дендритах нейрона (Kogan et al., 2000; Pant, Veeranna, 1995), также недавно НФ были обнаружены в синапсах (Yuan et al., 2017). Главной и наиболее изученной функцией НФ комплекса считается поддержание диаметра аксона (Hsieh et al., 1994), а также обеспечение высокой скорости проведения по нему нервного импульса (Križ et al., 2000; Sakaguchi et al., 1993). В дендритах и соме предположено выполнение НФ транспортной функции, а также роль в определении дендритной морфологии (Boumil et al., 2015; Zhang et al., 2002), кроме того, эти части нейрона могут служить «хранилищем» для НФ, которые в дальнейшем будут использованы в аксоне (Kogan et al., 2000). В синапсах НФ предпочтительно залегают в постсинапсе и участвуют в регуляции функции глутаматных рецепторов (лНФ), обмене рецепторов на синаптической мембране (cHΦ), развитии долговременной потенциации (тНФ) (Yuan et al., 2017). Показано, что критичными для составления НФ комплекса и поддержания диаметра аксона являются лНФ, сНФ (Perrot, Eyer, 2013). лНФ, сНФ и тНФ накапливаются в клетках гетерохронно: сначала экспрессируются лНФ и сНФ и интернексин, позднее постепенно накапливается тНФ (Kirkcaldie, Dwyer, 2017). По всей видимости, тНФ оказывает небольшое влияние на диаметр аксона (Perrot, Eyer, 2013), дополнительно стабилизирует НФ комплекс и регулирует равномерное распределение НФ между его дистальными и проксимальными участками в процессе роста аксона (Lee, Shea, 2014; Shen et al., 2010). Отметим, что тН $\Phi$ зачастую интенсивно экспрессируют самые крупные нейроны с наибольшей скоростью проведения нервного импульса: α ганглиозные клетки сетчатки (Burnat et al., 2012; Tan et al., 2021); нейроны I типа в НКТд (Bickford et al., 1998); пирамидные нейроны коры, организующие дальние аксональные проекции (Voelker et al., 2004), релейные клетки BX (Fuentes-Santamaria et al., 2008); клетки Пуркинье мозжечка (White, Sillitoe, 2013); мотонейроны спинного мозга (Liu et al., 2009) и крупные клетки спинальных ганглиев (Harper, Lawson, 1985).

В пределах критического периода НФ способны к быстрым изменениям уровня своей экспрессии (увеличению/снижению) в клетках, например при изменении зрительной (Lingley et al., 2019; O'Leary et al., 2012) и слуховой афферентации (Park et al., 2016). Так, в зрительной коре и НКТ зафиксировано снижение экспрессии НФ при монокулярной депривации (лНФ (Duffy, Livingstone, 2005); тНФ: (Duffy et al., 2007; Duffy et al., 2018)) и выращивания в темноте (лH $\Phi$ : (Duffy, Mitchell, 2013); тH $\Phi$ : (Duffy et al., 2016); при этом уровень экспрессии НФ восстанавливается при прерывании депривации (O'Leary et al., 2012). Предположено, экспрессия нейрофиламентов что является ограничивающим фактором пластичности, которая может быть реактивирована снижением их экспрессии (Duffy, Mitchell, 2013; Lingley et al., 2019). Снижение количества НФ в условиях зрительной депривации может быть вызвано их активным разрушением с помощью NMDA зависимой активации протеазы кальпаина, фермента, к которому чувствительны НФ (Kutcher, Duffy, 2007). Изменения уровня экспрессии НФ также выявлено при дегенеративных (Mundinano et al., 2018) и возрастных (Burianová et al., 2015; Hilbig et al., 2002) изменениях нейронов.

<u>Роль наружного коленчатого тела в критическом периоде.</u> Описанные выше механизмы критического периода по большей части относятся к корковому уровню, однако, многие исследования указывают на то, что кора не является единственным регулятором происходящих в это время процессов. Как было описано выше, значительные изменения в ответ на зрительную депривацию происходят на уровне зрительного таламуса, в НКТ. В критический период геникуло-кортикальные аксоны способны к изменению паттерна своего ветвления (Antonini et al., 1998) и плотности синаптических контактов (Coleman et al., 2010), тем самым влияя на физиологические свойства клеток коры (Mower et al., 1981а). В свою очередь, обратные кортико-геникулятные аксоны во время критического периода регулируют процесс развития связей геникулятных клеток с ретиногеникулятными аксонами (Thompson et al., 2016). Таким образом, наблюдают взаимное влияние НКТд и зрительной коры в ходе критического периода. Кроме того, геникуло-кортикальные аксоны в первичной зрительной

коре во время критического периода имеют повышенное число связей с тормозными ПРВ(+) клетками (Erisir, Dreusicke, 2005), которые в свою очередь, регулируют критический период. Вероятно, наличие таких временных связей, а также связи таламических клеток с тормозными клетками I слоя коры, также действие  $\Pi PB(+)$ оказывающими мошное модулирующее на клетки, обеспечивают возможность участия релейных клеток НКТ в системах регуляции критического периода, как это было показано для нейронов слухового таламуса (Takesian et al., 2018). Кроме того, на уровне НКТ показано замещение  $\alpha 2$ субъединиц ГАМК<sub>А</sub>-рецептора на α1 субъединицу после открытия глаз. Посмена ГАМК<sub>А</sub>-рецептора субъединиц видимому, определяет развитие торможения в НКТ, а тормозные сети НКТ в целом оказывают решающее влияние на течение критического периода (Sommeijer et al., 2017). Несмотря на то, что точная роль НКТ в процессах критического периода на данный момент недостаточно изучена, имеющиеся данные говорят о том, что это ядро является важным элементом в обеспечении пластических изменений при протекании критического периода.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Экспериментальная модель

Выбор способа выявления клеток У проводящего канала. Для нашей работы по исследованию развития У проводящего канала мы выбрали антитела SMI-32 (Sternberger, Sternberger, 1983). Субстратом моноклональных антител SMI-32 являются тяжёлые цепи белков нейрофиламентов, эпитопом связывания на белке служит нефосфорилированные домены на хвостовом участке этих белков (Lee et al., 1988; Sternberger, Sternberger, 1983). Близкими по цели являются антитела SMI-312, которые метят фосфорилированные тНФ и антитела N200, которые метят как фосфорилированные, так и нефосфорилированные тНФ. Антитела к протеогликанам перинейрональной сети (Cat-301) не подошли ввиду позднего появления первой иммунопозитивной метки: первые Cat-301(+) клетки в НКТ кошки появляются ко 2-му месяцу после рождения (Sur et al., 1988). Другие возможные антитела, PCP4, во-первых, крайне слабо изучены, во-вторых, не исследованы на кошке (Kawasaki, 2004).

Антитела SMI-32 обладают рядом качеств, которые делают их наиболее подходящими для поставленных в данной работе задач. Во-первых, SMI-32 являются универсальным антителом для выделения элементов Y/Maгно проводящего канала на всех этапах обработки зрительной информации: антитела SMI-32 выявляют *альфа*(Y) клетки на уровне сетчатки хищных (Burnat et al., 2012), грызунов (Lim et al., 2007; Tan et al., 2021) и человека (Straznicky et al., 1992); Y клетки HKT хищных (Bickford et al., 1998; Carden et al., 2000; Duffy et al., 2012), Maгно слои HKT приматов (Bourne, Rosa, 2003; Chaudhuri et al., 1996); а также Магно проводящий канал на уровне зрительной коры (Bourne, Rosa, 2003; Soares et al., 2008). Во-вторых, накопление тНФ в нейронах головного мозга происходит главным образом постнатально (Kirkcaldie, Dwyer, 2017), а гетерохронное появление тНФ в анализируемых структурах, по всей видимости, отражает порядок их созревания, что особенно широко применяется в исследованиях коры головного мозга (Mundinano et al., 2015; Pundir et al., 2012), а также других структур, например, ВХ (Fuentes-Santamaria et al., 2008) и мозжечка (White, Sillitoe, 2013). И наконец, как было описано выше (см. Обзор литературы), уровень экспрессии тНФ в нейронах зрительной коры и НКТ может отражать их пластические изменения. Таким образом, антитела SMI-32 позволяют одновременно решать две задачи: 1) специфично выделять и анализировать развитие популяции Y клеток, начиная с первых дней жизни животных; 2) изучать накопление в нейронах тяжёлых нейрофиламентов – важной составляющей системы нейропластичности и регуляции критического периода развития зрительной системы.

Выбор модельного животного. Модельным объектом в нашей работе являлась кошка. Зрительная система хищных широко используется для изучения развития зрительной системы, поскольку имеет много общих черт со зрительной системой приматов (Mitchell, Duffy, 2014; Shinmyo et al., 2017), в том числе имеют существенную бинокулярную часть поля зрения, вергенцию движения глаз (Stryker, Blakemore, 1972), хорошее пространственное разрешение и стереоскопическое зрение (Ptito et al., 1991). Также, кошки и приматы, включая человека, имеют схожие эффекты монокулярной депривации и косоглазия (Mitchell, Duffy, 2014). Более того, сроки созревания зрительной системы кошек удобны для исследования: промежуток времени, который длится у человека от рождения до 10 лет, у кошек охватывает первые 2-3 месяца жизни (Song et al., 2015). Зрительный опыт хищных, как и у приматов, критически важен для созревания системы распознавания движения (Li et al., 2006; Li et al., 2008), которая чувствительна к изменению зрительного опыта в продолжительный промежуток времени, по крайней мере, до 4 месяца постнатального развития – у кошки (Berman, Daw, 1977; Zapasnik, Burnat, 2013).

<u>Выбор структур для исследования У проводящего канала</u>. В данной работе мы сконцентрировали наше внимание на НКТ, в котором может быть исследовано развитие У клеток как таковых. Как было описано выше, антитела SMI-32 позволяют подробно рассмотреть развитие У проводящего канала на

всём протяжении постнатального развития, что особенно важно для периода раннего развития, когда электрофизиологическая регистрация Y клеток ограничена. Многочисленные данные указывают на то, что передаваемая в НКТ ретинальная информация подвергается в нём значительным модификациям, что позиционирует НКТ как полноценного участника в обработке зрительного сигнала (Litvina, Chen, 2017; Weyand, 2016). У кошки наблюдают высокую пластичность этого ядра, которое наряду с первичной зрительной корой претерпевает значительные перестройки в норме и при экспериментальных манипуляциях. Также есть доказательства участия НКТ в регуляции критического периода развития (см. Обзор литературы). В совокупности изложенные факты указывают на актуальность исследования НКТ.

На следующем этапе обработки информации – в первичной зрительной коре – выделяют зоны входа геникулятных волокон разных проводящих каналов (хищные: (Boyd, Matsubara, 1996); приматы (Lachica, Casagrande, 1992)) и связанные с ними нейрональные популяции. Однако, ввиду высокой степени интеграции поступающей в кору информации (Lee et al., 1977; Tanaka, 1983), составляющие её клетки не описывают как X, Y или W. При этом в целом принято считать, что поле 17 находится под большим влиянием со стороны X клеток, поле 18 – со стороны Y клеток (Ferster, 1990; Vajdal et al., 2004). В соответствии с этим, в анализ также была взята первичная зрительная кора.

<u>Экспериментальные группы</u>. Протоколы экспериментов были одобрены комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН (заключение № 1 от 09.10.2015 г.) и выполнялись в соответствии с требованиями Директивы Совета Европейского Парламента по защите животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (2010/63EU) об использовании животных для экспериментальных исследований.

В работе было использовано 31 животное в возрасте: 0, 4, 10, 14, 21, 28, 34, 62 и 123 дней жизни (0-123Д), взрослые животные в возрасте 1-3 года (Взр.) (рис.

5, таб. 1). Возрастные группы взяты для отражения ключевых этапов развития (рис. 5): 1) Рождение животных: 0Д; 2) Первое время после рождения с закрытыми глазами: 4Д; 3) Период полного открытия глаз: 10Д, 14Д; 4) Начало критического периода: 21Д; 5) Пик критического периода: 28Д, 34Д; 6) Угасание критического периода: 62Д, 123Д; 7) Полное развитие зрительной системы: Взр.

**Таблица 1.** Количество животных в возрастных группах. 0-123 – возраст животных в днях, Взр. – взрослые животные.

Плоскость резки	0	4	10	14	21	28	34	62	123	Взр.
Фронтальн ые срезы	4	4	2	2	2	2	5	2	2	3
Сагитталь ные срезы	4	3	2	3	2	2	2	2	2	3



**Рисунок 5.** Основные стадии развития зрительной системы кошки и экспериментальные группы. 0-123 — возраст возрастных групп в днях; Взр. — взрослые животные; КП — критический период развития зрительной системы; оранжевым показана кривая нарастания и угасания пластичности зрительной системы (по Olson, Freeman, 1980).

# 2.2 Пробоподготовка гистологического материала

<u>Процедура перфузии и резки.</u> Для выполнения процедур по забору экспериментального материала животным вводили летальную дозу наркоза, состоящего из смеси Xylazine (2 мг/кг) и Zoletil100 (20 мг/кг). Для предупреждения образования тромбов, перед проведением процедуры перфузии животным внутримышечно вводили гепарин в концентрации 1 мл/кг. Затем проводили транскардиальную перфузию последовательно: 1) 0,9% раствором NaCl (около 0,2-0,5 л в зависимости от веса животного, длительность введения не более 5 мин); 2) 4% раствором параформальдегида (ПФА) на 0,01 М фосфатном буфере (ФБ, pH=7,4)) (0,5-1,5 л в зависимости от веса животного, длительность введения 10-20 мин).

Мозг извлекали из черепной коробки, при необходимости производили дофиксацию в 4% ПФА в течение 2-4 часов. Далее мозг последовательно выдерживали в 20 и 30 % растворах сахарозы (на 0,01 М ФБ рН=7,4). После опускания на дно сосуда, мозг выдерживали в растворе сахарозы дополнительные сутки. Для достижения требуемой криопротекции объём раствора сахарозы превышал объём мозга примерно в 10 раз.

Срезы толщиной 50 мкм изготавливали на микротоме (Reichert, Германия) с замораживающим столиком ОЛ-30 (Точмедприбор, Россия) и накапливали в 0,01 М ФБ с последующей 4-хкратной отмывкой в этом же растворе. Последняя смена раствора содержала 0,01% азида натрия в качестве консерванта для хранения материала.

Срезы изготавливали в сагиттальной и фронтальной плоскости:

 Для изготовления сагиттальных срезов мозг монтировали на замораживающий столик медиальной поверхностью полушария;

2) Для ориентирования мозга во фронтальной плоскости фронтальные доли срезали параллельно задней эктосильвиевой борозде (*posterior ectosylvian sulcus*).



Рисунок 6. Области анализа НКТд, относительно представленного в нём ретинотопического представительства. Слева проиллюстрирована карта зрительного пространства, синей стрелкой указана проекция представительства вертикального меридиана на сагиттальный срез НКТд, красной стрелкой – проекция представительства горизонтального меридиана на фронтальный срез. Цвета на карте зрительного пространства и срезах НКТд соответствуют друг другу. А, А1, См – слои НКТд; В, С, Н – верхний, средний и нижний подслои А-слоёв.

Для последующего иммуногистохимического выявления отбирали: 1) сагиттальные срезы наружного коленчатого тела, расположенные посередине НКТ, латеро-медиальной протяжённости данный участок соответствует (около 5° по расположению представительства центра поля зрения меридиану). 2) фронтальные срезы, горизонтальному расположенные посередине антеро-постериальной протяжённости НКТ, также В представительстве центра поля зрения (в пределах 5° по вертикальному меридиану) (рис. 6) (Sanderson, 1971b).

<u>Иммуногистохимическая реакция</u>. Использовали методику непрямой

иммуногистохимической реакции на свободноплавающих срезах.

Протокол иммуногистохимической реакции:

1) Химическая демаскировка свободно плавающих срезов 1% раствором NaBH<sub>4</sub> на дистиллированной H<sub>2</sub>O (дH<sub>2</sub>O) (15 мин, комнатная температура (KT));

 2) Подавление эндогенной пероксидазной реакции 0,03% раствором H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> на дH<sub>2</sub>O (30 мин, KT);

3) Преинкубация с 3% нормальной сывороткой козы (Sigma Aldrich, США) на ФБ для подавления неспецифического связывания первичных антител (1 час, КТ);

4) Инкубация в растворе с первичными антителами на ФБ: SMI-32 (Кат. номер 801702, BioLegend, США) в разведении 1:3000 с добавлением 1,5% NGS (60 ч,  $T=+4^{\circ}C$ );

 5) Инкубация со вторичными антителами против мыши, конъюгированными с биотином (Кат. номер ВА-9200, Vector Laboratories, США) в разведении 1:600 с добавлением 1,5% NGS на ФБ (24 ч, T=+4°C);

6) Инкубация с авидин-биотиновым комплексом, коньюгированным с пероксидазой хрена (Кат. номер РК-6100, Vector Laboratories, США) (1% авидина, 1% биотина, 1ч, КТ);

7) Выявление конечного комплекса «антиген-антитело» посредством реакции пероксидазы хрена с перекисью водорода (0,03%) в присутствии никеля и диаминобензидина (ДАБ), с выпадением преципитата в местах прикрепления первичных антител (2-3 мин, КТ). Процедуру проводили под визуальным контролем.

Между всеми этапами проводилась промывка ткани ФБ (4 раза: 1 – 30 сек, 2 – 5 мин, 3 – 5 мин, 4 – 10 мин). На всех стадиях использовали 0,01М фосфатный буфер pH=7.4. Также все инкубации и промывки проводили с щадящим перемешиванием среды при помощи лабораторного шейкера (ПЭ-6500, Экрос, Россия).

По завершении иммуногистохимической реакции срезы промывали дН2О

(5 раз по 2 мин) и монтировали из этой среды на покрытые желатином стёкла. Высушенные препараты обезвоживали в восходящей батарее спиртов: этиловым спиртом 70°, 80°, 96°, 96, изопропиловым спиртом 100°, 100° (по 2 мин каждый), и ксилолом (2 раза, 3-4 мин). Заключение препаратов производили в гистологическую среду BioMount (Bio-Optica, Италия).

# 2.3 Цифровая обработка и анализ гистологического материала

Изображения иммуногистохимических препаратов для последующего анализа получали с помощью микроскопа Olympus CX-31 (Япония) с использованием объектива x10 и камеры Nikon D3400 (Япония). В дальнейшем отдельные фотографии соединяли средствами программы Adobe Photoshop для получения цельного изображения анализируемого ядра.

<u>Методика проведения морфометрических замеров</u>. Для определения структур таламуса использовали атлас мозга кошки (Snider and Niemer, 1961). МИЯ и ПГЯ рассматривали как цельные структуры и анализировали все иммуномеченые клетки в пределах этих ядер. МИЯ имеет слоистую структуру (см. Обзор литературы), однако вариабельность его формы на срезе зачастую не позволяла определить границы отдельных слоёв, а также корректно оценивать его постнатальный рост. Более того, МИЯ довольно компактное ядро. В силу этих причин, а также ввиду особенностей стереометрии (Lee et al., 1984), мы оценивали все слои МИЯ в совокупности, и только на фронтальных срезах.

В свою очередь ПГЯ в обеих плоскостях резки представляет собой тонкую полосу нейронов, подразделение которой на части приводило к значительной вариабельности данных, поэтому это ядро тоже оценивали целиком, за исключением некоторых параметров.

В то же время, в НКТд, как в зоне наибольшего интереса данной работы, был проведён более сложный анализ. Клеточные популяции НКТд анализировали, используя разработанный нами метод деления этого ядра на функциональные области (Михалкин, Меркульева, 2016). На фронтальных и сагиттальных срезах выделяли три иммунопозитивных к SMI-32 слоя (A, A1 и

См), для оценки близости залегания клеток к границам слоёв А и А1 их в свою очередь делили на три подслоя параллельно границе между ними – верхний (ВП), средний (СП) и нижний (НП) (рис. 6). Дополнительное деление слоёв А и А1 применено с целью более точной количественной локализации иммунопозитивных клеток, поскольку в других работах отмечено, что SMI-32(+) клетки залегают в толще слоёв А и А1 неравномерно (Bickford et al., 1998; Gucht Van Der et al., 2001).

Для оценки зависимости характеристик SMI-32(+) клеток от положения в представительстве поля зрения срезы НКТд поделили на следующие участки анализа (рис. 6):

1) <u>На сагиттальных срезах</u> выделяли представительства верха, центра и низа поля зрения. НКТд в сагиттальной плоскости имеет характерную S-образную форму, предварительно фото среза располагали на изображении таким образом, чтобы он был вписан в прямоугольник. Для деления его на три части брали точки перегибов НКТд на срезе: ростральный фрагмент содержал представительство нижней периферии поля зрения от  $-50^{\circ}$  до  $-10^{\circ}$  (НП), центра от  $-10^{\circ}$  до  $+5^{\circ}$  (Ц), верхней периферии поля зрения от  $+5^{\circ}$  до  $+50^{\circ}$  (ВП).

2) <u>На фронтальных срезах</u> выделяли представительство бинокулярного центра (Ц), бинокулярной (БП) и монокулярной (МП) периферии поля зрения. Фото фронтального среза располагали на изображении так, чтобы граница между слоями была параллельна оси Х изображения. Латеральную оконечность слоя А1 брали за границу бинокулярной зоны НКТд, латеральнее её располагается представительство МП, содержащее монокулярный полумесяц от 45° до 90° поля зрения. Бинокулярную зону делили пополам на две части: медиальная часть содержала Ц от 0° до 5°, латеральная – БП от 5° до 45° поля зрения.

Принадлежность клеток к полю зрения (ретинотопической области) определяли следующим образом: на изображении НКТд ставили две реперные точки (Х0 и Х100), относительно которых высчитывали нормированные

координаты клетки на срезе по формуле, представленной ниже. На сагиттальных срезах точки X0 и X100 ставили на ростральном и каудальном перегибах НКТд, на фронтальных срезах – на медиальной и латеральной концах слоя A1. Формула для расчёта нормированной X координаты клетки:

где Хкл. – координаты SMI-32(+) клетки, X0, X100 – реперные точки Таким образом, все отмеченные SMI-32(+)-клетки на срезе имели нормированные X координаты, которые позволяли определять их положение и группировать по областям ретинотопического представительства.

Для анализа клеточных параметров в подслоях и частях поля зрения, близкие по характеру распределения клеток возрастные группы были объединены с учётом этапа развития зрительной системы. Были выделены группы: 0-4 дня, 10-14 дней, 21-34 дня, 62-123 дня, взрослая группа. Кроме того, оценку по ретинотопическим областям проводили только в слоях A и A1, поскольку слой См значительно истончается в представительствах периферии. Такой подход позволил нивелировать вариации данных, связанные с уменьшением анализируемого участка НКТд, а также повысить надёжность наблюдаемых изменений путём увеличения животных в группах сравнения.

<u>Анализируемы параметры SMI-32 иммунопозитивных клеток.</u> Для анализа были взяты следующие параметры SMI-32(+) клеток:

1) Количество клеток. Анализировали только нейроны с различимым по отсутствию метки ядром, что свидетельствовало о прохождении среза посередине клеточной сомы (Kutcher, Duffy, 2007).

2) Плотность залегания клеток. Мозг хищных значительно увеличивается в объёме после рождения, особенно заметные изменения происходят в течение первого месяца (Villablanca et al., 2000), и НКТд не является исключением (Elgeti et al., 1976; Kalil, 1978b; Williams, Jeffery, 2001). Мы оценивали не абсолютное число нейронов, а плотность залегания (кл/мм<sup>2</sup>).

При анализе внутренней структуры НКТд плотность залегания в разных областях интереса нормировали, вычисляя относительную плотность:

$$\rho^{1}/\rho^{2*}100$$
 (2),

где  $\rho^1$  – плотность клеток в области анализа;  $\rho^2$  – плотность клеток всего *НКТ*д.

3) Площадь сомы. Известно, что клетки НКТд активно растут в постнатальный период (Kalil, 1978b), анализ площади сомы позволяет оценить интенсивность роста и зрелость нейронов. Для сравнения площади сомы в разных областях интереса вычисляли её относительные значения:

$$\mathrm{mS}_{\mathrm{COMH}}^{1}/\mathrm{mS}_{\mathrm{COMH}}^{2*}100$$
(3),

где  ${\rm mS_{combi}}^{1-}$  медиана площади сомы в области анализа;  ${\rm mS_{combi}}^{2-}$  медиана площади сомы во всём НКТд.

4) Округлость сомы. Для оценки вытянутости сомы использовали морфометрический параметр «Округлость» (*Roundness*) (FitzGibbon, 2006), который показывает близость формы анализируемого объекта к кругу и рассчитывается по формуле:

$$4 \times \frac{[Area]}{\pi \times [Major \ axis]^2}$$
(4),

где Area – площадь объекта, Major axis – длинная ось объекта.

Круглые объекты имеют значение параметра равное «1», у овальных объектов параметр имеет значения меньше «1».

5) Ориентация сомы. В центральной части сагиттальных И бинокулярной части фронтальных срезов высчитывали угол между длинной осью сомы и границей между слоями (рис. 6). В зависимости от наиболее часто ориентации встречаемой клеток В определённой области интереса, формировалось куполообразное распределение, доступное для статистического анализа в двух системах координат: (1) в слоях А и А1 клетки с ростральным уклоном на сагиттальных срезах и с медиальным уклоном на фронтальных срезах имели значения от -90° до 0°, а клетки с каудальным уклоном



**Рисунок** 7. Схема с координатами положения ориентации сомы относительно межслойной границы A/A1 – для слоёв A и A1 (слева), и A1/См – для слоя См, ПГЯ, МИЯ (справа). R, C, M, L, D, V -ростральное, каудальное, медиальное, латеральное, дорзальное и вентральное направления соответственно.

(сагиттальные срезы) и с латеральным уклоном (фронтальные срезы) – значения от 0° до +90°, где 0° – перпендикуляр к межслойной границе (рис. 7, слева); (2) в слое См, ПГЯ и МИЯ отрицательные значения вплоть до -90° имели клетки с дорсальным уклоном сомы, а +90° - клетки с вентральным уклоном, где 0° – линия, параллельная межслойной границе (рис. 7, справа).

6) **Ориентация иммунопозитивных аксонов.** У кошек в возрасте двух первых постнатальных недель было обнаружено большое количество яркоокрашенных SMI-32(+) аксонов, большая часть которых залегала в слоях A и A1. Поскольку эти аксоны имели определённое направление, возник вопрос о связи между ориентацией этих аксонов и тел клеток, для чего на каждом срезе замеряли ориентацию 50 иммунопозитивных аксонов (по 25 из каждого слоя). Распределение ориентаций аксонов анализировали в диапазоне, применённом для сомы нейронов А-слоёв (см. выше).

## 2.4 Автоматизация измерений

Для решения задачи автоматического распознавания иммунопозитивных клеток, совместно с Adam Piorkowski (AGH University of Science and Technology, Cracow, Польша) и Karolina Nurzynska (Institute of Informatics, Silesian University of Technology, Gliwice, Польша) была разработана специализированная



**Рисунок 8.** Визуализация работы Statistical dominance algorithm (SDA). А – маска с радиусом 3 пикселя, накладываемая на каждый пиксель анализируемого изображения (номер в ячейках – удалённость от анализируемого пикселя); Б – входное изображение (номер в ячейках – условное значение яркости пикселя); В – выходное изображение после SDA (номер в ячейках – новые значения яркости пикселя); Г – результат последующей бинаризации SDA-изображения с порогом в 25 единиц яркости (номер в ячейках – обозначение выбранных (1) и исключённых (0) пикселей).

программа CAS: Cell annotation software (Nurzynska et al., 2017). В её основе – алгоритм «индивидуального контрастирования» каждого пикселя изображения. Последующая бинаризация изображения позволяет точнее определить границы объектов и удалить большие затемнённые области с помощью фильтра по яркости, поскольку их значения яркости меньше значений яркости целевых объектов (рис. 8). После автоматического выделения объектов проводили коррекцию объектов оператором; однако даже с этим этапом программа CAS ускоряет работу примерно в 2,3 раза (Nurzynska et al., 2017).

Антитела SMI-32 метят как сому нейронов, так и проксимальные участки их отростков. Для удаления отростков, не меняя при этом границ сомы, в CAS использовали классический приём «эрозии-дилатации», когда по периметру объекта сначала убирается, а потом добавляется заданное оператором количество пикселей (в нашем случае, 4 пикселя). На завершающем этапе на основе гистологических параметров вручную выделяли области интереса, объекты из которых будут впоследствии внесены в итоговую таблицу.

#### 2.5 Статистическая обработка данных

Измеряемые параметры были накоплены с трёх фронтальных и трёх сагиттальных срезов от каждого животного, количество проанализированных клеток варьировало в зависимости от ядра и возрастной группы (таб. 2). Проверку распределения на нормальность в группах сравнения проводили с Колмогорова-Смирнова. В помощью теста статистическом анализе использовали средние (если распределение клеток по этому параметру было нормальным; например, округлость сомы) или медианные (если распределение клеток по параметру было ненормальным; например, площадь, ориентация сомы) значения параметра по срезу. Для компенсации малого размера выборки, при проведении межгрупповых сравнений применяли критерий Nested ANOVA, в котором учтены количество как животных (N), так и срезов (n) (Aarts et al., 2014). Впоследствии использовали post-hoc тест Tukey. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости p<0,05.

Обработку данных проводили с использованием программ SPSS ver.23 (Microsoft) и Prism ver.8 (GraphPad). Поскольку в результате анализа получены множественные значения F критерия для Nested ANOVA, для простоты восприятия они вынесены в соответствующие таблицы. Уровень сопряжения между параметрами оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

**Таблица 2.** Количество проанализированных SMI-32-иммунопозитивных клеток. 0-123 – возраст животных в днях, Взр. – взрослые животные. НКТд – дорзальное наружное коленчатое тело; ПГЯ – перигеникулятное ядро; МИЯ – медиальное интерламинарное ядро.

Плоскость	Ядро	0	4	10	14	21	28	34	62	123	Взр.
резки											
Фр. срезы	НКТд	926	2055	1542	2473	3370	2541	4277	1822	2014	1515
	МИЯ	116	409	145	802	697	471	867	223	298	317
	ПГЯ	131	166	185	426	580	492	467	138	75	43
Саг. срезы	НКТд	2648	3188	3105	7531	6016	6310	6204	4759	4732	3171
	ПГЯ	189	180	595	1174	1227	1131	827	415	220	112

## 2.6 Подсчёт общей нейрональной популяции зрительного таламуса

SMI-32(+) клетки являются лишь частью общей нейрональной популяции, однако нам также необходимо определить плотности распределения всех нейронов. С этой целью гистологический материал окрашивали по Нисслю толуидином. Поскольку в литературе уже показаны изменения общей нейрональной плотности в первые недели развития (Elgeti et al., 1976), мы включили в анализ только ключевые возрастные группы: 0Д, 14Д, 21Д и Взр.

Метод окраски по Нисслю включал в себя следующие этапы:

 расположение свободноплавающих срезов на покрытые желатином стёкла, с последующим их высушиванием;

2) обезжиривание срезов в 70° этаноле (1 ночь);

3) помещение срезов в  $дH_2O$  (1-2 мин);

4) окрас срезов толуидином (азур 2 (1 г), толуидиновый голубой (1 г), бура (1 г), сахароза (12 г), дистиллированная вода (дН2О, 200 мл)) в течение 10 мин;

5) промывка срезов  $дH_2O(30 c)$ ;

6) помещение срезов в дифференцирующий раствор (96° этанола (100 мл)
+ ледяная уксусная кислота (5-10 капель)) (5-10 с);

7) промывка в 96° этанола (30 с);

 продолжение дифференцировки в новой порции 96°этанола (1-4 мин).
 Процесс дифференцировки контролировали под микроскопом, не допуская высыхания препаратов;

9) обезвоживание в 100° изопропаноле дважды (2-3 мин);

10) просветление в ксилоле дважды (3-4 мин);

11) заключение препаратов в среду BioMount (Bio-Optica, Италия).

Для замеров использовали фотографии трёх участков поля зрения (объектив x40) в пределах каждой из исследованных структур на сагиттальном срезе (слой A, A1, См, ПГЯ). Нейроны определяли согласно признакам, предложенным в работе García-Cabezas с соавт. (2016): светлоокрашенное ядро, наличие окраса цитоплазмы вокруг ядра, яркоокрашенное ядрышко. Подсчёт клеток производился вручную в программе ImageJ.

### 2.7 Анализ SMI-32-мечения в первичной зрительной коре

SMI-32(+) нейроны первичной зрительной коры (поля 17 и 18) анализировали в ключевых возрастных группах: 0-4, 10, 14, 34 дня и взрослые животные. Замеряли по 4-5 срезов на животное. Областями интереса были зоны на медиальной и вентральной поверхностях латеральной извилины (gyrus marginalis), соответствующие залеганию представительства центра (2-15°) и дальней периферии (30-80°) поля зрения в поле 17 (17ц и 17п, соответственно); и дорсальный фрагмент латеральной извилины, расположенный посередине поля 18, соответствующий центру поля зрения (2-25°) (рис. 9А) – по схемам (Tusa et al., 1978) и (Tusa et al., 1979). Представленная схема применима для всех возрастных групп, однако, новорождённые животные обладают слабо выраженной гирификацией коры, в частности, зачастую отсутствует борозда на медиальной поверхности латеральной извилины (sulcus marginalis), в этом случае для замера брали верхнюю треть медиальной поверхности извилины. Иммунопозитивные нейроны анализировали в супрагранулярных (II-III) и инфрагранулярных (V, VI) слоях. Границы слоёв, а также светло окрашенные



**Рисунок 9.** Области анализа и способы замера иммунопозитивной метки в первичной зрительной коре. А – Области анализа на фронтальном срезе коры. Градусами обозначено представительство по горизонтали поля зрения в полях 17 и 18 по (Rosenquist, 1985); красные контуры – зоны замеров. 17ц и 17п – центр и периферия поля 17. Б – Слои и параметры: (1) – фрагмент среза поля 17 зрительной коры; (2) – замеры плотности клеток; (3) – замеры доли иммунопозитивной метки. Слева отмечены слои коры с І-го по VI-й. На изображениях (2) и (3) красным отмечены границы интереса. Чёрные точки на рисунке (2) – SMI-32(+) клетки, взятые в анализ областей клеточной плотности. Чёрные объекты на рисунке (3) – выделение иммунопозитивной метки – вычисляли % который SMI-32(+) метка занимает от площади области анализа.

иммунопозитивные нейроны определяли с помощью контрастирования изображений, что было наиболее актуальным для материала молодых животных. В областях анализа оценивали два параметра SMI-32-мечения с использованием средств программы ImageJ:

1) Плотность залегания SMI-32(+) клеток в определённом слое (кл/мм<sup>2</sup>, рис. 9Б). Для её замера SMI-32(+) клетки вручную отмечали в области интереса.

2) Доля иммунопозитивной метки в области интереса, как процент площади, занятой иммуномеченными телами нейронов и нейропилем (с помощью SDA алгоритма) относительно площади области интереса (выделенной вручную) (рис. 9Б).

Для сравнения областей интереса друг с другом исходные значения преобразовали в относительные процентные единицы путём деления показателя для каждой отдельной области на среднее значение по трём участкам коры (17ц, 17п, 18). Данное преобразование позволило снизить разбросы данных между отдельными срезами и оценить масштабы различий между областями интереса в каждой возрастной группе независимо от возрастной динамики.

### ГЛАВА З. РЕЗУЛЬТАТЫ

#### 3.1 Общий вид иммунопозитивной метки зрительного таламуса

Иммуногистохимическое мечение антителами SMI-32 выявляет сому нейрона и проксимальные участки дендритов. Во всех исследованных структурах SMI-32(+) клетки обладают следующими особенностями:

(1) Сома нейронов варьирует по размеру и форме, которая изменяется от круглой до овальной; мечение сомы происходит не гомогенно: оно отсутствует в ядре клетки; зачастую смещено к одному из полюсов таким образом, что с противоположной стороны вокруг ядра прослеживали лишь тонкий иммунопозитивный ободок – данная особенность была наиболее ярко проявлена у новорождённых животных (рис. 10А).

(2) Мечение дендритов в большинстве случаев не доходит до места их бифуркации, однако окрашивание 2-3 бифуркаций – также не редкое явление. Кроме того, в анализируемых структурах выявлено окрашивание нейропиля и отдельно визуализируемых отростков нейронов, не связанных с сомой на анализируемом изображении. Данный тип мечения присутствует на срезах всех возрастных групп, однако, его интенсивность изменяется в зависимости от структуры и возраста (рис. 10Б).

<u>Иммуногистохимическое мечение в НКТд</u>. Иммунопозитивная метка НКТд во всех возрастных группах локализована в трёх крупноклеточных слоях A, A1 и См (рис. 10Б). Также единичные светлоокрашенные клетки встречали в Сп слоях, при этом у животных в возрасте с 10 по 28 день некоторые клетки в Сп слоях имели довольно яркое иммуномечение. Количественная оценка этим нейронам не дана, в силу их малочисленности. Тем не менее, ранее, при оценке SMI-32(+) мечения взрослых животных иммунопозитивных клеток в Сп слоях описано не было (Bickford et al., 1998; Gucht Van Der et al., 2001).

Нейропиль слоя См окрашен более интенсивно, чем в А-слоях. Иммуномечение нейропиля слоёв А и А1 зависело от возраста животных: с 4-го



**Рисунок 10.** Примеры SMI-32(+) клеток (А) и общего мечения (Б) в дНКТ. 0-123 дня (Д), и взрослые животные (Взр). А, А1, См – слои НКТд; белый пунктир – граница между слоями. Масштабная линейка для Б – 200 мкм.

дня по 21 день были выявлены ориентированные под определённым углом к интерламинарному веществу (на фронтальных срезах – перпендикулярно, на сагиттальных – под острым углом) многочисленные иммунопозитивные отростки (рис. 11А). Наибольшее количество ориентированных отростков локализовалось в слое А, несколько меньше – в слое А1, в слое См они практически не определялись. В других возрастных группах встречались лишь единичные ориентированные отростки. Вероятно, они представляют собой аксоны нейронов НКТд, поскольку схожи с ранее наблюдаемыми аксонами малым количеством бифуркаций и ориентированностью в НКТд (Ferster, Levy, 1978), кроме того, на срезах встречены SMI-32(+) клетки, аксон которых может быть прослежен уже от их сомы (рис. 11Б). Другие возможные источники подобного мечения: дендриты нейронов НКТд (Coleman, Friedlander, 2002), терминали ретиногеникулятных (Sretavan, Shatz, 1987), кортико-геникулятных (Murphy et al., 2000) аксонов или аксонов ПГЯ (Uhlrich et al., 1991) – все они характеризуются интенсивным ветвлением во всех направлениях, что не отвечало наблюдаемой картине SMI-32(+) мечения. Однако, следует иметь ввиду, что иммунопозитивная метка могла показать входящие коллатерали аксонов только частично, не выявляя тонкие отростки, которые ветвятся внутри НКТд. Что касается причины временного характера SMI-32(+) метки в аксонах: известно, что миелинизация волокон НКТд начинается с третьей недели (Elgeti et al., 1976); при этом миелинизированные участки аксона содержат больше фосфорилированных НФ, чем нефосфорилированных (Sánchez et al., 2000). Вместе эти факты указывают на то, что исчезновение специфической аксональной SMI-32(+) метки может происходить ввиду перехода т-НФ в их фосфорилированную форму (Boumil et al., 2018), отражая развитие аксонов релейных нейронов НКТд.

С возрастом происходит значительное изменение стереометрии ядра НКТд: оно поворачивается в сагиттальной плоскости, и центральная часть ядра из практически вертикального положения приходит к горизонтальному, что



**Рисунок 11.** Аксональное SMI-32 мечение А-слоёв НКТд. А – Примеры SMI-32(+) мечения ориентированных отростков в А-слоях возрастных групп 4, 10 и 14 дней; Б – примеры аксонов, путь которых может быть прослежен от сомы SMI-32(+) клеток. Масштабная линейка для рисунка А – 100 мкм, для рисунка Б – 50 мкм.

согласуется с литературными данными, согласно которым разворот НКТд во время постнатального развития составляет около 66 градусов в постеровентральном направлении (Elgeti et al., 1976). Также, НКТд на сагиттальных срезах новорождённых животных имеет слегка изогнутую Sобразную форму, при последующем развитии S-образный изгиб заметно усиливается. Во фронтальной плоскости кардинальных изменений формы и ориентации ядра отмечено не было.

<u>Иммуногистохимическое мечение в МИЯ</u>. МИЯ примыкает к НКТд с медиальной стороны и доступно для анализа только на фронтальных срезах, его форма на срезе была наиболее вариабельной (рис. 12). В МИЯ наблюдают сильную иммунопозитивную реакцию с большим количеством клеток во всём объеме ядра. В большинстве случаев чёткая граница между слоями МИЯ не



**Рисунок 12.** SMI-32-мечение медиального интерламинрного ядра (МИЯ) на фронтальных срезах таламуса. 0-34Д, Взр – Возрастные группы; А, А1, См – слои НКТд, ПГЯ – перигеникулятное ядро, МИЯ - медиальное интерламинарное ядро; калибр. маркер – 250 мкм.

прослеживается, характер окраски клеток и нейропиля в разных слоях МИЯ не отличается. В целом, МИЯ характеризуется более тёмным, по сравнению с НКТд, окрасом нейропиля, который не проявляет выраженной возрастной динамики. Визуализируемые нейрональные отростки не показывают общего приоритета ориентации.

<u>Иммуногистохимическое мечение в ПГЯ</u>. Неожиданно для нас во многих возрастных группах были обнаружены SMI-32(+) клетки в прилегающем с дорсальной стороны к НКТд перигеникулятном ядре (ПГЯ). При этом в предшествующих исследованиях на взрослых животных это ядро было отмечено как SMI-32-негативное (Bickford et al., 1998; Gucht Van Der et al., 2001). ПГЯ является обособленной частью таламического ретикулярного ядра (ТРЯ) у хищных осуществляя возвратное торможение А-слоёв НКТд (Hirsch et al., 2015). Во всех возрастных группах форма ПГЯ неоднородна: на сагиттальных срезах


**Рисунок 13.** Особенности SMI-32(+) мечения перигеникулятного ядра (ПГЯ). А – границы ПГЯ на сагиттальном (слева) и фронтальном (справа) срезах. Стрелками указаны места истончения ПГЯ; Б – возрастная динамика SMI-32(+) мечения в ПГЯ. Чёрный пуктир – граница между ПГЯ и НКТд. 0-123Д, Взр – возрастные группы. НКТд – дорсальное наружное коленчатое тело; МИЯ – медиальное интерламинарное ядро. Масштабная линейка – 1 мм (А), 100 мкм (Б).

ядро сильно истончено над ростральным концом НКТд (представительством дальней периферии низа поля зрения), а на фронтальных – над латеральной оконечностью НКТд (представительством монокулярной периферии) (рис. 13А).

С возрастом происходит истончение ПГЯ, а также более чёткое отделение ядра бесклеточной зоной от вышележащего ТРЯ, как и было показано ранее (Fitzgibbon, 2002). В ПГЯ, на основе плотности полученной иммунопозитивной метки, можно выделить две подзоны: 1) прилегающая к А-слою НКТ полоса с максимально высокой плотностью иммунопозитивных клеток и 2) располагающаяся дорсальнее полоса с низкой плотностью клеток. В данной работе SMI-32-иммуномечение оценивали в первой подзоне, как более стабильной в различных возрастных группах.

Уровень иммуномечения ПГЯ зависит от возраста: у животных со 14-го по 34 день развития клетки и нейропиль наиболее ярко окрашены; ядро в целом заметно темнее, чем окружающая ткань; у животных иных возрастов интенсивность окрашивания нейропиля заметно ниже, отчего ПГЯ не выглядит темнее окружающей ткани (рис. 13Б). В ПГЯ отмечены отдельные иммунопозитивные отростки, не имеющие чёткой направленности.

### 3.2. Морфометрические параметры SMI-32(+) клеток зрительного таламуса

### 3.2.1 Округлость SMI-32(+) клеток

#### Общая динамика округлости сомы НКТд, МИЯ и ПГЯ

Распределение клеток по параметру округлости сомы близко к нормальному, средняя округлость сомы составляет  $0,67\pm0,14$  для фронтальных и  $0,68\pm0,13$  для сагиттальных срезов, т.е. анализируемые нейроны в целом имеют овальную сому. При этом величина округлости сомы определяется исследуемой структурой: в целом нейроны НКТд более округлые, чем нейроны ПГЯ и МИЯ (0,63-0,73 vs 0,54-0,68 и 0,58-0,67) (рис.14, таб. 3).

<u>Округлость сомы SMI-32(+) клеток НКТ</u>. На фронтальных срезах в слоях A, A1 и Cм выявлены возрастные отличия в округлости сомы ( $F_{(9,17)}=11,4$ p<0,0001;  $F_{(9,17)}=8,82$  p<0,0001;  $F_{(9,17)}=2,425$  p>0,05, соответственно). В слое A снижение, относительно P0, показано в группах 34Д (0Д(0,71) vs 34Д(0,66), p<0,05), 64Д (0Д vs 62Д(0,63), p<0,001) и 123Д (0Д vs 123Д(0,66), p<0,05).

74



**Рисунок 14.** Возрастная динамика округлости SMI-32(+) клеток НКТд, ПГЯ и МИЯ. А – округлость клеток на фронтальных срезах. **Б** – округлость клеток на сагиттальных срезах. Светло-серый – НКТд; тёмно-серый – ПГЯ; чёрный – МИЯ. 0-123Д, Взр. – возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\*\* – p < 0,0001, post-hoc Tukey mecm.

В слое А1 такое же явление отмечено в группах 28Д (0Д(0,71) *vs* 28Д(0,66), p<0,05), 34Д (0Д *vs* 34Д (0,67), p<0,05) и 62Д (0Д *vs* 62Д(0,66), p<0,05), у взрослых животных отличие от новорождённых также перестаёт быть достоверным (0Д *vs* Взр., p>0,05). На сагиттальных срезах, несмотря на достоверность различий в общей выборке, в попарных сравнениях достоверные различия отсутствуют ( $F_{(9,10)}=1,607$  p>0,05;  $F_{(9,10)}=2,185$  p>0,05;  $F_{(9,10)}=3,142$  p<0,05).

**Таблица 3.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении ядер **НКТд, МИЯ и ПГЯ** по округлости SMI-32(+) клеток на фронтальных (Фр) и сагиттальных (Саг) срезах разных возрастных групп (0-123 – дни, Взр – взрослые животные).

	Возрастная группа					
	0Д	4Д	10Д	14Д	21Д	
Фn	$F_{(2,9)}=2,535$	$F_{(2,9)}=12,22$	$F_{(2,15)}=6,814$	$F_{(2,3)}=10,33$	$F_{(2,3)}=2,68$	
Փի	p>0,05	p>0,05	p<0,01	p<0,05	p>0,05	
Саг	$F_{(1,1)}=12,32$	$F_{(1,2)}=1,231$	$F_{(1,2)}=33,06$	$F_{(1,2)}=3,479$	$F_{(1,2)}=0,36$	
Cai	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	98 p>0,05	
	28Д	34Д	62Д	123Д	Взр	
Фn	$F_{(2,3)}=7,181$	F <sub>(2,12)</sub> =5,888	$F_{(2,3)}=15,12$	F <sub>(2,3)</sub> =9,609	F <sub>(2,14)</sub> =3,6	
ФЬ	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	85 p>0,05	
Саг	$F_{(1,2)}=2,312$	F <sub>(1,2)</sub> =0,4064	$F_{(1,2)}=0,3103$	$F_{(1,10)}=0,569$	$F_{(1,2)}=1,95$	
Cai	p>0,05	p>0,05	p>0,05	0 p>0,05	6 p>0,05	

Сравнение округлости на фронтальных и сагиттальных срезах показало, что в А-слоях на фронтальных срезах клетки более округлые в первую неделю развития (слой А (0Д): Фр (0,71) vs Car (0,66), p<0,05; слой А1 (0Д): Фр (0,71) vs Car (0,66), p<0,001). В слое См клетки более круглые на фронтальных срезах, чем на сагиттальных во всех возрастных группах, в среднем разница между ними составляет 0,04. Разница значима в возрастных группах 0Д, 14Д, 62Д. Данное явление представляется существенным в силу стабильности своего проявления.

<u>Округлость сомы SMI-32(+) клеток в ретинотопических зонах.</u> В анализ взяты наиболее многоклеточные и широкие слои: А и А1. На фронтальных срезах в представительстве центра поля зрения клетки более округлые, практически во всех возрастных группах. Отличия достоверны для следующих групп: 0-4Д, 10-14Д, 21-34Д и 62-123Д в слое А и в 10-14Д, 21-34Д в слое А1 (рис. 15А, таб. 4). На сагиттальных срезах в слое А1 выражен восходящий рострокаудальный градиент, когда клетки в представительстве нижней части поля зрения более вытянуты, чем в представительстве верней части поля зрения, а



**Рисунок 15**. Возрастная динамика округлости сомы SMI-32 иммунопозитивных клеток в частях поля зрения слоёв A и A1 HKTд. A - округлость сомы на фронтальных срезах в представительствах центра (чёрный), бинокулярной периферии (тёмно-серый), монокулярной периферии (светло-серый). **Б** - округлость сомы на сагиттальных срезах в представительствах центра (чёрный), верхней периферии (тёмно-серый), нежней периферии (светло-серый). У.е. – условные единицы; 0-123Д, Взр – возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; \*\*\*\* - p<0,0001, post-hoc Tukey тест. В левом нижнем углу показаны части поля зрения, представленные на графиках (цвета соответствуют обозначениям на графиках).

**Таблица 4.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении ретинотопических зон НКТд по округлости SMI-32(+) клеток на фронтальных (Фр) и сагиттальных (Саг) срезах возрастных групп (0-123 – дни, Взр – взрослые животные); A, A1 – слои A и A1 соответственно.

		Возрастная группа				
		0-4Д	10-14Д	21-35Д	62-123Д	Взр.
	٨	F <sub>(2,21)</sub> =4,28	$F_{(2,9)}=10,06$	$F_{(2,24)}=21,31$	$F_{(2,9)}=11,72$	$F_{(2,3)}=1,277$
Фn	Α	p<0,05	p<0,01	p<0,0001	p<0,01	p>0,05
Фþ	A 1	$F_{(1,14)}=1,394$	$F_{(1,6)}=3,222$	$F_{(1,16)}=17,16$	$F_{(1,6)}=1,547$	F <sub>(1,4)</sub> =4,643
	AI	p>0,05	p<0,05	p<0,001	p>0,05	p>0,05
		0-4Д	10-14Д	21-35Д	62-123Д	Взр.
	٨	$F_{(2,18)}=1,033$	$F_{(2,33)}=11,91$	F <sub>(2,15)</sub> =0,29	$F_{(2,9)}=5,394$	$F_{(2,15)}=3,972$
Саг	Α	p>0,05	p<0,001	p>0,05	p<0,05	B3p. $F_{(2,3)}=1,277$ $p>0,05$ $F_{(1,4)}=4,643$ $p>0,05$ B3p. $F_{(2,15)}=3,972$ $p<0,05$ $F_{(2,3)}=26,666$ $p<0,05$
	A 1	$F_{(2,9)}=8,138$	F <sub>(2,33)</sub> =39,48	$F_{(2,15)}=5,278$	$F_{(2,9)}=11,82$	$F_{(2,3)}=26,66$
	AI	p<0,01	p<0,0001	p<0,05	p<0,01	p<0,05

представительство центра занимает промежуточные значения во всех возрастных группах. В слое А эта закономерность выражена слабо, хотя значения округлости всё же максимальны в представительстве верхней части поля зрения и достоверно отличаются от нижней части поля зрения в 10-14Д и 62-123Д (рис. 15Б).

<u>Округлость сомы SMI-32(+)</u> клеток МИЯ. Клетки МИЯ с возрастом становятся более вытянутыми ( $F_{(9,18)}=2,717, p<0,05$ ): у новорождённых животных округлость равна 0,64±0,04 у.е., а у взрослых – 0,58±0,01 у.е.

<u>Округлость сомы SMI-32(+)</u> клеток ПГЯ. Клетки ПГЯ имеют более вытянутую сому, чем клетки НКТд (рис. 14). Какого-либо выраженного возрастного тренда округлости сомы на фронтальных ( $F_{(9,17)}=0,9215$ , p>0,05) или сагиттальных срезах ( $F_{(9,12)}=1,254$ , p>0,05) показано не было. Сравнение показателей округлости фронтальных и сагиттальных срезов выявило достоверно более округлую сому на сагиттальных срезах в группах 34Д и 62Д, однако разница в этих возрастных группах составляет лишь 0,06 у.е., что не представляется существенным.

### 3.2.2 Ориентация сомы SMI-32(+) клеток

<u>Ориентация сомы SMI-32(+) клеток НКТд.</u>

Ориентация сомы SMI-32(+) клеток и SMI-32(+) аксонов слоёв А и А1

а) На сагиттальных срезах возрастные изменения ориентации сомы SMI-32(+) клеток достоверны (слой А:  $F_{(9,15)}$ =4,806, p<0,01; слой А1:  $F_{(9,15)}$ =9,155, p<0,0001). Во всех возрастных группах показан ростральный уклон сомы: в 0Д угол наклона равен -22° (слой А) и -21°(слой А1), ростральный уклон постепенно усиливается и у взрослых животных угол наклона равен -45°(слой А: 0Д *vs* Взр., p<0,05) и -47°(слой А1: 0Д *vs* Взросл, p<0,01). Общий поворот сомы – 23° и –26° в слоях А и А1 соответственно (рис. 16А).

б) На фронтальных срезах зафиксированы достоверные возрастные изменения сомы SMI-32(+) клеток в слое А ( $F_{(9,18)}$ =4,066, p<0,01), однако, попарные сравнения в этом слое не показали достоверности; в слое А1 достоверные изменения отсутствуют ( $F_{(9,18)}$ =0,7371, p>0,05). В целом сома ориентирована перпендикулярно межслойной границе с медиальным уклоном, варьирующим вне зависимости от возраста животного, в пределах: от -25° до -2° (рис. 16Б).

в) Ориентация сомы и аксонов слоёв A и A1 HKT∂. В А-слоях НКТд выявлены SMI-32(+) аксоны, наиболее многочисленные в возрасте 0-14 дней; для этих возрастных групп анализировали угол наклона аксонов. Между величинами этих углов и углами наклона сомы SMI-32(+) клеток существует позитивная корреляция, как для фронтальных (r=0,984, p<0,0001; n=32 *среза*), так и для сагиттальных срезов (r=0,980, p<0,0001; n=36 *срезов*) (рис.16В). На основе этих данных можно сделать вывод, что ориентация аксонов и сомы SMI-32(+) нейронов отражают одни и те же структурные особенности НКТд.

*Ориентация сомы SMI-32(+) клеток слоя См* 

а) на сагиттальных срезах сома клеток имеет небольшой, но стабильный



**Рисунок 16.** Динамика ориентации сомы и аксонов SMI-32(+) клеток в слоях A и A1 *HKT*д. **A**, **Б** – Ориентация сомы на сагиттальных (**A**) и фронтальных (**Б**) срезах. 0-123Д, Взр – возрастные группы; пунктир – линия тренда; средние значения  $\pm$ ст.откл., \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; post-hoc Tukey mecm; **B** – Ориентация сомы (ось ординат) и аксонов (ось абсцисс) на фронтальных (слева) и сагиттальных (справа) срезах *HKT*д. Указаны медианные значения срезов животных возрастом 0-14 дней, пунктир – линия тренда.



**Рисунок 17.** Динамика ориентации сомы SMI-32 иммунопозитивных (+) клеток в слое См НКТд. А – графики ориентация сомы на сагиттальных (слева) и фронтальных (справа) срезах. 0-123Д, Взр – возрастные группы; пунктир – линия тренда; средние значения ± ст.откл. Б – гистограммы распределения ориентации сомы SMI-32(+) клеток на сагиттальных (Сагит.) и фронтальных (Фронт.) срезах для возраство 0-123 дня (Д) и взрослых (Взр).

дорсальный уклон, медианные значения в разных возрастных группах варьируют от -22° до -3°, возрастного тренда прослежено не было (F<sub>(9,15)</sub>=1,001, p>0,05) (рис. 17А). Показан пик ориентации сомы в большинстве возрастных групп, с возрастом он становится более выраженным (рис. 17Б).

б) на фронтальных срезах средние значения ориентации сомы SMI-32(+) клеток варьируют от -22° до 12° (рис. 17А). Возрастного тренда ориентации сомы не выявлено ( $F_{(9,18)}=1,343$ , p>0,05). Доминирование какой-либо ориентации выражено только у новорождённых животных (рис. 17Б).



**Рисунок 18**. Ориентация сомы SMI-32(+) клеток в МИЯ. А – гистограммы распределения на фронтальных срезах для возрастных групп (0-123 дней (Д) и взрослых (Взр)). Б – пример SMI-32(+) мечения МИЯ от животного возрастом 34Д. Чёрная линия – граница МИЯ на срезе; белые линии – изолинии ретинотопического представительства (Sanderson, 1971b); ГМ – горизонтальный меридиан.

<u>Ориентация сомы SMI-32(+) клеток МИЯ</u>. В МИЯ использовали ту же шкалу, что и для слоя См и ПГЯ, однако ввиду вариабельности положения на срезе оценивали только степень организованности залегающих в этом ядре клеток. На рисунке 18А видно, что SMI-32(+) клетки МИЯ предпочитают определённую ориентацию. Примечательно, что сома SMI-32(+) клеток ориентирована вдоль длинной оси МИЯ, совпадая с направлением изолиний элевации ретинотопического представительства (Sanderson, 1971b) (рис. 18Б).

### Ориентация сомы клеток ПГЯ

а) *на сагиттальных срезах* сома клеток ПГЯ, так же, как и в слое См, сома ориентирована преимущественно параллельно слоям НКТд, с небольшим дорсальным уклоном (рис. 19). Выявлена возрастная динамика ориентации сомы SMI-32(+) клеток (F<sub>(9,13)</sub>=4,797, p<0,01): у новорождённых животных угол к



**Рисунок 19.** Динамика ориентации сомы SMI-32(+) клеток в ПГЯ на сагиттальных (слева) и фронтальных (справа) срезах. 0-123Д, Взр — возрастные группы; пунктир — линия тренда; средние значения  $\pm$  ст.откл. \* – p<0,05; post-hoc Tukey тест.

межслойной границе составляет -39°, впоследствии он постепенно уменьшается, достигая у взрослых животных значения -17°. Попарные сравнения показывают разницу между группами 0Д и 123Д (-10°) (р<0,05) (рис. 19 слева). Таким образом, сома с возрастом разворачивается на 22° и у взрослых животных почти параллельна межслойной границе.

б) *на фронтальных срезах* сома SMI-32(+) клеток, как и на сагиттальных срезах, имеет небольшой дорсальный уклон варьируя от  $-12^{\circ}$  до  $-24^{\circ}$  (рис. 19 справа), возрастная динамика параметра не обнаружена (F<sub>(9,16)</sub>=0,4015, p>0,05).

### 3.2.3 Площадь сомы SMI-32(+) клеток

### <u>Площадь сомы SMI-32(+) клеток НКТд</u>

Общая динамика площади сомы SMI-32(+) клеток в НКТд. Зафиксированы возрастные изменения площади сомы SMI-32(+) клеток НКТд (Фр:  $F_{(9,16)}=22,58$ , p<0,0001; Саг:  $F_{(9,16)}=13,66$ , p<0,001). Наблюдают быстрый прирост в обеих плоскостях в 0-14 дней, когда размер сомы увеличивается в 1,9 раза: с 131±23 мкм<sup>2</sup> до 250±16 мкм<sup>2</sup> –на фронтальных (Фр: 0Д vs 14Д, p<0,001) и с 157±11 мкм<sup>2</sup> до 296±31 мкм<sup>2</sup> – на сагиттальных срезах (Фр: 0Д vs 14Д, p<0,05). После рост площади сомы замедляется и более выражен на сагиттальных срезах. Площадь сомы максимальна у взрослых животных (319±15 мкм<sup>2</sup>) – на фронтальных



**Рисунок 20.** Возрастная динамика площади сомы SMI-32(+) клеток НКТд. Чёрный, серый — фронтальные и сагиттальные срезы; 0-123Д, Взр — возрастные группы; ср. знач.  $\pm$  ст.откл., \* — p<0,05; \*\* — p<0,01; \*\*\*\* — p<0,0001, post-hoc Tukey mecm.

срезах, что в 2,4 раза больше значений новорожденных (Фр: 0Д *vs* Взр, p<0,0001), и 448±42 мкм<sup>2</sup> – на сагиттальных срезах, что в 2,8 раза больше, чем у новорождённых (Саг: 0Д *vs* Взр, p<0,001) (рис. 20). На сагиттальных срезах площадь сомы больше таковой на фронтальных срезах во всех возрастных группах, разница минимальна в первую неделю (0-4Д: 20-26 мкм<sup>2</sup>), увеличивается к 28 дням до 100 мкм<sup>2</sup>, а у взрослых животных равна 130 мкм<sup>2</sup>, статистически значимые различия зафиксированы в группах 34Д (Фр *vs* Саг, p<0,05), 62Д (Фр *vs* Саг, p<0,05), Взр (Фр *vs* Саг, p<0,05).

Площадь сомы SMI-32(+) клеток в слоях НКТд. В большинстве возрастных групп, за исключением 10Д (Фр), 21Д (Фр, Саг), и 28Д (Фр) площадь клеточной сомы максимальна в слое См и минимальна в слое А. В 0Д клетки слоя См больше клеток в слое А на 2% (Фр) и 11% (Саг, р < 0,05); в 4Д эта разница составляет 11% (Фр, р < 0,05) и 13% (Саг, р < 0,001), в 10Д – 3% (Фр) и 9% (Саг, р < 0,05), в 14Д – 8% (Фр) и 11% (Саг), в 21Д наоборот, клетки в слое А немного больше, чем в слое См – на 2% (Фр) и 3% (Саг, р < 0,01); в 34Д разница составляет 7% (Фр, р < 0,05) и 8% (Саг, р < 0,001); в 62Д вырастает до 23% (Фр, р < 0,05) и 14% (Саг, р < 0,001); в 123Д – 10% (Фр, р < 0,001) и 9% (Саг, р < 0,05); и у



**Рисунок 21.** Возрастная динамика относительной площади сомы SMI-32(+) клеток слоёв A, A1 и CM НКТд на фронтальных (A) и сагиттальных (Б) срезах. У.е. – условные единицы; 0-123Д, Взр – возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; post-hoc Tukey mecm.

взрослых – 22% (Фр, р < 0,05) и 18% (Саг, р < 0,001) (рис. 21, таб. 5). Таким образом детектирован восходящий дорзовентральный градиент площади сомы SMI-32(+) нейронов.

Площадь сомы SMI-32(+) клеток в подслоях НКТд. Значения площади сомы SMI-32(+) клеток значимо отличаются друг от друга во многих группах сравнения (таб. 6). Первоначальная разница в крайних точках градиента: в верхнем подслое слоя A и слое Cм, равна 9% (Фр) и 16% (Car, p < 0,05) у группе P0, в 14Д уменьшается до 6% (Фр) и 13% (Car, p < 0,05), минимальна в 21-34Д: 5% (Фр) и 8% (Car, p < 0,05), в 62-123Д увеличивается: до 16% (Фр, p < 0,01) и 11% (Car, p < 0,001), достигая максимума у взрослых: 23% (Фр, p < 0,05) и 21% (Car, p < 0,01). Таким образом, восходящий дорзовентральный градиент площади сомы подтверждён на уровне подслоёв. Восходящий градиент выражен в обеих

**Таблица 5.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении слоёв НКТд по относительным значениям площади сомы SMI-32(+) клеток на фронтальных (Фр) и сагиттальных (Саг) срезах разных возрастных групп (0-123 – дни, Взр – взрослые животные).

	Возрастная группа					
	0Д	4Д	10Д	14Д	21Д	
Фn	F <sub>(2,18)</sub> =0,3293	$F_{(2,9)}=4,719$	$F_{(2,3)}=0,4687$	$F_{(2,3)}=0,5348$	$F_{(2,3)}=0,2094$	
Φh	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
Саг	F <sub>(2,9)</sub> =4,473	$F_{(2,6)}=30,18$	$F_{(2,3)}=17,64$	$F_{(2,6)}=1,228$	$F_{(2,3)}=0,1536$	
	p<0,05	p<0,001	p<0,05	p>0,05	p>0,05	
	28Д	34Д	62Д	123Д	Взр	
Фn	$F_{(2,3)}=2,744$	F <sub>(2,12)</sub> =4,481	$F_{(2,3)}=17,89$	$F_{(2,14)}=12,18$	$F_{(2,6)}=5,561$	
Ψh	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p<0,05	
Car	F <sub>(2,3)</sub> =45,96	$F_{(2,15)}=16,22$	$F_{(2,15)}=13,98$	F <sub>(2,3)</sub> =9,336	F <sub>(2,6)</sub> =29,95	
Cal	p<0,01	p<0,001	p<0,001	p>0,05	p<0,001	

**Таблица 6.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении **подслоёв НКТд** по относительным значениям площади сомы SMI-32(+) клеток на фронтальных (Фр) и сагиттальных (Саг) срезах возрастных групп (0-123 – дни, Взр – взрослые животные).

	Возрастная группа					
	0-4 10-14 21-34 62-123					
Фр	$F_{(6,147)}=2,431$	$F_{(6,21)}=0,1766$	$F_{(6,21)}=2,449$	$F_{(6,21)}=7,848$	$F_{(6,14)}=5,81$	
	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,001	p<0,01	
Саг	F <sub>(6,21)</sub> =4,268	F <sub>(6,21)</sub> =4,072	$F_{(6,35)}=3,719$	$F_{(6,21)}=12,64$	$F_{(6,14)}=7,113$	
	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,0001	p<0,01	

плоскостях резки, однако ярче проявлен на сагиттальных срезах (рис. 22).

Площадь сомы SMI-32(+) клеток в ретинотопических зонах НКТд. Значения статистической значимости сравнений указаны в таблице 7. На фронтальных срезах. В слое А значения площади клеток в Ц больше, чем в БП и



**Рисунок 22.** Возрастная динамика относительной площади сомы SMI-32(+) клеток в подслоях A/A (верх, середина, низ) и слоем См. У.е. – условные единицы; 0-123Д, Взр – возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001; post-hoc Tukey тест, показаны сравнения между верхом слоя A и слоем См.

МП: разница между ними в 0-4Д составляет 12% (р < 0,05) и 28% (р < 0,0001) соответственно, в 10-14Д она равна 11% и 36% (р < 0,001), в 21-34Д сокращается до 6% и 15% (р < 0,0001), остаётся на таком же уровне в 62-123Д (7% и 20% (р < 0,01)), а у взрослых равна 8% и 21% (р < 0,05) (рис. 23). В слое А1 в 0-4Д разница между Ц и БП менее 1%, в 10-14Д Ц больше БП на 7%, в 21-34Д – на 3%. В 62-123Д Ц больше БП на 9% (р < 0,05), у взрослых животных эта разница достигает 13% (р < 0,05) (рис. 23). В слое См в 0-4Д Ц больше БП и МП на 7% и 29% (р < 0,0001) соответственно; в 10-14Д эта разница составляет 8% и 31% (р < 0,01). В 21-34Д размер сомы в Ц и БП очень близок: в Ц на1% меньше, чем в БП, однако разница между Ц и МП сохраняется на уровне 13% (р < 0,01). В 62-123Д Ц больше БП на 5%, разница между Ц и МП достигает 25% (р < 0,001). У взрослых клетки в Ц меньше, чем в БП на 8%, но больше, чем в МП на 30% (рис. 23А).

**Таблица** 7. Статистические значения Nested ANOVA при сравнении представительств поля зрения НКТд по относительным значениям площади сомы SMI-32(+) клеток на фронтальных (Фр) и сагиттальных (Саг) срезах разных возрастных групп (0-123 – дни, Взр – взрослые животные).

		Возрастная группа						
		0-4	10-14	21-34	62-123	Взр		
	Δ	$F_{(2,21)}=16,3$	F <sub>(2,9)</sub> =38,07	$F_{(2,24)}=21,53$	$F_{(2,9)}=10,19$	F <sub>(2,6)</sub> =5,87		
	Π	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,01	5 p<0,05		
Фn	A 1	$F_{(1,14)}=0,000$	$F_{(1,6)}=5,192$	$F_{(1,16)}=3,572$	$F_{(1,6)}=12,71$	$F_{(1,4)}=8,98$		
Փի	ΠΙ	2 p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	3 p<0,05		
	См	$F_{(2,21)}=23,1$	$F_{(2,9)}=11,9$	$F_{(2,24)}=11,15$	$F_{(2,9)}=17,56$	$F_{(2,6)}=6,40$		
		p<0,0001	p<0,01	p<0,001	p<0,001	B3p $F_{(2,6)}=5,87$ $5 p < 0,05$ $F_{(1,4)}=8,98$ $3 p < 0,05$ $F_{(2,6)}=6,40$ $5 p < 0,05$ $F_{(2,6)}=1,12$ $p > 0,05$ $F_{(2,6)}=10,2$ $7 p < 0,05$ $F_{(2,6)}=2,96$ $9 p > 0,05$		
Саг	Δ	$F_{(2,33)}=1,527$	$F_{(2,9)}=8,252$	$F_{(2,15)}=0,766$	$F_{(2,9)}=0,622$	$F_{(2,6)}=1,12$		
	Π	p>0,05	p<0,01	9 p>0,05	4 p>0,05	B3p $F_{(2,6)}=5,87$ 5 p<0,05		
	A 1	$F_{(2,9)}=5,813$	$F_{(2,9)}=15,95$	F <sub>(2,15)</sub> =4,231	$F_{(2,9)}=5,091$	$F_{(2,6)}=10,2$		
	Π	p<0,05	p<0,01	p<0,05	p<0,05	7 p<0,05		
	См	F <sub>(2,9)</sub> =4,37	$F_{(2,9)}=1,362$	$F_{(2,15)}=2,403$	F <sub>(2,9)</sub> =0,341	$F_{(2,6)}=2,96$		
		p<0,05	p>0,05	p>0,05	7 p>0,05	9 p>0,05		

*На сагиттальных срезах* в 0-4Д наблюдают небольшой приоритет Ц зрения в 5-11%. Наибольшая разница между Ц и ВерП/НижП у взрослых в слояхА1 и См: в слое А1 Ц больше НижП на 23% и на 9% – ВерП, в слое См – на 14% и 16% соответственно. В целом наименьшая площадь клеток в НижП, что наиболее ярко проявляется в слое А1, начиная с 14 дней, когда различия достигают статистически значимого уровня (рис. 23Б).

В итоге показано, что наиболее крупные SMI-32(+) клетки НКТд находятся в центре поля зрения, тогда как наиболее мелкие клетки располагаются в представительствах монокулярной периферии и низа поля зрения (рис. 23).



**Рисунок 23.** Возрастная динамика относительной площади сомы SMI-32(+) клеток в НКТд. A относительная площадь сомы фронтальных на срезах в представительствах центра (чёрный), бинокулярной периферии (тёмно-серый), монокулярной периферии (светло-серый). Б - относительная площадь сомы на сагиттальных срезах в представительствах центра (чёрный), верхней периферии (тёмно-серый), нижней периферии (светло-серый). У.е. – условные единицы; 0-123Д,  $B_{3p}$  – возрастные группы; ср. знач.  $\pm$  ст.откл., \* - p < 0.05; \*\* - p < 0.01; \*\*\* - p < 0.001; \*\*\*\* - p<0,0001, post-hoc Tukey тест. В левом нижнем углу показаны части поля зрения, представленные на графиках (те же цвета).



**Рисунок 24.** Возрастная динамика площади сомы SMI-32(+) клеток МИЯ (A) и ПГЯ (Б). Чёрный — значения для МИЯ (A) или фронтальных срезов (Б); серый — значения для НКТд (A) или сагиттальных срезов (Б); 0-123Д, Взр — возрастные группы; ср. знач. $\pm$  ст.откл., \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\*\* - p<0,001, post-hoc Tukey mecm.

<u>Площадь сомы SMI-32(+) клеток МИЯ</u>. Клетки активно растут на протяжении первых 14 дней, увеличивая размер сомы в 2,2 раза, с  $102\pm29$  мкм<sup>2</sup> (0Д) до  $253\pm29$  мкм<sup>2</sup> (14Д) (0Д vs 14Д, p<0,001). После 2-х недель рост замедляется, максимальные значения площади сомы обнаружены у взрослых ( $325\pm35$  мкм<sup>2</sup>), что в 3 раза больше, чем в 0Д (0Д vs Взр., p<0,0001). Динамика размеров сомы SMI-32(+) клеток МИЯ совпадает с таковой в НКТд на фронтальных срезах (рис. 24А), что закономерно ввиду сходства анализируемых клеточных популяций этих двух ядер (Raczkowski, Sherman, 1985).

<u>Площадь сомы SMI-32(+) клеток ПГЯ.</u> Площадь сомы SMI-32(+) клеток ПГЯ достигает максимальных значений в 21Д. К этому времени показано двукратное увеличение: со 137±11 мкм<sup>2</sup> до 282±26 мкм<sup>2</sup> (Фр) и с 157±11 мкм<sup>2</sup> до 323±30 мкм<sup>2</sup> (Саг). После 21Д заметно некоторое снижение площади SMI-32(+) клеток. В 123Д площадь сомы составляет 260±19 мкм<sup>2</sup> (Фр) и 258±44 мкм<sup>2</sup> (Саг) (рис. 24Б). В анализе площади сомы SMI-32(+) клеток данные взрослых животных не учитывали, в силу малого числа анализируемых клеток.

3.3 Пространственная динамика SMI-32(+) клеток в зрительном таламусе

## 3.3.1 Рост НКТд и ПГЯ

В постнатальный период НКТд (Фр:  $F_{(9,17)}=24,62$ , p<0,0001; Саг:  $F_{(9,15)}=47,72$ , p<0,0001) и ПГЯ (Фр:  $F_{(9,17)}=7,83$ , p<0,001; Саг:  $F_{(9,10)}=11,65$ , p<0,001) быстро растут. Площадь ядер в сагиттальной плоскости увеличивается в 4,8 раза (с 1,91±0,37 мм<sup>2</sup> до 9,1±1,02 мм<sup>2</sup> (0Д *vs* Взросл., p<0,0001)) и 3,3 раза (с 0,42±0,12 мм<sup>2</sup> до 1,39±0,16 мм<sup>2</sup> (0Д *vs* Взросл., p<0,01)), соответственно. Во фронтальной плоскости – в 3,1 раза (с 1,42±0,35 мм<sup>2</sup> до 4,47±0,26 мм<sup>2</sup> (0Д *vs* Взросл., p<0,0001)) и 1,9 раза (с 0,31±0,07 мм<sup>2</sup> до 0,58±0,09 мм<sup>2</sup> (0Д *vs* Взросл., p<0,01)) (рис. 25). Таким образом выявлено, что НКТд растёт больше вдоль представительства вертикали поля зрения, нежели горизонтали.



**Рисунок 25.** Рост дорзального наружного коленчатого тела НКТд (A) и перигеникулятного ядра ПГЯ (Б). Чёрный — на фронтальных, серый — на сагиттальных срезах. 0-123Д, Взр — возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001; \*\*\*\* — p < 0,0001, post-hoc Tukey mecm.



**Рисунок 26.** Возрастная динамика общей плотности нейронов, окрашенных по Нисслю, в ПГЯ и слоях НКТд. 0-123Д, Взр — возрастные группы; ср. знач.  $\pm$  ст.откл., \* — p < 0.05; \*\* — p < 0.01; \*\*\* — p < 0.001; \*\*\*\* — p < 0.0001, post-hoc Tukey mecm.

# 3.3.2 Плотность залегания общей нейрональной популяции в ПГЯ и слоях НКТд

Показано значительное сокращение плотности нейронов во всех <u>слоях</u> <u>*HKT*</u> (Слой A:  $F_{(3,4)}=23,88$ , p<0,01; Слой A1:  $F_{(3,4)}=34,90$ , p<0,01;Слой См:  $F_{(3,20)}=79,35$ , p<0,0001). Снижение плотности было наиболее ярко выражено в первые 14 дней постнатального развития: в 2,7-3,1 раза в разных слоях (с 6092-7967 кл/мм<sup>2</sup> до 2200-2700 кл/мм<sup>2</sup>). В дальнейшем снижение плотности клеток значительно замедляется, таким образом от 14 дней до взрослого состояния оно составило несколько меньшую величину (2.1-2.6 раза), чем во время первых двух недель. Как итог, по достижении взрослого состояния, плотность нейронов составила до 872-1139 кл/мм<sup>2</sup>. В первый месяц развития отмечена наиболее высокая плотность в слое А, промежуточные значения плотности в слое А1 и наименьшая плотность в слое См, ко взрослому состоянию плотность нейронов в двух А слоях выравнивается, а в слое См остаётся наименьшей (рис. 26).

В <u>*ПГЯ*</u> плотность нейронов также значительно изменяется с возрастом (F<sub>(3,20)</sub>=58,31, p<0,0001). К моменту рождения общая плотность нейронов намного меньше, чем в НКТд и равна 1200 кл/мм<sup>2</sup>, к 14 дням она сократилась в

1,8 раза (до 666 кл/мм<sup>2</sup>), к 21 дню – ещё в 1,5 раза (до 442 кл/мм<sup>2</sup>), а с третьей недели до взрослого состояния общее сокращение составило 1,4 раза (до 314 кл/мм<sup>2</sup>). Общее сокращение клеточной плотности, начиная с рождения, составило 3,9 раза (рис. 26).

## 3.3.3. Плотность залегания SMI-32(+) клеток зрительного таламуса

Послойное сравнение плотности клеток НКТд показало значительные различия между ними, в связи с этим было решено не рассматривать здесь общую плотность SMI-32(+) клеток НКТд, а сразу перейти к особенностям развития отдельных слоёв.

<u>Плотность залегания SMI-32(+)</u> клеток в слоях <u>HKT</u>. Во всех трёх анализируемых слоях (A, A1, Cм) выявлены статистически значимые изменения в плотности клеток с возрастом как на фронтальных ( $F_{(9,18)}$ =8,092, p<0,0001;  $F_{(9,18)}$ =7,734, p<0,001;  $F_{(9,17)}$ =8,187, p<0,0001 соответственно), так и на сагиттальных срезах ( $F_{(9,16)}$ =9,313, p<0,0001;  $F_{(9,16)}$ =6,779, p<0,001;  $F_{(9,16)}$ 

<u>Слой А</u>. На фронтальных срезах новорождённых животных плотность SMI-32(+) клеток составляет 62±60 кл/мм<sup>2</sup>, к 4-му дню плотность клеток не меняется (53±25 кл/мм<sup>2</sup>), после быстро нарастает, достигая у 10-дневных

Рисунок 27. Рост дорзального наружного коленчатого тела (НКТд) и перигеникулятного ядра (ПГЯ) в сагиттальной плоскости. 0-123Д – возрастные группы в днях, Взр – взрослые животные; голубой – ПГЯ, жёлтый – слой А, зелёный – слой А1, красный – слой См НКТд; чёрные точки – SMI-32-позитивные клетки. Масштабная линейка – 1 мм (рисунок на стр. 94).

**Рисунок 28.** Рост дорзального наружного коленчатого тела (НКТд) и перигеникулятного ядра (ПГЯ) во фронтальной плоскости. 0-123Д — возрастные группы в днях, Взр — взрослые животные; голубой — ПГЯ, жёлтый — слой А, зелёный — слой А1, красный — слой См НКТд; чёрные точки — SMI-32-позитивные клетки. Масштабная линейка — 1 мм (рисунок на стр. 95).





животных значений, близких к максимальным (127±44 кл/мм<sup>2</sup>) (0Д vs 10Д, p<0,05). Значения плотности клеток остаются на высоком уровне в возрасте 14 (129±19 кл/мм<sup>2</sup>), 21 (161±51 кл/мм<sup>2</sup>), 28 (126±25 кл/мм<sup>2</sup>) и 34 (109±26 кл/мм<sup>2</sup>) дней. Далее клеточная плотность снижается (62Д:70±19 кл/мм<sup>2</sup>; 123Д: 78±24 кл/мм<sup>2</sup>); и минимальна у взрослых животных (33±8 кл/мм<sup>2</sup>) (рис. 29А, слева).

На сагитальных срезах у новорождённых животных плотность клеток –  $55\pm19 \text{ кл/мм}^2$ , у 4-дневных –  $94\pm26 \text{ кл/мм}^2$ , к 10 дню достигает  $138\pm50 \text{ кл/мм}^2$  (0Д vs 10Д, p<0,05), сохраняется на таком уровне в 14 ( $138\pm17 \text{ кл/мм}^2$ ), 21 ( $156\pm28 \text{ кл/мм}^2$ ), 28 ( $160\pm39 \text{ кл/мм}^2$ ) и 34 ( $116\pm25 \text{ кл/мм}^2$ ). Плотность SMI-32(+) клеток снижается в 2 (62Д:  $88\pm6 \text{ кл/мм}^2$ ) и 4 месяца (123Д:  $100\pm12 \text{ кл/мм}^2$ ) и приходит к минимальным значениям у взрослых животных –  $36\pm11 \text{ кл/мм}^2$ , достоверно отличаясь от плотности клеток в возрастных группах 10Д-34Д (рис. 29А, справа).

<u>Слой А1</u>. На фронтальных срезах плотность клеток к рождению – 121±70 кл/мм<sup>2</sup> и на таком же уровне в 4 дня (104±39 кл/мм<sup>2</sup>), к 10-ти дням наблюдают быстрый прирост клеточной плотности до максимума в 233±56 кл/мм<sup>2</sup> (0Д vs 10Д, p<0,05). В последующие три недели плотность клеток остаётся высокой (14Д: 174±25 кл/мм<sup>2</sup>; 21Д: 199±65 кл/мм<sup>2</sup>; 28Д: 147±23 кл/мм<sup>2</sup>), несколько сокращаясь к 5 неделям 114±30 кл/мм<sup>2</sup> (10Д vs 34Д, p<0,05). Снижение клеточной плотности продолжается в 2 (62Д: 82±14 кл/мм<sup>2</sup>) и 4 (123Д: 83±14 кл/мм<sup>2</sup>) месяца. У взрослых животных - минимальные показатели плотности клеток (34±8 кл/мм<sup>2</sup>). Итоговая клеточная плотность меньше таковой в 10-28 дней (рис. 29Б, слева).

На сагиттальных срезах к рождению плотность клеток равна  $117\pm70$  кл/мм<sup>2</sup>, в 4 дня –  $161\pm51$  кл/мм<sup>2</sup>, в 10Д достигает максимальных значений ( $181\pm45$  кл/мм<sup>2</sup>), остаётся на таком же уровне в 14 ( $174\pm20$  кл/мм<sup>2</sup>), 21 ( $179\pm26$  кл/мм<sup>2</sup>) и 28 ( $166\pm25$  кл/мм<sup>2</sup>) дней. Клеточная плотность несколько сокращается в 34Д ( $117\pm70$  кл/мм<sup>2</sup>), продолжает сокращаться в 2 (62Д:  $101\pm11$  кл/мм<sup>2</sup>) и 4 (123Д:  $99\pm15$  кл/мм<sup>2</sup>) месяца, достигая минимальных значений у взрослых животных



**Рисунок 29**. Возрастная динамика плотности SMI-32(+) клеток в слоях НКТд. Слои A (A), A1 (Б) и См (В) на фронтальных (слева) и сагиттальных (справа) срезах. 0-123Д, Взр – возрастные группы; средние значения ± ст.откл., \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; \*\*\*\* – p<0,0001, post-hoc Tukey тест. Достоверность указана для крайних возрастных групп (0Д, Взр.) с максимальными и ближайшими достоверными значениями плотности.

(38±15 кл/мм<sup>2</sup>), у которых она достоверно ниже, чем у возрастных групп 0-34Д (рис. 29Б, справа).

<u>Слой См.</u> На фронтальных срезах плотность клеток к рождению составляет 233±84 кл/мм<sup>2</sup>, остаётся такой же в 4 дня (207±51 кл/мм<sup>2</sup>), увеличивается до максимального значения 338±69 кл/мм<sup>2</sup> в 10 дней, после чего немного снижается до 290±50 кл/мм<sup>2</sup> и 291±92 кл/мм2 в 14 и 21 день соответственно, снижение продолжается в 28 (182±41 кл/мм<sup>2</sup>) и 34 (166±42 кл/мм<sup>2</sup>) дня. Сокращение клеточной плотности продолжается в 2 (62Д: 114±33 кл/мм<sup>2</sup>) и 4 (123Д: 118±21 кл/мм<sup>2</sup>) месяца. У взрослых животных клеточная плотность минимальна (65±19 кл/мм<sup>2</sup>) и достоверно отличается от таковой в 0-21Д (рис. 29В, слева).

*На сагиттальных срезах* плотность клеток у новорождённых (0Д) составляет 270±70 кл/мм<sup>2</sup>; в 4 дня – 290±46 кл/мм<sup>2</sup>. Как и на фронтальных срезах, максимальна в 10 дней (310±79 кл/мм<sup>2</sup>), после постепенно снижается, составляя 211±68 кл/мм<sup>2</sup> в 21Д, 241±50 кл/мм<sup>2</sup> в 28Д и 155±44 кл/мм<sup>2</sup> в 34Д. К 2-м месяцам плотность клеток – 91±13 кл/мм<sup>2</sup> (62Д), к 4 месяцам – 107±16 кл/мм<sup>2</sup> (123Д). У взрослых животных плотность клеток минимальна (58±20 кл/мм<sup>2</sup>) и достоверно отличается от таковой в группах 0Д-21Д (рис. 29В, справа).

Послойное сравнение фронтальных и сагиттальных срезов между собой не показало статистически достоверных отличий.

<u>Дорзовентральный градиент плотности SMI-32(+) клеток в НКТд.</u> Между слоями НКТд выявлен ряд отличий в возрастной динамике плотности SMI-32(+) клеток (таб. 8). В слоях А, А1 и См показан восходящий дорзовентральный градиент плотности: она минимальна в слое А, и максимальна в слое См (рис. 30). В первые 3 недели (0-21Д) развития градиент особенно ярко выражен между слоями А и А1 (рис. 30). Для оценки выраженности градиента плотности оценили отношение слоя А к слою А1 и слоя А к слою См.



**Рисунок 30**. Межслойные различия плотности SMI-32(+) клеток в слоях НКТд. Слой А (чёрный), слой А1 (тёмно-серый) и См (светло-серый) на фронтальных (А) и сагиттальных (Б) срезах. 0-123Д, Взр — возрастные группы; средние значения  $\pm$ ст.откл., \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01; \*\*\* — p < 0,001; \*\*\*\* — p < 0,0001, post-hoc Tukey mecm.

У новорождённых (0Д) плотность клеток в слое A в 1,90/1,95 (Фр/Саг) раза меньше, чем в слое A1 (A1/A). В последующие недели слои выравниваются по плотности клеток: в 4 дня отношение слоя A1 к слою A составляет 1,72/1,97; 10 дней – 1,31/1,83; 14 дней – 1,26/1,34; в 21 день – 1,15/1,23, а начиная с 28 дней отношение слоя A к слою A1 близко к единице, во фронтальной и сагиттальной плоскостях оно варьирует между 0,99 и 1,16. В слое См выявлена наибольшая плотность SMI-32(+) клеток в большинстве возрастных групп. Разница между ней и плотностью клеток в слое A на фронтальных срезах достоверна у животных 0Д (A *vs* Cм, p<0,05), 4Д (A *vs* Cм, p<0,001), 10Д (A *vs* Cм, p<0,0001), 14Д (A *vs* Cм, p<0,05) и 35Д (A *vs* Cм, p<0,05). На сагиттальных срезах – у животных 0Д (A

**Таблица 8.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении слоёв НКТд по плотности SMI-32(+) клеток на фронтальных (Фр) и сагиттальных (Саг) срезах исследованных возрастных групп (0-123 дня и взрослых животных).

	0Д	4Д	10Д	14Д	21Д
	$F_{(2,9)}=7,476,$	F <sub>(2,9)</sub> =41,48,	F <sub>(2,15)</sub> =20,44,	$F_{(2,3)}=11,74,$	$F_{(2,3)}=1,248,$
Фn	p<0,05	p<0,0001	p<0,0001	p<0,05	p>0,05
Ψþ	28Д	34Д	62Д	123Д	Взр.
	$F_{(2,3)}=2,118,$	F <sub>(2,12)</sub> =5,452,	$F_{(2,3)}=2,374,$	$F_{(2,3)}=2,318,$	F <sub>(2,6)</sub> =5,153,
	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
	0Д	4Д	10Д	14Д	21Д
	$F_{(2,9)}=24,72,$	F <sub>(2,6)</sub> =23,83,	F <sub>(2,3)</sub> =19,65,	$F_{(2,6)}=1,878,$	$F_{(2,3)}=2,071,$
Саг	p<0,0001	p<0,01	p<0,05	p>0,05	p>0,05
Cal	28Д	34Д	62Д	123Д	Взр.
	F <sub>(2,3)</sub> =0,3281,	$F_{(2,3)}=2,171,$	$F_{(2,3)}=1,304,$	F <sub>(2,3)</sub> =0,3455,	$F_{(2,6)}=1,766,$
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

*vs* См, p<0,001), 4Д (A *vs* См, p<0,01) и 10Д (A *vs* См, p<0,05). С возрастом разница в плотности между слоями А и См быстро снижается. Отношение слоя См к слою А у 0Д составляет 4,00/3,76, в зависимости от плоскости резки; в 4 дня – 3,09/3,93; в 10 дней – 2,24/2,66; в 14 дней – 1,53/2,24; в 21 день – 1,55/1,81; а начиная с 28 дней варьирует в пределах 1,03/1,99.

## Относительная плотность SMI-32(+) клеток в подслоях НКТд

Как было указано в Методике, А-слои были разделены на три равных подслоя вдоль их границ, таким образом получили дорсальный (верхний, ВП), средний (СП) и вентральный (нижний, НП) подслои слоёв А и А1. Выявлены достоверные отличия как между разными подслоями А-слоёв – в пределах всех возрастных групп (таб. 9), так и между разными возрастными группами – в пределах каждого подслоя (таб. 10)<sup>2</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Далее по тексту этого раздела, цифры перед скобками указывают на данные фронтальных срезов, цифры в скобках – на сагиттальных.

**Таблица 9.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении подслоёв НКТд по относительной плотности SMI-32(+) клеток в возрастных группах (0-123 дня и взрослых животных).

	Возрастная группа					
	0-4	10-14	21-34	62-123	Взр	
Фр	$F_{(6,49)}=64,22,$	F <sub>(6,21)</sub> =23,79,	F <sub>(6,56)</sub> =36,8,	$F_{(6,21)}=14,33,$	$F_{(6,14)}=12,03,$	
	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	
Саг	$F_{(6,42)}$ =82,46,	$F_{(6,35)}=34,33,$	$F_{(6,35)}=28,21,$	F <sub>(6,21)</sub> =4,984,	F <sub>(6,14)</sub> =9,744,	
	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,01	p<0,001	

**Таблица 10.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении возрастных групп по относительной плотности SMI-32(+) клеток в подслоях НКТд.

		Подслой НКТд	
	Bepx A	Середина А	Слой См
Фn	F <sub>(4,23)</sub> =20,27,	$F_{(4,23)}=10,43,$	$F_{(4,23)}=19,32,$
Փի	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Саг	$F_{(4,21)}=12,25,$	F <sub>(4,21)</sub> =98,59,	$F_{(4,21)}=16,84,$
	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

В первую неделю (0-4Д) относительная плотность SMI-32(+) клеток в ВП слоя А составляет 6±3% (7±3%), в СП слоя А - 4±2% (4±2%), в НП слоя А – 12±5% (14±3%) (СП А vs НП А, p<0,001 (Фр) и p<0,0001 (Саг)). В ВП (12±3% (10±4%)) и СП (13±3% (13±3%)) слоя А1 показатели на уровне НП слоя А, тогда как в НП слоя относительная плотность достоверно больше, чем в ВП и СП этого слоя – 21±5% (22±2%) (СП А1 vs НП А1, p<0,01 (Фр) и p<0,0001 (Саг)). В слое См показатели относительной плотности максимальны и составляют 32±8% (30±6%). В результате ступенчатого увеличения подслои А-слоёв и слой См формируют выраженный восходящий дорзовентральный градиент, в котором относительная плотность от верха слоя А к слою См увеличивается в 4,3 (5,2) раз (ВП А vs См, p<0,0001 (Фр) и p<0,0001 (Саг)) (рис. 31).



**Рисунок 31.** Относительная плотность SMI-32(+) клеток в подслоях слоёв A и слое Cм. Верх слоя A обозначен чёрным, низ слоя A1 — белым, промежуточные подслои обозначены разными оттенками серого (см. рис.), слой Cм имеет штриховую заливку. 0-123Д, Взр — возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \*— p<0,05; \*\*—p<0,01; \*\*\* — p<0,001; \*\*\*\* — p<0,0001, post-hoc Tukey тест. На рисунке приведены достоверные различия между крайними и соседними подслоями.

*На второй неделе (0-14Д)* относительная плотность клеток в ВП слоя A составляет 9±3% (10±2%), несколько меньше в СП этого слоя (7±2% (8±2%)) и достоверно больше – в НП (14±2% (17±2%) (СП A vs НП A, p<0,01 (Фр) и p<0,0001 (Саг)). В слое А1 плотность ВП равна 12±3% (10±4%)), в СП – 13±3% (13±3%), в НП – 18±3% (19±2%). В слое См плотность максимальна (24±2% (21±5%)), больше, чем в ВП слоя А в 2,6 (2,1) раза (ВП A vs См, p<0,0001 (Фр) и p<0,0001 (Саг)) (рис. 31).

**Таблица 11.** Статистические значения Nested ANOVA (слой A) и Nested t-test (слой A1) при сравнении ретинотопических представительств по относительной плотности SMI-32(+) клеток в возрастных группах (0-123 дня и взрослых животных).

Область		Возрастная группа						
анализа		0-4Д	10-14Д	21-34Д	62-123Д	Взр		
Фр	Α	F <sub>(2,17)</sub> =6,366, p<0,01	F <sub>(2,9)</sub> =10,02, p<0,01	F <sub>(2,24)</sub> =0,7162, p>0,05	F <sub>(2,9)</sub> =0,971, p>0,05	F <sub>(2,6)</sub> =3,568, p>0,05		
	A1	F <sub>(1,42)</sub> =24,64, p<0,0001	F <sub>(1,6)</sub> =18,75, p<0,01	F <sub>(1,44)</sub> =57,89, p<0,0001	F <sub>(1,22)</sub> =41,1, p<0,0001	F <sub>(1,4)</sub> =1,255, p>0,05		
Саг	Α	F <sub>(2,18)</sub> =6,623, p<0,01	F <sub>(2,12)</sub> =2,320, p>0,05	F <sub>(2,15)</sub> =1,481, p>0,05	F <sub>(2,9)</sub> =2,911, p>0,05	F <sub>(2,6)</sub> =6,799, p<0,01		
	A1	F <sub>(2,18)</sub> =4,581, p<0,05	F <sub>(2,12)</sub> =0,4449, p>0,05	F <sub>(2,15)</sub> =6,89, p<0,01	F <sub>(2,33)</sub> =45,94, p<0,0001	F <sub>(2,6)</sub> =3,574, p>0,05		

В третью-пятую недели (21-34Д) относительная плотность в ВП слоя A равна 13±2% (13±1%), в СП – 7±2% (8±2%), в НП – 15±2% (16±1%) (СП A vs НП A, p<0,0001 (Фр) и p<0,0001 (Саг)). В слое А1 плотность в ВП – 14±2% (13±1%), в СП – 13±1% (14±1%), в НП – 16±2% (16±1%). Максимальные значения плотности – в слое См (20±2% (18±2%)), они больше таковых в ВП слоя A в 1,5 (1,4) раза (ВП A vs См, p<0,0001 (Фр) и p<0,0001 (Саг)) (рис. 31).

В два-четыре месяца (62-123Д) плотность SMI-32(+) клеток в ВП слоя A равна 15±2% (14±2%), в СП слоя показатели также, как и в других возрастных группах, несколько ниже (10±2% (12±1%)), а в НП слоя – 13±2% (16±1%). В ВП (15±2% (15±1%)), СП (12±1% (14±1%)) и НП (15±2% (16±2%)) слоя A1 вариации плотности незначительны. Значения в слое См максимальны на фронтальных (20±3%) (ВП A vs См, p<0,01), но не на сагиттальных (15±2%) срезах; плотность слоя См больше, чем в ВП слоя A в 1,4 (1,1) раза (рис. 31).

У взрослых животных значения ВП слоя A –  $13\pm2\%$  ( $14\pm4\%$ ), в СП –  $9\pm1\%$  ( $10\pm2\%$ ), НП –  $14\pm2\%$  ( $16\pm2\%$ ). В слое A1 плотность в ВП –  $12\pm3\%$  ( $11\pm2\%$ ), в СП –  $12\pm2\%$  ( $12\pm2\%$ ), в НП –  $17\pm4\%$  ( $17\pm2\%$ ). В слое См плотность максимальна



**Рисунок 32.** Возрастная динамика относительной плотности SMI-32(+) клеток в представительствах поля зрения НКТд. А – относительная плотность на фронтальных срезах в представительстве центра (чёрный), бинокулярной периферии (тёмно-серый), монокулярной периферии (светло-серый). Б относительная плотность на сагиттальных срезах в представительствах центра (чёрный), верхней периферии (тёмно-серый), нижней периферии (светло-серый). % – значения относительной плотности; 0-123Д, Взр – возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* - p < 0.05; \*\* - p < 0.01; \*\*\* - p < 0.001; \*\*\*\* - p < 0.001; ost-hoc Tukey тест. В левом нижнем углу показаны части поля зрения, представленные на графиках (цвета соответствуют обозначениям на графиках).

(24±4% (21±3%)): в 1,8 (1,5) раза больше, чем в ВП слоя А (ВП А *vs* См, p<0,01 (Фр) и p<0,01 (Саг)) (рис. 31).

<u>Относительная плотность SMI-32(+) клеток в зонах ретинотопического</u> <u>представительства на фронтальных срезах.</u> Суммарные данные представлены в таблице 11.

<u>В слое А в первую неделю (0-4Д)</u> развития представительство Ц имеет максимальную относительную плотность клеток (46±15%) и достоверно отличается по плотности клеток в представительстве бинокулярной (33±8%) и монокулярной (24±11%) периферии (Ц *vs* БП, p<0,05; Ц *vs* МП, p<0,05). <u>На</u> второй неделе (10-14Д) плотность клеток в Ц (41±7%) снижается, различия между Ц и БП (33±4%) не достоверны (Ц *vs* БП, p>0,05); в то же время МП (23±8%) продолжает отставать от представительства бинокулярной части поля зрения: достоверные отличия показаны как от Ц, так и от БП (Ц A *vs* МП A, p<0,01; БП *vs* МП, p<0,05). В <u>21-34 дня</u> плотность клеток на всех участках среза примерно одинакова, достоверных различий между представительствами Ц (33±4%), БП (34±3%) и МП (33±5%) не выявлено. <u>В 2-4 месяца (62-123Д)</u> также не выявлено достоверных отличий между Ц (29±7%), БП (36±4%) и МП (34±9%). У <u>взрослых животных</u> плотность клеток в МП (25±8%) отстаёт от значений в Ц (36±7%) и БП (39±5%), которые в свою очередь не отличаются друг от друга (рис. 32A).

<u>В слое A1</u> В первую неделю (0-4Д) значения относительной плотности в Ц и БП составляют 45±7% и 55±7% (Ц vs БП, р <0,0001); в 10-14 дней – 46±% и 55±7% (Ц vs БП, р <0,05); в 21-34 дня – 45±5% и 55±4% (Ц vs БП, р <0,01); в 262-123 дня (62-123Д) – 44±5% и 56±5% (Ц vs БП, р <0,0001); у взрослых – 48±6% (Ц) и 52±6% (БП) (Ц vs БП, р >0,05).

<u>Относительная плотность SMI-32(+) клеток в зонах ретинотопического</u> <u>представительства на сагиттальных срезах</u>. Представительство вертикали поля зрения (на сагиттальных срезах) разделили на три части: 1) центр поля зрения (Ц) (от -5 до 10°); 2) верхняя периферия (ВерП) (от 10 до 50°); нижняя периферия (НижП) (от -5 до -50°). Данные части представлены как в слое А, так и в слое А1 НКТд.

<u>В слое А в первую неделю (0-4Д)</u> развития зафиксировано доминирование Ц (41±10%) над ВерП (31±6%) и НижП (28±9%) (Ц *vs* ВерП, р <0,05; Ц *vs* НижП, р <0,01). В <u>10-14Д</u> показатели максимальны в Ц (36±5%), однако отличия от ВерП (31±3%) и НижП (33±5%) недостоверны. В <u>21-34</u> дня значения в Ц (31±3%) уже чуть ниже, чем в ВерП (34±5%) и НижП (35±5%). Такой же профиль распределения плотности в <u>2-4 месяца (62-123Д)</u>, когда значения в Ц равны  $31\pm2\%$ , а в ВерП и НижП –  $35\pm3\%$  и  $34\pm3\%$  соответственно. У <u>взрослых</u> плотности в НижП (39±6%), выше, чем в Ц (32±6%) (НижП *vs* Ц, р <0,05) и ВерП (29±7%) (НижП *vs* ВерП, р <0,01) (рис. 32Б).

<u>В слое A1</u> в первую неделю (0-4Д) относительная плотность SMI-32(+) клеток в НижП (29±6%) ниже, чем в Ц (36±5%) (НижП *vs* Ц, р <0,05) и ВерП (35±5%). В <u>10-14 дней</u> значения в НижП (34±6%), Ц (34±3%) и ВерП (32±3%) выравниваются. <u>В 21-34 дня</u> плотность в Ц (30±3%) немного ниже, чем в НижП (34±4%) и ВерП (36±4%), причём различия Ц от ВерП статистически достоверны (Ц *vs* ВерП, р <0,01). В <u>62-123 дня</u> значения в Ц остаются наименьшими, а значения ВерП (41±4%) становятся значительно больше, чем в Ц (28±3%) (Ц *vs* ВерП р <0,0001) и НижП (30±4%) (НижП *vs* ВерП, р <0,0001). У взрослых плотность в Ц (29±4%) также меньше, чем в НижП (32±5%) и ВерП (39±7%), а значения в ВерП наибольшие (рис. 32Б).

## <u>Плотность залегания SMI-32(+) клеток в МИЯ</u>

Плотность SMI-32(+) клеток в МИЯ значительно меняется во время онтогенеза ( $F_{(9,17)}=21,04$ , p<0,0001). У новорождённых она составляет 106±52 кл/мм<sup>2</sup> и 131±37 кл/мм<sup>2</sup> (0Д и 4Д), после чего нарастает, достигая максимума к 10-14 дням (200-287±52 кл/мм<sup>2</sup>; 0Д *vs* 14Д, р <0,0001), который сохраняется ещё неделю – до возраста 21 день (285±14 кл/мм<sup>2</sup>). После начинается снижение плотности: до 188±13 кл/мм<sup>2</sup> – в 28 дней, 162±32 кл/мм<sup>2</sup> – в 34 дня, 104±14 кл/мм<sup>2</sup>



**Рисунок 33.** Возрастная динамика плотности SMI-32(+) клеток в МИЯ (A) и ПГЯ (Б). 0-123Д, Взр – возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* - p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* - p<0,001; \*\*\*\* - p<0,0001, post-hoc Tukey mecm. На Б: чёрный – фронтальные срезы, серый –сагитальных срезы.

– в 62 и 99±58 кл/мм<sup>2</sup> – в 123 дня. У взрослых животных плотность клеток минимальна – 58±9 кл/мм<sup>2</sup> (рис. 33А).

## <u>Плотность залегания SMI-32(+) клеток ПГЯ</u>

Как на фронтальных (F<sub>(9,18)</sub>=8,018, p<0,001), так и на сагиттальных (F<sub>(9,15)</sub>=7,995, p<0,001) срезах зафиксированы значительные изменения плотности SMI-32(+) клеток в ПГЯ с возрастом.

*На фронтальных срезах* плотность SMI-32(+) клеток ПГЯ сильно варьирует в первую неделю (0-4Д), у <u>новорождённых животных</u> составляет 59±77 кл/мм<sup>2</sup> (Фр) а у <u>4-дневных</u> 37±33 кл/мм<sup>2</sup>. К <u>10 дням</u> плотность клеток

увеличивается до  $93\pm31$  кл/мм<sup>2</sup>, продолжает нарастать в <u>14 дней</u> (183±61 кл/мм<sup>2</sup>) (0Д vs 14Д, р <0,05) и достигает максимальных значений в <u>21 день</u> (214±54 кл/мм<sup>2</sup>). В <u>28 дней</u> плотность клеток сохраняется на таком же уровне, что и в <u>14-21Д</u> (190±38 кл/мм<sup>2</sup>). В <u>34 дня</u> плотность клеток начинает убывать (99±49 кл/мм<sup>2</sup>), и продолжает сокращаться в последующие <u>62</u> (50±15 кл/мм<sup>2</sup>) и 123 (25±16 кл/мм<sup>2</sup>) <u>дня</u>, достигая низких значений у <u>взрослых животных</u> (8±6 кл/мм<sup>2</sup>), когда в ПГЯ встречаются лишь единичные меченые клетки (рис. 33Б).

На сагитальных срезах плотность SMI-32(+) клеток у <u>новорождённых</u> <u>животных</u> (36±39 кл/мм<sup>2</sup>) равна таковой у <u>4-дневных животных</u> (32±41 кл/мм<sup>2</sup>), к <u>10 дням</u> быстро увеличивается, до 103±27 кл/мм<sup>2</sup>. После плотность клеток продолжает нарастать, в <u>14 дней</u> она достигает 129±28 кл/мм<sup>2</sup>, к возрасту 21 день – максимального значения (200±62 кл/мм<sup>2</sup>) (0Д vs 21Д, р <0,01). Величина плотности клеток сохраняется на высоком уровне до 28 дней (170±36 кл/мм<sup>2</sup>), после чего резко снижается, достигая значения вдвое меньшего от максимального в 34 дня (98±21 кл/мм<sup>2</sup>). Далее снижение плотности продолжается, до величины 48±7 кл/мм<sup>2</sup> – в <u>62 дня</u> и 27±8 кл/мм<sup>2</sup> – в <u>123 дня</u>. У взрослых плотность SMI-32(+) клеток минимальна – 9±8 кл/мм<sup>2</sup> (рис. 33Б).

## 3.4 Развитие SMI-32(+) мечения в первичной зрительной коре

### 3.4.1 Общий характер SMI-32(+) мечения в первичной зрительной коре

У новорождённых животных в обоих исследуемых полях коры, иммунопозитивны только пирамидные клетки V слоя; в поле 18 они имеют более интенсивное мечение, по сравнению с полем 17 (границу между полями определяли по более глубокому залеганию SMI-32(+) клеток в поле 18). В пределах поля 17 выявлены региональные отличия в интенсивности мечения: самые светлые клетки располагались в представительстве дальней периферии поля зрения.

Первые иммунопозитивные клетки вне V слоя обнаружены на десятый постнатальный день в II-III слоях; по большей части они залегали в поле 18. К 14 дням показаны первые SMI-32(+) клетки в VI слое, в обоих полях первичной


**Рисунок 34.** Развитие SMI-32(+) мечения в анализируемых частях первичной зрительной коры кошки. 0-34Д, Взр — возрастные группы; 17п — представительство периферии поля зрения в поле 17; 17ц — представительство центра поля зрения в поле 17; 18 — поле 18; I-VI — слои коры.

зрительной коры, однако, как и в случае II-III слоёв, выраженность метки была больше в поле 18. К 34 дню мечение нейропиля во всех слоях и мечение клеток в VI слое становятся более ярким, особенно в поле 18. После этого срока продолжается накопление нейропильной метки во всех иммунопозитивных слоях, в то же время, мечение клеток VI слоя становится слабым. Примеры иммуногистохимического мечения для разных возрастных групп приведены на рисунке 34.

Общее иммуногистохимическое мечение в первичной зрительной коре взрослых животных совпадает с описанным ранее (Gucht Van Der et al., 2001; Song et al., 2015). Интенсивное мечение нейропиля присутствует во II-III супрагранулярных слоях и V-VI инфрагранулярных слоях. В гранулярном IV слое коры нет иммуногистохимической метки за исключением меченых апикальных дендритов SMI-32(+) пирамидных клеток V слоя, которые проходят через IV слой в вышележащие слои. Иммунопозитивные клетки представлены, как было показано в других исследованиях, в III и V слоях, кроме того, SMI-32(+) клетки, зачастую светло окрашенные, были локализованы в VI слое, а единичные экземпляры встречались во II слое коры.

# 3.4.2. Плотность залегания SMI-32(+) клеток в слоях первичной зрительной коры

### <u>Слой V</u>

Возрастная динамика. Плотность SMI-32(+) клеток слоя V максимальна у новорождённых животных во всех анализируемых участках первичной зрительной коры (17п:  $835\pm185$  кл/мм<sup>2</sup>; 17ц:  $842\pm141$  кл/мм<sup>2</sup>; 18:  $784\pm184$  кл/мм<sup>2</sup>). Далее происходит постепенное сокращение клеточной плотности: к 10 дню она составляет  $671\pm101$  кл/мм<sup>2</sup> в 17п;  $730\pm105$  кл/мм<sup>2</sup> в 17ц;  $569\pm140$  кл/мм<sup>2</sup> в 18 поле (0-4Д vs 10Д, p<0,01). К 14 дням плотность клеток равна  $537\pm149$  кл/мм<sup>2</sup> в 17п (0-4Д vs 14Д, p<0,01);  $552\pm123$  кл/мм<sup>2</sup> 17ц (0-4Д vs 14Д, p<0,001);  $435\pm82$  кл/мм<sup>2</sup> в поле 18 (0-4Д vs 14Д, p<0,0001). К 34 дням плотность клеток сокращается в 2,3-2,6 раза:  $361\pm98$  кл/мм<sup>2</sup> – 17п;  $357\pm77$  кл/мм<sup>2</sup> – 17ц;  $297\pm76$ 

кл/мм<sup>2</sup> – поле 18. Дальнейшее сокращение плотности клеток выражено слабее, взрослые значения плотности отличаются от таковых у котят в возрасте 34 дня лишь в 1-1,4 раза:  $330\pm59$  кл/мм<sup>2</sup> – 17п;  $273\pm76$  кл/мм<sup>2</sup> – 17ц;  $206\pm61$  кл/мм<sup>2</sup> – 18. Всего, с рождения до взрослого состояния, плотность клеток в 17п сокращается в 2,5 раза (0-4Д *vs* Взр, p<0,0001); в 17 ц – в 3 раза (0-4Д *vs* Взр, p<0,0001); и в поле 18 – в 3,7 раза (0-4Д *vs* Взр, p<0,0001) (рис. 35А, таб. 12).

Сравнения внутри возрастных групп. Сравнение относительных значений плотности SMI-32(+) клеток 17п, 17ц и 18 между собой в пределах возрастных групп (рис. 35Б, таб. 13) не показывает различий у новорождённых животных: 1,00±0,19 у.е. – 17п; 1,03±0,11 у.е. – 17ц; 0,97±0,18 у.е. – 18. Начиная с 10 дня плотность относительная плотность клеток в поле 17 больше, чем в поле 18 (0,86±0,12 у.е.) на 16% в 17п (1,02±0,1 у.е.; 17п vs 18, p<0,05), и на 23% в 17ц (1,12±0,11 у.е.; 17ц vs 18, p<0,05),. В 14 дней такое распределение плотности сохраняется: плотность в поле 17 – на 17% в 17п (1,05±0,12 у.е.) (17п vs 18, p<0,001) и на 19% в 17ц (1,08±0,14 у.е.) (17ц vs 18, p<0,0001) больше, чем в поле 18 (0,87±0,16 у.е.). На сроке 34 дня картина идентична таковой в предыдущей возрастной группе: плотность клеток в 17п (1,06±0,17 у.е.) на 18%, и 17ц (1,07±0,15 у.е.) на 19% (17ц vs 18, p<0,05) больше, чем в поле 18 (0,87±0,16 у.е.). У взрослых животных плотность в 17п (1,24±0,23 у.е.) на 39% (17п vs 18, p<0,01), и в 17ц (1,00±0,19 у.е.) на 24% больше, чем в поле 18 (0,76±0,18 у.е.). Сравнение плотности клеток внутри поля 17 не выявило достоверных отличий, хотя в 10 дней плотность в 17ц на 10% больше, чем в 17п, а у взрослых животных наоборот, на 20% меньше, чем в 17п.

# <u>Слои II-III</u>

Возрастная динамика. В первой иммунопозитивной группе (<u>10Д</u>) плотность клеток изменяется по-разному в полях 17 и 18. В поле 17 к 10 дням плотность клеток ещё очень низка (17п:1±3 кл/мм<sup>2</sup>; 17ц: 17±30 кл/мм<sup>2</sup>). <u>К 14 дням</u> плотность клеток в поле 17 вырастает многократно: в 17п – до 63±30 кл/мм<sup>2</sup> (0-4Д vs 14Д, p<0,01), а в 17ц – до максимальных 120±47 кл/мм<sup>2</sup>



**Рисунок 35.** Возрастная динамика плотности SMI-32(+) клеток в первичной зрительной коре. Абсолютные (клеток на  $MM^2$ ) (A) и относительные (условные единицы) значения (Б) плотности в слоях II-III, V, VI. 17п – представительство периферии поля зрения в поле 17; 17ц – представительство центра поля зрения в поле 17; 18 – поле 18; 0-123Д, Взр – возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; \*\*\*\* – p<0,0001, post-hoc Tukey mecm.

**Таблица 12.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении **возрастных** групп по плотности SMI-32(+) клеток в слоях II-III, V и VI полей первичной зрительной коры. 17n, 17ц – представительство периферии и центра поля зрения в поле 17 соответственно; 18 – поле 18.

	17п	17ц	18
Слой II-	F <sub>(3,12)</sub> =20,07,	F <sub>(3,12)</sub> =8,732,	F <sub>(3,12)</sub> =1,291,
III	p<0,0001	p<0,01	p>0,05
Слой V	F <sub>(4,18)</sub> =17,65,	F <sub>(4,18)</sub> =33,83,	F <sub>(4,18)</sub> =37,87,
	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Слой VI	F <sub>(2,9)</sub> =2,788,	F <sub>(2,9)</sub> =23,16,	F <sub>(2,9)</sub> =21,41,
	p>0,05	p<0,001	p<0,001

**Таблица 13.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении слоёв II-III, V и VI первичной зрительной коры по относительной плотности SMI-32(+) клеток в возрастных группах (0-34 дня (Д) и взрослых животных (Взр)).

	0-4Д	10Д	14Д	34Д	Взр
Слой		$F_{(2,9)}=134,8,$	$F_{(2,9)}=23,56,$	$F_{(2,12)}=12,77,$	F <sub>(2,6)</sub> =9,389,
II-III		p<0,0001	p<0,001	p<0,01	p<0,05
Слой V	F <sub>(2,18)</sub> =0,5159,	$F_{(2,9)}=12,6,$	F <sub>(2,48)</sub> =15,63,	F <sub>(2,12)</sub> =4,712,	$F_{(2,6)}=11,08,$
	p>0,05	p<0,01	p<0,0001	p<0,05	p<0,01
Слой			$F_{(2,9)}=23,01,$	F <sub>(2,12)</sub> =0,6188,	$F_{(2,6)}=15,54,$
VI			p<0,001	p>0,05	p<0,01

(0-4Д vs 14Д, p<0,01). <u>На сроке 34 дня</u> плотность клеток в обеих частях поля 17 существенно не меняется и составляет 68±33 кл/мм<sup>2</sup> – 17п и 86±44 кл/мм<sup>2</sup> – 17ц. <u>Ко взрослому состоянию</u> плотность клеток увеличивается в периферии поля 17 (125±25 кл/мм<sup>2</sup>) (34Д vs B3p, p<0,05), но не его центре (102±25 кл/мм<sup>2</sup>). В поле 18, как только иммунопозитивные клетки становятся доступны для анализа, их

плотность максимальна (10Д: 191±146 кл/мм<sup>2</sup>) и в дальнейшем постепенно сокращается до 156±86 кл/мм<sup>2</sup> – в 14 дней, 107±31 кл/мм<sup>2</sup> – в 34 дня и 101±27 кл/мм<sup>2</sup> – у взрослых животных. Однако, значения в 10 дней крайне вариабельны, что не позволяет показать достоверность нисходящего тренда (рис. 35А, таб. 12).

Сравнения внутри возрастных групп. Сравнение областей анализа 17п, 17ц и 18 между собой показывает яркие различия в 10 дней, когда значения относительной плотности в поле 18 (2,77±0,35 у.е.) на 92% и 98% больше, чем в 17ц (0,21±0,33 у.е.; 17п vs 18, p<0,0001) и 17п (0,02±0,06 у.е.; 17ц vs 18, p<0,0001) соответственно. В 14 дней поле 18 сохраняет повышенную плотность клеток относительно поля 17, но разрыв сокращается до 27% с центром поля 17 (17ц: 1,07±0,25 у.е.) и 59% с его периферией (17п: 0,56±0,24 у.е.). Также в этом возрасте проявляется достоверная разница между плотностью клеток в центре и периферии поля 17 (51%; 17п vs 17ц, p<0,01). В 34 дня разница между 17ц (0,95±0,19 у.е.) и 18 (1,28±0,26 у.е.) остаётся на таком же уровне и составляет 35%, тогда как разница плотности клеток между 17ц и 17п (0,77±0,21 у.е.) уменьшается до 19% и теряет статистическую достоверность. У взрослых животных отсутствует разница плотности клеток между 17ц (0,93±0,16 у.е.) и 18 (0,92±0,15 у.е.), в то время как плотность клеток в 17п (1,15±0,19 у.е.) становится больше, чем в 17ц на 24% (17п vs 17ц, p<0,05) и поле 18 на 25% (17п vs 18, p<0,05) (рис. 35Б, таб. 13).

### <u>Слой VI</u>

Возрастная динамика. Первые иммунопозитивные клетки VI слоя коры зарегистрированы <u>в 14 дней</u>: в поле 18 плотность максимальна по сравнению с другими возрастными группами и равна 363±175 кл/мм<sup>2</sup>; в поле 17 значения составляют 167±53 кл/мм<sup>2</sup> и 219±78 кл/мм<sup>2</sup> в центре и периферии соответственно. <u>К 34 дням</u> плотность клеток в поле 18 снижается до 274±90 кл/мм<sup>2</sup>; а в 17 поле плотность напротив возрастает до 308±85 кл/мм<sup>2</sup> в 17ц (14Д *vs* 34Д, p<0,01) и 307±141 кл/мм<sup>2</sup> в 17п. У взрослых животных плотность клеток во всех областях анализа достигает минимальных значений: 108±33 кл/мм<sup>2</sup> – в

**Таблица** 14. Статистические значения Nested ANOVA при сравнении возрастных групп по доле SMI-32(+) мечения в слоях II-III, V и VI полей первичной зрительной коры. 17п, 17ц – представительство периферии и центра поля зрения в поле 17 соответственно; 18 – поле 18.

	17п	17ц	18
Слой	F <sub>(3,12)</sub> =24,48,	F <sub>(3,12)</sub> =18,07,	F <sub>(3,12)</sub> =43,78,
II-III	p<0,0001	p<0,0001	p>0,0001
Слой V	F <sub>(4,18)</sub> =23,01,	F <sub>(4,18)</sub> =6,141,	F <sub>(4,18)</sub> =3,012,
	p<0,0001	p<0,01	p>0,05
Слой VI	F <sub>(2,9)</sub> =12,29, p<0,01	F <sub>(2,9)</sub> =20,71, p<0,01	F <sub>(2,9)</sub> =7,395, p<0,05

поле 18 (34Д *vs* Взр, p<0,01), 118±41 кл/мм<sup>2</sup> – в 17ц (34Д *vs* Взр, p<0,001), 177±64 кл/мм<sup>2</sup> – в 17п (рис. 35А, таб. 12).

Сравнения внутри возрастных групп. Сравнение областей анализа (17п, 17ц, 18) в пределах отдельных срезов показало, что в первой иммунопозитивной возрастной группе (14Д) плотность клеток в поле 18 (1,39±0,36 у.е.) выше, чем в 17ц (0,69±0,25 у.е.) и 17п (0,92±0,31 у.е.), на 101% и 51% соответственно. К 34 дню это различие нивелируется, и плотность клеток примерно равна во всех областях анализа: 0,94±0,27 у.е. – 18; 1,06±0,22 у.е. – 17ц; 1,01±0,30 у.е. – 17п. У взрослых животных плотность клеток в 17п (0,69±0,25 у.е.) становится больше, чем в 17ц (0,88±0,24 у.е.) и поле 18(0,81±0,24 у.е.) на 33% и 38% соответственно, при этом 17ц от 18 существенно друг от друга не отличаются (рис. 35Б, таб. 13).

### 3.4.3 Доля SMI-32(+) мечения в первичной зрительной коре

Динамика прироста доли SMI-32(+) мечения с возрастом зависит от слоя (рис. 36, таб. 14).



**Рисунок 36.** Возрастная динамика доли SMI-32(+) мечения в первичной зрительной коре. Абсолютные (% от анализируемой площади слоя) (А) и относительные значения (условные единицы) (Б) доли SMI-32(+) мечения в слоях II-III, V, VI. 17n – представительство периферии поля зрения в поле 17; 17ц – представительство центра поля зрения в поле 17; 18 – поле 18; 0-123Д, Взр – возрастные группы; средние значения  $\pm$  ст.откл., \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; \*\*\*\* – p<0,0001, posthoc Tukey mecm.

**Таблица 15.** Статистические значения Nested ANOVA при сравнении слоёв II-III, V и VI первичной зрительной коры по относительной доле SMI-32(+) мечения в возрастных группах (0-34 дня (Д) и взрослых животных (Взр)).

	0-4Д	10Д	14Д	34Д	Взр
Слой		$F_{(2,9)}=5,101,$	F <sub>(2,48)</sub> =97,75,	F <sub>(2,12)</sub> =44,61,	$F_{(2,6)}=11,93,$
II-III		p<0,05	p<0,0001	p<0,0001	p<0,01
Слой V	F <sub>(2,18)</sub> =49,55,	F <sub>(2,36)</sub> =39,94,	$F_{(2,9)}=11,1,$	$F_{(2,12)}=1,156,$	F <sub>(2,6)</sub> =0,8148,
	p>0,0001	p<0,0001	p<0,01	p>0,05	p>0,05
Слой			F <sub>(2,45)</sub> =41,29,	F <sub>(2,12)</sub> =15,64,	$F_{(2,45)}=1,9,$
VI			p<0,0001	p<0,001	p>0,05

# <u>Слой V</u>

Возрастная динамика. <u>В первую неделю (0-4Д)</u> доля SMI-32(+) мечения составляет 7,7±2,9% в 17п, 12,2±5,2% в 17ц, и 16,8±5,2% в поле 18. <u>В 10Д</u> показатели остаются практически неизменными: 9,2±1,8% – 17п; 12,7±2,5% – 17ц; 15,1±4,7% – 18. Практически те же значения доли SMI-32(+) мечения области анализа сохраняют <u>к 14Д</u>: 17п – 9,6±4,7%; 17ц – 11,5±4,4%; 18 – 14,4±3,5%. <u>Между 14Д и 34Д</u> происходит существенный рост SMI-32(+) метки как в поле 17, так и поле 18: 19,7±5,7% - в 17п (14Д vs 34Д, p<0,001), 19,5±6,2% – в 17ц (14Д vs 34Д, p<0,05) и 20,4±4,8% – в поле 18. <u>После 34Д</u> доля SMI-32(+) мечения меняется слабо; у взрослых составляя 21,4±3,8% – 17п, 20,8±3,8% – 17ц и 20,7±5,5% – 18. В итоге, доля SMI-32(+) мечения от рождения до взрослого состояния больше всего вырастает в 17п – в 2,8 раза (0Д vs Взр, p<0,0001), менее – в 17ц (в 1,7 раза; 0Д vs Взр, p<0,05), меньше всего – в поле 18 (в 1,2 раза) (рис. 36A, таб. 14).

Сравнения внутри возрастных групп. В первую неделю (0-4Д) существует градиент с минимальными значениями в периферии поля 17п (0,63±0,21 у.е.), промежуточными в центре поля 17ц (0,98±0,22 у.е.) и максимальными значениями в поле 18 (1,4±0,29 у.е.): доля SMI-32(+) мечения в поле 18 на 30% больше, чем в 17ц (18 vs 17ц, p<0,001), в 17ц на 36% больше, чем в 17п (17ц vs

17п, p<0,001), а разница между крайними значениями градиента: полем 18 и 17п составляет 55% (18 vs 17п, p<0,0001). В <u>10Д</u> разница между 17п (0,76±0,13 y.e.) и 18 (1,21±0,14 y.e.) сокращается и составляет 37% (18 vs 17п, p<0,0001), также сокращаются различия между 17ц (1,03±0,13 y.e.) и 18 – 15% (18 vs 17ц, p<0,01) и 17п и 17ц – 26% (18 vs 17п, p<0,0001). В <u>14Д</u> разница между 17п (0,8±0,23 y.e.) и 18 (1,23±0,23 y.e.) сохраняется на уровне 35% (18 vs 17п, p<0,01), между 17ц (0,97±0,22 y.e.) и 18 составляет 21% (18 vs 17ц, p<0,05), а между 17п и 17ц сокращается до 18%. В <u>34Д</u> градиент доли мечения полностью исчезает – значения выравниваются (17п: 0,99±0,17 y.e.; 17ц: 0,97±0,16 y.e.; 18: 1,04±0,09 y.e.). <u>У взрослых</u> разница между областями анализа также не проявляется (17п: 1,03±0,1 y.e.; 17ц: 0,99±0,07 y.e.; 18: 0,98±0,12 y.e.) (рис. 36Б, таб.15).

## <u>Слои II-III</u>

Возрастная динамика. <u>В 10 дней</u> доля SMI-32(+) мечения н в поле 17 и поле 18 низка ( $17\pi - 0,3\pm 0,3\%$ ;  $17\mu - 0,6\pm 0,2\%$ ;  $18 - 2\pm 0,9\%$ ). <u>В 14Д</u> доля мечения слабо меняется:  $1\pm 1\%$  ( $17\pi$ ),  $1,2\pm 0,7\%$  ( $17\mu$ ) и  $3,2\pm 1,7\%$  (18). <u>В 34Д</u>доля мечения подрастает: до  $2,4\pm 1,7\%$  ( $17\pi$ ),  $2,4\pm 2\%$  ( $17\mu$ ) и  $5,2\pm 2,9\%$  (18). <u>У взрослых</u> доля мечения значительно больше, чем в предшествующих группах ( $17\pi - 21,4\pm 3,8\%$ ;  $17\mu - 20,8\pm 3,8\%$ ;  $18 - 20,7\pm 5,5\%$ ) (рис. 36А, таб. 14).

Сравнения внутри возрастных групп. Начиная с возраста 10Д, ярко выражена разница между полем 18 и 17п (1,94±0,67 у.е. vs 0,39±0,44 у.е., p<0,05), составляя 80%. <u>В 14Д</u> разница между полем 18 и 17ц и 17п составляет 63%/74% и достоверна в обеих случаях (1,83±0,34 у.е. vs 0,68±0,3 у.е., p<0,0001; vs 0,48±0,27 у.е., p<0,0001). <u>В 34Д</u> разница в доле мечения между полями (61% и 58%) меняется слабо, различия остаются достоверными (1,65±0,27 у.е. vs 0,65±0,21 у.е., p<0,0001; vs 0,69±0,21 у.е., p<0,0001). У взрослых разница между полем 18 и 17ц, и 17п сокращается до 40/44%, оставаясь достоверной (1,28±0,18 у.е. vs 0,88±0,18 у.е., p<0,05; vs 0,84±0,13 у.е., p<0,05). Разница между 17п и 17ц недостоверна (рис. 36Б, таб. 15).

### <u>Слой VI</u>

Возрастная динамика. <u>В 14Д</u> доля SMI-32(+) мечения мала во всех участках коры (17п: 0,9±1,1 %; 17ц: 0,9±0,9 %; 18: 2,84±2,38 %). В <u>34Д</u> доля мечения нарастает (17п: 4,6±4,7 %; 17ц: 5,4±5 %; 18: 9,3±5 %); у <u>взрослых</u> она максимальна (17п: 16,2±6 %; 17ц: 17,2±7,5 %; 18: 16±7,9 %) и достоверно отличается от предыдущих возрастных групп (рис. 36А, таб. 14)

Сравнения внутри возрастных групп. В <u>14Д</u> относительная доля SMI-32(+) мечения значительно больше в поле 18 (1,8±0,49 у.е.), чем в 17ц (0,61±0,39 у.е.) и 17п (0,59±0,42 у.е.), разница между ними составляет 66% (18 vs 17ц, p<0,0001) и 67% (18 vs 17п, p<0,0001). <u>В 34Д</u> разница между долями мечения в поле 18 и 17ц, 17п составляет 55% и 63% (1,65±0,38 у.е.vs 0,74±0,25 у.е., p<0,001; vs 0,61±0,23 у.е., p<0,01). <u>У взрослых</u> различия между 17п (1,01±0,14 у.е.), 17ц (1,05±0,15 у.е.) и 18 (0,94±0,15 у.е.) не выявлены (рис. 36Б, таб. 15).

### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### 4.1 Общие выводы о развитии зрительного таламуса

В результате проведённой работы накоплен большой массив данных, на основе которых можно получить новую информацию не только о развитии SMI-32(+) клеток, но и о развитии НКТ, как такового. В первой части обсуждения будут приведены рассуждения на эту тему, описывающие рост и поворот НКТд в процессе развития, а также ориентацию составляющих его элементов.

### 4.1.1 Рост ядер

Выявлены различия роста НКТд в сагиттальной и фронтальной плоскостях (площадь в сагиттальной плоскости увеличивается в 4,5 раза, во фронтальной – в 3,2 раза (рис. 25, 27, 28)). Поскольку в сагиттальной плоскости залегает представительство вертикали поля зрения, а во фронтальной плоскости – представительство горизонтали поля зрения, можно сделать вывод, что НКТд растёт больше по представительству вертикали поля зрения, нежели горизонтали. Различия в росте НКТ в разных плоскостях резки могут влиять на все остальные исследуемые параметры, поэтому следует рассмотреть возможные причины такой разницы.

Развитие НКТд напрямую связано с развитием нижележащей сетчатки (Sretavan, Shatz, 1987), и, вероятно, особенности роста этого ядра могут быть объяснены некой долей преемственности происходящих в сетчатке событий. Известно, что сетчатка растёт в целом радиально из *area centralis* к периферии (Rapaport, Stone, 1984), в этом порядке появляются все виды клеток сетчатки: новые ганглиозные клетки появляются до рождения (Walsh, Polley, 1985), другие виды клеток сетчатки продолжают появляться в периферии вплоть до 21 дня после рождения (Johns et al., 1979). Показано более раннее развитие сетчатки по горизонтали поля зрения (Rapaport, Stone, 1982; Stone et al., 1981).

Кроме того, в НКТд одного полушария представлена половина поля зрения, т.е. только часть сетчатки (назальная сетчатка из контралатерального глаза и темпоральная – из ипсилатерального) – это значит, что вертикальная периферия от 0° до 50° поля зрения представлена дважды, в верхней и нижней частях поля зрения, а горизонтальная периферия в том же диапазоне представлена один раз (рис. 37). В представительстве горизонтали поля зрения также представлен участок от 50° до 90°, однако фактор магнификации, который приводит увеличению сжатия представительства поля зрения от центра к периферии в НКТ (Sanderson, 1971a; Schneider et al., 2004) и зрительной коре (Tusa et al., 1978), приводит к тому, что представительство верхней и нижней периферии от -50° до  $+50^{\circ}$  занимают бо́льшую площадь НКТд, чем 0-90° представительства горизонтальной периферии (рис. 37).

Таким образом, оба перечисленных фактора – опережающее развитие представительства горизонтали в сетчатке и увеличенная доля вертикальной периферии в НКТд – могут приводить к меньшему росту НКТд в представительстве горизонтали поля зрения (фронтальные срезы) относительно вертикали поля зрения (сагиттальные срезы).

# 4.1.2 Ориентация сомы SMI-32(+) клеток и направление ретинотопических изолиний

Нами показано, что клетки А-слоёв НКТд на фронтальных срезах ориентированы перпендикулярно слоям и имеют ростральный уклон – на сагиттальных срезах. Кроме того, у животных возрастом менее 4-х недель в А-слоях присутствовали меченые отростки нейронов, ориентация которых совпадала с ориентацией сомы SMI-32(+) клеток. Первое из очевидных объяснений этому – топика проекционных колонок – представительство одного и того же градуса поля зрения по всей толщине НКТд. С использованием электрофизиологических данных показан ростральный уклон проекционных колонок (-41-57° – замерен нами по представленным в статье илюстрациям) в сагиттальной плоскости (Bishop et al., 1962; Sanderson, 1971b), который сходен с полученным нами углом наклона сомы у взрослых животных (-46°). Проекционные колонки во фронтальной плоскости изображают либо под прямым углом (0°) (Bishop et al., 1962; Eysel, Wolfhard, 1983), либо с медиальным



**Рисунок 37.** Представительство полуполя зрения (слева) на сагиттальном (справа сверху) и фронтальном (справа снизу) срезах дорзального наружного коленчатого тела. X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> – представительство от 10° до 50° поля зрения, Y<sub>1</sub> – представительство от 50° до 90° поля зрения. ВМ, ГМ – вертикальный и горизонтальный меридианы. Масштабная линейка – 1 мм.

уклоном (-45°) к межслойной границе (Sanderson, 1971b). В нашей работе показан небольшой медиальный уклон клеточной сомы (-8°) у взрослых животных, при этом данный показатель сильно варьирует, в зависимости от слоя/среза (9°-(-25°)), что может частично объяснять различия в ранее опубликованных данных. Таким образом, исходя из сходства описываемых величин, мы полагаем, что *угол наклона клеточной сомы в А слоях соответствует углу наклона проекционных колонок НКТд*. Возможно, выявленный в данной работе наклон сомы и отростков нейронов, а также угол наклона проекционных колонок в физиологических работах, отражают особенности микроанатомической организации НКТд, которую в ранних исследованиях называли «кипарисом» («cypresses»), и полагали связанным со

способом ветвления ретиногеникулятных аксонов (Hayhow, 1958; Szentágothai, 1973), а позже связали с функциональной организацией проекционных колонок (Sanderson, 1971а). Основой для формирования подобной упорядоченности могут выступать пути миграции предшественников нейронов во время нейрогенеза, как это показано для НКТд приматов (Rakic, 1977).

Иммунопозитивные к SMI-32 клетки слоя См демонстрируют иной тип ориентации сомы. На фронтальных срезах они не проявляют ярко-выраженной ориентированности ни в одном из направлений, а на сагиттальных срезах их тела вытянуты параллельно слоям НКТд с небольшим дорсальным уклоном (-18°), и, поперёк следовательно, ориентированы изолиний ретинотопического представительства горизонтали поля зрения и вдоль представительства вертикали. Разница в выраженности определённой ориентации сомы нейронов в НКТд в зависимости от плоскости резки может указывать на предпочтительную ориентацию клеток слоя См по изолиниям вертикали, но не горизонтали поля зрения. Тем более, что схожим образом, по линиям элевации (в рострокаудальном направлении), вытянуто ветвление приходящих В НКТд ретинальных аксонов Y-клеток (Bowling, Michael, 1984), а также приходящих в поле 18 геникуло-кортикальных аксонов (Humphrey et al., 1985a), в основном также образуемых У клетками (только в данном случае, не ретинальными, а геникулятными). Для исследования этого вопроса необходимо визуализировать трёхмерное ветвление релейных клеток слоя См, но работ, посвящённых этой задаче не обнаружено. Схожее явление вытянутости представительства вертикали поля зрения показано в верхних холмиках (кролик: (Hughes, 1971); кошка: (McIlwain, 1975)).

Таким образом SMI-32(+) клетки в А-слоях и слое См применяют разные стратегии, залегая вдоль проекционных колонок или по изолиниям ретинотопического представительства, что может отражать анатомическую основу функциональных свойств Y-клеток в разных слоях НКТд, сказываясь, например, на размере рецептивных полей клеток в разных слоях (Yeh et al., 2003).



**Рисунок 38**. Зависимость площади сомы SMI-32-позитивных (+) клеток их ориентации в наружном коленчатом теле. A – возрастная динамика площади сомы SMI-32(+) клеток в участке A-слоёв, где была замерена ориентации сомы на фронтальных (чёрный цвет) и сагиттальных (серый цвет) срезах. (a) - p<0,01 \* – p < 0,05, пост-хок Tukey-mecm; E – угол наклона сомы к межслойному пространству A-слоёв (толстый пунктир) на сагиттальных срезах и условный угол рассечения сомы при резке во фронтальной плоксости (тонкий пунктир); S сагит./S фронт. – площадь сечения сомы в сагиттальной и фронтальной плоскости соответственно; R-C – рострокаудальное направление.

Вытянутость сомы клеток, вместе с её ориентированностью относительно слоёв НКТд объясняет одну наблюдаемую в работе особенность: площадь сечения сомы клетки во фронтальной плоскости всегда меньше, чем в сагиттальной, потому что плоскость фронтальной резки не проходит через самую длинную ось сомы замеряемых нейронов (рис. 38).

# 4.1.3 Ориентация сомы SMI-32(+) клеток и ориентация их дендритного древа

Высока вероятность того, что ориентация сомы на срезе отражает общую ориентацию дендритного древа клетки. Данному предположению соответствуют клетки ПГЯ и слоя См НКТд, ветвление дендритов которых преимущественно

НКТд (ПГЯ: (Fitzgibbon, 2007); См: ориентировано параллельно слоям (Friedlander et al., 1979). Совпадает ориентация сомы и дендритного древа и у клеток МИЯ (Raczkowski, Sherman, 1985). Кроме того, данной закономерности следуют W-клетки Сп слоёв НКТд (Stanford et al., 1983). SMI-32(+) клетки Аслоёв, вытянутые вдоль проекционных колонок, схожи по этому параметру с Хклетками, которые также расположены в А-слоях НКТд и ориентированы поперёк А-слоёв (Friedlander, 1982). Ориентация сомы Х-клеток, как и в описанных выше примерах, повторяет ориентацию их дендритного древа, которое также узко ветвится параллельно проекционным колонкам (Stanford et al., 1983), что вероятно служит основанием для формирования относительно небольших рецептивных полей этих клеток. И хотя антитела SMI-32 выделяют в НКТд популяцию У клеток, у которых дендритное древо принято считать округлым, а не овальным, многие из У клеток, показанные в посвящённым им работах, также имеют вытянутое дендритное древо (Coleman, Friedlander, 2002; Friedlander, 1982), что, как и случаях выше, может проявляться в ориентации сомы нейрона. Более широкий анализ литературы также показывает вероятное наличие зависимости ориентации сомы от ориентации дендритного древа клетки: в ряде работ, включающих изображения сомы и дендритного древа, направление, в котором они вытянуты, зачастую совпадает (Friedlander et al., 1981; Jin et al., 2001; McMullen et al., 1984; Pol Van Den, 1982; Saini, Garey, 1981).

# 4.1.5 Ориентация сомы SMI-32(+) клеток и постнатальный поворот зрительного таламуса

Показано постепенное изменение ориентации сомы клеток А-слоёв НКТд и ПГЯ в сагиттальной плоскости – угол становится более ростральным (рис. 39). Известно, что во время онтогенеза форма НКТд значительно меняется (рис. 27, 28), а также происходит его разворот в сагиттальной плоскости (рис. 39) особо явный в первые недели жизни. При этом не описано каких-либо смещений во внутренней организации ядра в связи с этими изменениями формы и положения НКТд в мозге. Поскольку «поворот» ориентации клеточной сомы



**Рисунок 39.** Иллюстрация изменений угла наклона сомы в А-слоях дорзального наружного коленчатого тела (НКТд). Верхний ряд – средний угол наклона длинной оси сомы SMI-32-позитивных клеток в А-слоях НКТд относительно границы между слоями. Нижний ряд – постнатальное вращение НКТд и перигеникулятного ядра (ПГЯ) по (Kalil, 1978b); угол наклона штриховки – среднее значение наклона сомы в возрастной группе. 0Д и 28Д – возрастные группы в днях, Взр. – взрослые животные; А, А1, См – слои НКТд.

противоположен повороту самого НКТд (рис.39), возможно, что мы наблюдаем «сопротивление» описанных выше структурных элементов НКТд повороту всего комплекса НКТд в пространстве головного мозга.

### 4.1.6 Размер сомы и локализация SMI-32(+) клеток

В результатах описаны зависимости таких параметров, как размер и округлость клеточной сомы, от района залегания нейронов в НКТд. Во-первых, в обеих плоскостях резки зафиксирован восходящий дорсо-вентральный градиент площади сомы: увеличение площади от слоя А к слою См на 9-17%, в зависимости от возрастной группы. Во-вторых, сома клеток имеет разный размер в разных участках ретинотопического представительства НКТд. Самые крупные клетки располагались в представительстве центра поля зрения, меньший размер

сомы имели клетки в горизонтальной бинокулярной периферии и вертикальной верхней периферии, самые маленькие клетки находились в монокулярной части НКТд. Нисходящий центро-периферический градиент площади сомы повидимому, характерен для всех релейных клеток НКТд (LeVay, Ferster, 1977; Kalil, 1978b). Размер сомы предположительно связан с общим объёмом поддерживаемых нейроном отростков, как дендритное таких древо и терминальное ветвление аксонов (Coleman, Friedlander, 2002; Ho et al., 1989; Humphrey et al., 1985b; Ling et al., 2012), что в свою очередь может коррелировать с размером рецептивного поля зрительных нейронов. Электрофизиологические данные указывают на разницу рецептивных полей в слоях НКТд: в слое А выявлены самые маленькие рецептивные поля, в слое А1 размер рецептивных полей больше, чем в A (Hoffmann, Sireteanu, 1977), а в слое См рецептивные поля самые крупные (Yeh et al., 2003), что согласуется с послойным изменением площади сомы SMI-32(+) клеток, показанным в данной работе (рис. 21). В то же время, на первый взгляд, более крупная сома в представительстве центра поля зрения по сравнению таковой в представительстве периферии противоречит нашему предыдущему предположению о связи размера сомы и рецептивного поля, потому что известно, что размер рецептивных полей У клеток в центре поля зрения меньше, чем в периферии (Lehmkuhle et al., 1980b). Однако, следует помнить об уже описанном выше факторе магнификации, следствием которого является тот факт, что проекция 5-10° поля зрения занимает половину бинокулярной части НКТ шириной 50° (рис. 37). Это означает, что даже имея относительно большое дендритное древо, размер рецептивного поля в пределах представительства 5-10° может быть меньше, чем у клетки с меньшим размером дендритного древа, но залегающей в представительстве периферии. Вероятно, представительства периферии относительно «центра» «сжатость» также проявляется и в наблюдении более круглой формы сомы нейронов "центра" относительно "периферии" (рис. 15А). В пользу этого предположения свидетельствуют данные по МИЯ, где нами показаны наиболее вытянутые

клетки (рис. 14А), в то же время литературные данные указывают на сильную «сжатость» ретинотопического представительства в этом ядре (Lee et al., 1984), чем в НКТд (Sanderson, 1971b). Обе предполагаемые закономерности: увеличение сомы нейронов за счёт увеличения рецептивного поля в дорзовентральном направлении и уменьшение сомы нейронов за счёт сжатия ретинотопических изолиний в медио-латеральном направлении – могут присутствовать в НКТд, формируя общие градиенты площади сомы нейронов.

Кроме того, существует интересная особенность, которая может быть связана с наблюдаемым распределением площади сомы в НКТд: ПГЯ, прилегающее к НКТд дорсально, существенно истончается над монокулярной частью НКТд – на фронтальных срезах, и представительством нижней периферии – на сагиттальных срезах; над этими участками встречаются единичные сильно вытянутые параллельно слоям НКТд клетки. Клетки ПГЯ, как и клетки НКТд, ретинотопически организованы (Soto-Sánchez et al., 2017; Uhlrich et al., 1991) поэтому можно предположить, что регуляция работы НКТд при помощи тормозных клеток ПГЯ в этих участках ослаблена. Также существует вероятность, что иннервирующие представительство нижней периферии клетки ПГЯ смещены ближе к представительству центра поля зрения.

Кроме общего объёма поддерживаемых отростков, с размером сомы также связывают толщину и скорость проведения аксона. Наиболее крупные клетки имеют наибольший диаметр и скорость проведения по аксону, что, вероятно, является общей закономерностью нервной ткани (Cullheim, 1978; Davis, 1971; Kovac et al., 1982). В зрительной системе хищных эта закономерность показана в некоторой мере на уровне сетчатки (Fitzgibbon et al., 1996). Из этого следует интересный вывод: в центре поля зрения находятся самые быстропроводящие Y клетки. Если позволить себе свободную интерпретацию данного факта, то учитывая, что кошка является засадным хищником, скорость реакции на движение предполагаемой добычи, которая находится в зоне броска (центре поля зрения) является критически важным эволюционным параметром.



**Рисунок 40.** Развитие SMI-32(+) мечения в ПГЯ, МИЯ и слоях НКТд. Средние значения плотности SMI-32(+) клеток на фронтальных и сагиттальных срезах (кроме МИЯ). Светло-серый – слой А; тёмно-серый – слой А1; чёрный – слой См; синий курсив – МИЯ; оранжевый курсив – ПГЯ; 0-123 – возраст в днях, Взр - взрослые животные.

### 4.2 Динамика развития SMI-32(+) мечения зрительного таламуса

### 4.2.1 Общая динамика плотности SMI-32(+) клеток

Общий паттерн развития плотности SMI-32(+) клеток характеризуется первичным нарастанием плотности SMI-32(+) клеток от рождения до возраста 1,5-5 недель с последующим снижением до взрослых значений. Каждая структура обладает индивидуальной кривой изменения плотности SMI-32-иммунопозитивных нейронов (рис. 40).

В ранний постнатальный период происходит быстрый рост исследуемых таламических ядер: между периодом новорождённости и 3-ей постнатальной неделей площадь НКТд вырастает в 2-3 раза и в ПГЯ – в 1,5-2,6 раза, а у взрослых животных вырастает ещё в 1,5 (НКТд) и 1,2-1,8 (ПГЯ) раза. При отсутствии появления новых иммунопозитивных клеток увеличение площади ядра приводило бы к снижению плотности этих клеток с возрастом. При соответствии появления новых SMI-32(+) клеток росту таламических ядер, мы бы наблюдали отсутствие изменений в плотности их залегания. Однако мы видим увеличение

плотности залегания клеток, что свидетельствует о ускоренном появлении новых SMI-32(+) клеток в этот период. Полагаем, что временная точка, когда плотность клеток начнёт спадать, соответствует точке прекращения (или значительного замедления) появления новых SMI-32(+) клеток. Так, в слое См и МИЯ заметное снижение плотности SMI-32(+) клеток начинается после третьей, а в А-слоях и ПГЯ – после четвёртой недели (рис. 40).

Одновременно с ростом таламуса в ранний постнатальный период изменяется не только плотность залегания SMI-32(+) клеток, но и плотность залегания общей популяции нейронов таламуса. Общая плотность нейронов НКТд и ПГЯ стремительно падает в первые две недели жизни (в 2,9 и 1,8 раза соответственно), далее сокращение общей плотности нейронов замедляется и до взрослого состояния падает ещё в 2,4 и 2,1 раза (рис. 26); данная динамика плотности нейронов согласуется с результатами других работ: у кошки (Elgeti et al., 1976; Kalil, 1978b), у грызунов (Satorre et al., 1986). Однако, плотность SMI-32(+) клеток между рождением и второй неделей не снижается, а либо увеличивается (слои A, A1, ПГЯ, МИЯ), либо остаётся на таком же уровне (слой См). Что так же, как и в случае с увеличением таламуса, идёт против общего тренда, а значит говорит о существенном приросте числа клеток, синтезирующих SMI-32 антиген *de novo*.

После четвёртой недели общая нейрональная плотность НКТ и ПГЯ падает примерно в 1,5 и 1,4 раза соответственно (что примерно соответствует росту этих ядер за тот же промежуток времени); в то же время плотность SMI-32(+) клеток сокращается значительно больше – в 3,4 раза. Таким образом, мы наблюдаем «дополнительную» потерю SMI-32(+) клеток. В исследовании Herbin et al. мы встретили схожее по масштабам постнатальное сокращение плотности клеток НКТд, передающих информацию в вышележащие корковые поля (релейных клеток) (Herbin et al., 2000). При этом сокращается количество релейных клеток, организующих связи с первичной зрительной корой (Herbin et al., 2000), а также почти полностью исчезают клетки, организующие связи с полем коры PMLS (Herbin et al., 2000; Bruce, Stein, 1988). На данный момент нет точного ответа, сокращается ли число релейных клеток из-за их элиминации, потери ими аксонов или их коллатералей. Поскольку SMI-32(+) клетки являются релейными (Bickford et al., 1998; Duffy et al., 2012), они могли бы разделять судьбу этой субпопуляции нейронов НКТд.

Схожее явление первоначального увеличения и последующего снижения количества SMI-32(+) клеток было показано в исследованиях развития SMI-32(+) мечения в инфрагранулярных слоях коры приматов (Burman et al., 2007; Kogan et al., 2000), в последней работе отмечено совпадение времени повышенной плотности SMI-32(+) клеток и критического периода развития. Одной из наиболее вероятных причин снижения количества корковых SMI-32(+) клеток рассматривается элиминация аксонов иммунопозитивных пирамидных клеток коры (Burman et al., 2007). По нашему мнению, данная версия является правдоподобной, поскольку показана важная роль тНФ в стабилизации аксона во время его активного роста (Boumil et al., 2018), поддержании его диаметра (Sánchez et al., 2000), участие тНФ в процессах миелинизации (Jia, Li, 2021), и ассоциации т-НФ с нейронами, организующими дальние проекции (Fuentes-Santamaria et al., 2006).

### 4.2.2 Транзиторный пик плотности SMI-32(+) клеток НКТд

Повышенная плотность SMI-32(+) клеток НКТ наблюдается во время прекритического и критического периодов развития: первый длится от рождения до начала критического периода (Feller, Scanziani, 2005), который начинается в три постнатальные недели, достигает пика пластичности в 4-5 недель, после чего постепенно угасает вплоть до 3-4 месяцев (Olson, Freeman, 1980; Wiesel, Hubel, 1963) (рис. 5, 40). Оба временных промежутка отмечены значительными перестройками в отростках геникулятных нейронов, для которых может быть необходим повышенный уровень обмена нейрофиламентов: т-НФ могут участвовать в поддержании временных коллатералей аксонов идущих в PMLS (Bruce, Stein, 1988), а также активной реорганизации аксонального ветвления

геникуло-кортикальных аксонов в полях 17 и 18 (Antonini, Stryker, 1993; Friedlander, Martin, 1989). Дендритное древо геникулятных нейронов также активно развивается в течение первых постнатальных недель (Coleman, Friedlander, 1992; Coleman, Friedlander, 2002; Mason, 1983). Вероятно, т-НФ также принимают активное участие в формировании дендритного дерева (Kogan et al., 2000), в частности показано, что степень арборизации дендритов зависит от уровня экспрессии и функционального состояния НФ (Boumil et al., 2015; Fiumelli et al., 2008; Kong et al., 1998).

Хотя основной объём работ, посвящённый т-НФ, касается функции обеспечения стабильности отростков нейрона, есть сообщения о других возможных функциях этих элементов цитоскелета, а именно, т-НФ обнаружены в синапсах, где их наличие, как показано на нокаутных к тНФ мышах, облегчает индукцию долговременной потенциации (Yuan et al., 2017) – одного из ключевых элементов, обеспечивающих пластичность зрительной системы в критический период развития (Cooke, Bear, 2014; Lo et al., 2002).

В связи с этим вызывает интерес другое явление: у Y нейронов показан транзиторный пик плотности коротких дендритных отростков, также известных как филоподии (Coleman, Friedlander, 2002). Эти временные структуры включены в процессы образования синаптических контактов с аксонами (Lohmann, Bonhoeffer, 2008; Yoshihara et al., 2009), крайне подвижны (могут появляться и исчезать за минуты) и быстро изменяют форму и плотность расположения на дендритах (Lohmann, Bonhoeffer, 2008; Portera-Cailliau et al., 2003). В работе Coleman с соавт. максимальную плотность филоподий на поверхности дендритов Y клеток наблюдали в пять постнатальных недель (промежуток между 1 и 5 неделями в работе не описан) (Coleman, Friedlander, 2002), что совпадает с высоким уровнем SMI-32(+) мечения в данной работе.

Кроме того, прослеживается связь между наличием зрительной стимуляции и уровнем экспрессии т-НФ. В нашей работе показано, что характер SMI-32(+) мечения практически не отличается в экспериментальных группах,

взятых до открытия глаз (новорождённые и 4-дневные животные), тогда как в группе, взятой вскоре после открытия глаз (10-дневные животные) наблюдают скачок плотности SMI-32(+) клеток, которая существенно увеличивается во всех анализируемых структурах (рис., 40). В работах других авторов, посвящённых воздействию различных видов депривации на SMI-32 иммунореактивность клеток НКТд, показали, что монокулярная депривация приводит к потере SMI-32(+) клеток в депривированных колонках глазодоминантности на корковом уровне (Duffy et al., 2007; Duffy, Livingstone, 2005) и депривированном А-слое на уровне НКТд (Duffy, Slusar, 2009; Bickford et al., 1998; Lingley et al., 2019); бинокулярная депривация не влияет на уровень экспрессии тНФ в клетках (Kutcher, Duffy, 2007); тогда как выращивание в полной темноте приводит к общей потере SMI-32(+) клеток (кора: (Duffy, Mitchell, 2013); НКТд: (Duffy et al., 2016; O'Leary et al., 2012)). Исходя из этих данных был сделан вывод, что необходимыми условиями для сокращения экспрессии тНФ являются нарушение равновесия входов из контр- и ипсилатерального глаза и/или полное отсутствие зрительной стимуляции (O'Leary et al., 2012). Необходимо отметить, что описанные выше изменения экспрессии тНФ возможны только в пределах критического периода развития и на фоне возрастного снижения пластичности зрительной системы труднее добиться изменения количества SMI-32(+) клеток (Duffy et al., 2016; Duffy et al., 2018), а у взрослых животных, начиная с одного года, запустить изменения SMI-32 мечения не получается (НКТд: (Duffy et al., 2016); кора: (Duffy, Livingstone, 2005)). Лёгкие и средние нейрофиламенты, с которыми тНФ формируют единый комплекс, ведут себя схожим образом (кора: (Duffy, Mitchell, 2013; Song et al., 2015); НКТд: (Duffy, Slusar, 2009)). Таким образом, прослеживается прочная связь между экспрессией НФ в клетках и функциональным состоянием зрительной системы.

Учитывая участие т-НФ в формировании дендритного и аксонального древа и регуляции синаптической передачи, и их чувствительность к изменению сенсорного входа, показанный в нашей работе транзиторный пик плотности SMI- 32(+) клеток играет важную роль в формировании взрослого рисунка связей релейных клеток НКТд в ходе интенсивного ремоделирования зрительной системы под влиянием зрительной стимуляции в условиях высокого уровня пластичности. Хотим добавить, что в нашем исследовании максимальное нарастание уровня тНФ имело место до начала «классического» критического периода (три недели): в возрасте 10-14 дней, полагаем, что в обозначенный период происходят ранее не изученные процессы пластических изменений нейрональных сетей под действием начальной зрительной стимуляции, которая приходится на промежуток времени между открытием глаз и просветлением зрительных сред глаза (Sherman, Murray Sherman, 1972).

### 4.2.3 Транзиторный пик плотности SMI-32(+) клеток МИЯ

Интерпретацию полученных в МИЯ результатов затрудняет тот факт, что это ядро привлекало гораздо меньшее внимание исследователей, нежели прилегающие латерально слои НКТд, особенно в аспекте его развития. Известно, что МИЯ содержит преимущественно Y клетки (Kratz et al., 1978; Raczkowski, Sherman, 1985), имеет обширный вход из сетчатки, получая аксональные коллатерали от тех же альфа-клеток сетчатки, что и крупноклеточные слои НКТд (A,A1,CM) (Tamamaki et al., 1995), имеет обширные связи с зрительными полями 18, 19, PMLS (Geisert, 1985; Rosenquist et al., 1974). Реакция клеток МИЯ на монокулярную депривацию на электрофизиологическом и морфологическом уровне схожа с таковой в НКТд: снижается количество регистрируемых Y клеток в депривированных слоях, клетки этих слоёв уменьшаются в размере (Kratz et al., 1978; Wilson et al., 1982).

Морфофункциональная схожесть МИЯ и НКТд говорит об общности процессов, протекающих в этих таламических структурах. Возможно, особенности МИЯ, такие как особая роль в сумеречном зрении (Lee et al., 1984) и дополнительные связи МИЯ с PMLS у взрослых животных (Rosenquist et al., 1974) обусловливают уникальный паттерн изменения плотности SMI-32(+) клеток в этом таламическом ядре.

# 4.2.4 Транзиторный пик плотности SMI-32(+) клеток ПГЯ

Ранее, в работах на взрослых животных, были показаны лишь единичные SMI-32(+) клетки в ПГЯ (Bickford et al., 1998; Gucht Van Der et al., 2001), поэтому в нашей работе наличие большого количества SMI-32(+) клеток в этом ядре описано впервые.

В любом возрасте SMI-32(+) клетки составляют лишь часть популяции нейронов ПГЯ: даже когда иммуноспецифическое мечение достигает пиковых значений (3 недели), SMI-32(+) клетки составляют чуть меньше половины всех нейронов (21Д: 207 кл/мм<sup>2</sup> – SMI-32(+) клетки и 442 кл/мм<sup>2</sup> – общая нейрональная популяция). На сегодняшний день полагают, что абсолютное большинство клеток ПГЯ являются тормозными, экспрессирующими фермент глуматдекарбоксилазу (ГАД) (Montero, Singer, 1984). При этом известно, что SMI-32(+) клетки относятся к проекционным возбуждающим нейронам, но не к тормозной системе. Из этого следует гетерогенность описываемой популяции тормозных нейронов ПГЯ по ранее неизвестному признаку.

В исследованиях, посвящённых тонкой морфологии клеток ПГЯ их описывают как гомогенную популяцию, без выделения каких-либо клеточных подтипов (FitzGibbon, 2006; Murakami et al., 1987). В то же время регистрируют некоторую неоднородность популяции по иммунопозитивности к кальций связывающим белкам: практически все клетки ПГЯ являются парвальбуминпозитивными (Sanchez-Vives et al., 1996; Fitzgibbon, 2002), однако некоторые из них имеют двойную метку с кальбиндином (Mitrofanis, 1992). В функциональном плане выделяют клетки с разной степенью бинокулярности: около четверти клеток чисто бинокулярные, половина клеток имеет предпочтение к ответу на стимуляцию одного из глаз, а оставшаяся четверть – чисто монокулярные клетки (Ahlsén et al., 1982; Soto-Sánchez et al., 2017; Xue et al., 1988). Кроме того, они могут быть поделены по принадлежности к тому или иному проводящему каналу зрительной системы: в это ядро заходят аксоны от X, Y и W релейных клеток HKTд (Friedlander et al., 1981; Stanford et al., 1983), сами клетки по своему ответу

на тест на нуль-позицию могут быть определены как X или Y клетки (Funke, Eysel, 1998; Xue et al., 1988), а аксоны этих клеток в свою очередь контактируют с X и Y релейными клетками A-слоёв HKTд (Funke, Eysel, 1998; Uhlrich et al., 1991). Поскольку антитела SMI-32 являются специфическим маркёром Y проводящих путей хищных и приматов (Bickford et al., 1998; Chaudhuri et al., 1996), можно предположить, что временная SMI-32 иммунопозитивность может проявляться в субпопуляции Y клеток ПГЯ.

Поскольку основной ролью т-НФ в нейроне считается стабилизация и поддержание диаметра аксона, участие в процессах миелинизации – эти особенности необходимы функциональные нейронов, для имеющих далекоидущие быстропроводящие аксоны. Однако, мы не смогли найти работы, описывающие дальние проекции нейронов ПГЯ взрослых животных; наоборот, показаны лишь проекции этих нейронов на близлежащих слоях А и А1 (Fitzgibbon, 2002; Uhlrich et al., 1991) и, лишь возможно, в других соседних таламических ядрах (Wang et al., 2001). Учитывая роль т-НФ в аксонах нейронов, можно предположить, что клетки ПГЯ имеют временные аксональные коллатерали, не определяющиеся по достижении взрослого состояния. Вероятными целями этих коллатералей могут служить структуры мозга, организующие афферентные входы к ПГЯ, но не получающие проекции из ПГЯ. Таковыми являются понтомезэнцефалическая ретикулярная формация, ядра шва, голубое пятно, ядра оптического тракта, околохолмикового ядра (Ahlsén, Lo, 1982). Кроме того, ПГЯ принимает обширные входы из первичной зрительной коры (Murphy, Sillito, 1996). В подтверждение нашей гипотезы отметим, что в исследованиях, посвящённых развитию кортико-геникулятных связей с использованием ретроградных трейсеров, определяются единичные меченые клетки ПГЯ у котят в возрасте 16-ти (Crair et al., 2001) (рисунок 4) и 24х (Coleman, Friedlander, 2002) (рисунок 2) постнатальных дней. Данные наблюдения позволяют предположить временные реципрокные проекции между ПГЯ и зрительной корой в ранний постнатальный период. Более того, в поздний

пренатальный и ранний постнатальный периоды (с 36 эмбрионального по 6 постнатальный день у кошки) кортико-геникулятные проекции по большей части остаются в ПГЯ, но не в подлежащем НКТд (McConnell et al., 1994), что, по нашему мнению, является косвенным доказательством реципрокности связей между зрительной корой и ПГЯ.

В описываемый период постнатального развития дендриты нейронов ПГЯ претерпевают значительные изменения. С 3 по 12 день наблюдают интенсивный рост и ветвление дендритов ПГЯ, к 12 дню достигается максимальная площадь их арборизации, которая сохраняется до 22 дней, после чего начинает сокращаться. В этот же временной промежуток, с 3 по 22 дни наблюдают быстрый рост количества и плотности филоподий на дендритах, и столь же быстрое сокращение числа этих структур после 22 дня (FitzGibbon, 2006). Таким образом, возрастная динамика появления и исчезновения филоподий хорошо совпадает с наблюдаемой в нашей работе динамикой плотности SMI-32(+) клеток ПГЯ. Совпадение периодов бурного роста филоподий с повышенной плотностью SMI-32(+) клеток согласуется с данными по НКТд.

Масштабное увеличение плотности SMI-32(+) клеток в ПГЯ наблюдают сразу после открытия глаз, а пиковые значения – в начале критического периода развития зрительной системы (3 постнатальные недели) (рис. 40). Первые колонки глазодоминантности обнаруживаются на 2 постнатальной; их взрослый паттерн – в возрасте 4-х недель неделе (Crair et al., 2001; Rathjen et al., 2000). Т.е. пик плотности SMI-32(+) клеток в ПГЯ совпадает с этапом наиболее активного формирования колонок глазодоминантности.

Необходимо отметить, что клетки ПГЯ отвечают на зрительную стимуляцию и имеют сложно организованные рецептивные поля (Soto-Sánchez et al., 2017), а само ядро является ближайшей к НКТд структурой, содержащей бинокулярно активируемые клетки (Ahlsén et al., 1982; Soto-Sánchez et al., 2017; Xue et al., 1988). При этом в морфологическом исследовании показано, что аксоны нейронов ПГЯ ветвятся не в одном из А-слоёв НКТд, но в обоих, хотя

предпочитают один из них (Fitzgibbon, 2002; Uhlrich et al., 1991). Являясь посредником между корой и НКТд, принимающим входы от обеих структур и обеспечивающим возвратное торможение НКТд, ПГЯ имеет все возможности для регуляции развития геникуло-кортикальных аксонов, на основе которых формируются колонки глазодоминантности. Возможно, именно наличие иннервации А-слоёв из ПГЯ, обеспечивает высокую восприимчивость клеток этих слоёв к критичной для формирования колонок глазодоминантности монокулярной депривации, тогда как С-слои оказываются слабовосприимчивы к такого рода воздействиям (Bickford et al., 1998; Sherman, Spear, 1982; Spear et al., 1989). В дополнение к вышесказанному о бинокулярных свойствах нейронов ПГЯ добавим, что в нашей работе ПГЯ практически не выявляется над монокулярным сегментом НКТд.

Заключение. Полагаем, продемонстрированная динамика SMI-32(+) мечения отражает происходящие процессы реорганизации нейрональных отростков под влиянием как внутренних механизмов, так и сенсорной стимуляции. Таким образом, на основе паттерна возрастной динамики SMI-32(+) нейронов можно судить о нормальном развитии не только корковых областей (Bourne, Rosa, 2006; Burman et al., 2007; Merkulyeva, Mikhalkin, 2021), но и докорковых структур, в частности, таламических ядер (Carden et al., 2000; Mikhalkin et al., 2021). Учитывая, что антитела SMI-32 активно используются для изучения нейрональной пластичности (Burnat et al., 2012; Duffy et al., 2018; Lingley et al., 2019), очевидно, что полученные данные будут также крайне полезны при анализе различных видов зрительной депривации, потому что от сроков проведения экспериментального вмешательства будет зависеть, находится ли ядро в фазе увеличения или сокращения SMI-32(+) мечения.

# 4.3 SMI-32(+) клетки и субпопуляции У клеток

### 4.3.1 SMI-32(+) клетки и Y нейроны у взрослых животных

Показано, что SMI-32(+) нейроны НКТд кошки по ряду параметров соответствуют У нейронам, залегающим в этой структуре. Так, известно по

литературным источникам и подтверждается в нашем исследовании, что SMI-32(+) нейроны являются крупными релейными клетками (Duffy et al., 2012) I типа по Guillery (Bickford et al., 1998), то есть имеют наиболее крупную сому из всех клеток НКТд и радиально расходящиеся дендриты, пересекающие межслойные границы (Guillery, 1966). SMI-32(+) клетки залегают в тех же частях НКТ, что и Y клетки: слоях A, A1 и Cм НКТд и МИЯ (Bickford et al., 1998; Gucht Van Der et al., 2001). Кроме того, SMI-32(+) клетки имеют характерные для Y клеток контакты с ретинальными волокнами (Bickford et al., 1998).

В нашем исследовании впервые проанализированы морфометрические параметры значительной популяции SMI-32(+) клеток (в зависимости от возрастной группы и плоскости резки было взято от 109 (0Д) до 3557 (28Д) клеток от каждого животного), что дало возможность сравнить паттерн распределения SMI-32(+) клеток с распределением Y клеток HKTд, полученным в ходе электрофизиологических исследований.

В ходе регистрации активности ретиногеникулятных волокон обнаружено, что сигналы от Y клеток сетчатки в НКТд регистрируются преимущественно на нижних границах слоёв A и A1, при этом они более выражены в слое A1 (Mitzdorf, Singer, 1977). Реконструкция паттерна распределения Y клеток на основе непосредственной записи электрофизиологических характеристик нейронов НКТд показала, что Y клетки распределены в слоях A и A1 по разному: 1) в слое A наблюдают два локальных пика, на верхней границе слоя, примыкающей к ПГЯ, и на нижней границе слоя, примыкающей к слою A1; 2) в слое A1 на верхней границе ярко выраженного пика не наблюдают, а количество Y клеток плавно прирастает от верхней границы, примыкающей к слою A, к нижней границе, примыкающей к слою См (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986) (рис. 41, чёрные столбцы). Такое же распределение в пределах НКТд показано для ретиногеникулятных аксонов *альфа*(Y)-клеток (Westland, Burke, 2002). Распределение SMI-32(+) клеток у взрослых животных, полученное в нашем исследовании, повторяет распределение Y клеток и демонстрирует такие же



**Рисунок 41.** Распределение Y нейронов и SMI-32(+) клеток взрослых животных в Aслоях HKTд. Чёрные столбцы – распределение Y нейронов у взрослых животных, полученное в работе (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986); серые столбцы – распределение относительной плотности SMI-32(+) клеток у взрослых животных в пределах A-слоёв HKTд (взято среднее значение от фронтальных и сагиттальных срезов). ВП A, СП A, НП A, ВП A1, СП A1, НП A1 – верхний, средний и нижний подслои слоёв A и A1 соответственно.

закономерности распределения для слоёв А и А1: <u>в слое А наблюдают</u> характерную U-образную форму распределения, с относительно меньшей <u>плотностью SMI-32(+)</u> клеток в центре этого слоя, тогда как в слое А1 плотность клеток нарастает к нижней его части (рис. 41, серые столбцы). Таким образом, наши данные поддерживают ранее высказанное предположение о близости популяций SMI-32(+) клеток с Y клетками.

### 4.3.2. Постнатальное развитие У проводящего канала

Накопление тяжёлых цепей нейрофиламентов отражает развитие нейронных структур, например, коррелирует с порядком развития зрительных областей коры (Bourne et al., 2005; Bourne, Rosa, 2006) и слоёв внутри конкретного коркового поля (Bourne et al., 2005; Liu et al., 1994; Song et al., 2015). Исходя из этого полагаем, что порядок появления т-НФ в нейронах на уровне НКТ также коррелирует с порядком развития структур, составляющих его внутреннюю организацию.

Полагаем, что порядок появления SMI-32(+) клеток отражает развитие популяции У клеток НКТд. Таким образом, антитела SMI-32 позволяют проследить развитие клеток У проводящего канала во время периода онтогенеза, когда их изучение с помощью электрофизиологических методов затруднено (причины рассмотрены в разделе Обзор Литературы). В нашей работе показана сложная динамика появления SMI-32(+) клеток в НКТд и МИЯ, что указывает на гетерохронное развитие клеток, принадлежащих к У проводящему каналу.

Центро-периферический градиент развития SMI-32(+) мечения НКТд. В первые две недели развития зафиксировано доминирование представительства центра поля зрения над периферией в слое А по плотности SMI-32(+) клеток на фронтальных (по представительству горизонтали поля зрения) и на сагиттальных (по представительству вертикали поля зрения) срезах. Это доминирование быстро нивелируется: в первую неделю плотность SMI-32(+) клеток в представительстве центра достоверно больше, чем в бинокулярной и монокулярной перифериях, а на второй неделе сохраняется лишь достоверное повышение плотности клеток центра над монокулярной периферией (рис. 32). Начиная с третьей недели плотность в центре, хоть и не достоверно, всегда немного ниже, чем в бинокулярной периферии. Отставание периферии в слое А согласуется с показанным ранее центро-периферическим порядком развития нейронов на уровне сетчатки (Burnat, 2015; Johns et al., 1979) и зрительной коры (Laskowska-Macios et al., 2015).

Другую картину наблюдают A1 (содержит В слое только представительство бинокулярной части поля зрения), в котором по горизонтали зрения бинокулярная периферия поля всегда доминирует над представительством центра независимо от возраста, а по вертикали поля зрения доминирование центра лишь слегка намечено в первую неделю развития (рис. 32). Разница в развитии двух А-слоёв будет подробнее описана позже (см. Слой *A vs слой A1*).

<u>Развитие Y клеток в МИЯ и слоях НКТд.</u> Как было сказано выше, плотность SMI-32(+) клеток меняется нелинейно. С точки зрения межслойных различий в пределах НКТд наиболее интересны первые 10 дней развития, когда происходит быстрое увеличение плотности SMI-32(+) клеток. Как видно на рис. 30, 40, в этот период приращение числа клеток в разных слоях образует своеобразный нисходящий градиент: максимально в слое A (в 2.0 раза) и минимально в слое См (в 1.3 раза). Что касается МИЯ: пик в плотности SMI-32(+) клеток наблюдают несколько позже – к 14 дню, при этом происходит 4кратное нарастание плотности клеток.

Исходя из разной динамики нарастания плотности иммунопозитивных клеток, и значения антител SMI-32, как маркёра зрелости нервной системы (Bourne, Rosa, 2006; Burman et al., 2007; Voelker et al., 2004), можно сделать вывод, что слой с наибольшей скоростью нарастания клеточной плотности, то есть слой А, является наименее развитым к моменту рождения, а слой с минимальным приростом клеточной плотности – слой См – наиболее зрелым. МИЯ, характеризующееся наиболее значительным приростом плотности SMI-32(+) клеток, вероятно, является наименее развитым ядром (рис. 40).

<u>Сравнение слоя См со А-слоями и МИЯ.</u> Известно, что у кошки НКТ является местом дивергенции У проводящего канала: аксоны *альфа*(Y)-клеток ипсилатеральной сетчатки дают коллатерали одновременно в МИЯ и слой A1 НКТд, а аксоны *альфа*(Y)-клеток контралатеральной сетчатки дают коллатерали в слои А, См и МИЯ (Sur et al., 1987; Tamamaki et al., 1995). Несмотря на общую афферентацию, Y клетки в А-слоях, слое См и МИЯ отличаются друг от друга по ряду функциональных свойств. Так, клетки МИЯ имеют более высокую контрастную чувствительность к более низким пространственным частотам, их рецептивные поля самые большие, по сравнению с клетками слоёв НКТд (Lee et al., 1992). В свою очередь Y клетки слоя См имеют бо́льшие рецептивные поля, контрастную чувствительность (Lee et al., 1992), а также меньший латентный период и более сильную нелинейную составляющую ответа, чем Y клетки А- слоёв (Frascella, Lehmkuhle, 1984; Lee et al., 1992; Yeh et al., 2009). Ранее было предположено, что такая функциональная дивергенция Y сигнала позволяет более эффективно использовать информацию от относительно малого числа *альфа*(Y)-клеток сетчатки (Yeh et al., 2009).

Кроме разницы в свойствах рецептивных полей, также показана разница в ответе описываемых структур на монокулярную депривацию: во всех из них (Аслоях, слое См и МИЯ) клетки уменьшаются в размере (Friedlander et al., 1982; Murakami, Wilson, 1983), однако, только в А-слоях (Friedlander et al., 1982; Sherman et al., 1972) и МИЯ (Kratz et al., 1978) снижается доля электрофизиологически регистрируемых Y клеток и изменяется характер их ответа на зрительную стимуляцию, тогда как свойства Y клеток слоя Cм остаются неизменными (Spear et al., 1989). Здесь же необходимо отметить, что в ответ на монокулярную депривацию, SMI-32(+) клетки (Bickford et al., 1998), а также клетки, меченые другим Y специфическим маркёром – Cat-301 (Kind et al., 1995), пропадают только в А-слоях, но не в слое См, намечая связь между обеими маркёрами и функциональным статусом Y клеток.

Устойчивость слоя См к экспериментальному нарушению сенсорного входа может быть обусловлена особым паттерном формируемых им со зрительной корой связей. Известно, что несмотря на то, что клетки в слое См монокулярные (Bishop et al., 1962; Spear et al., 1989), их эфференты оканчиваются независимо от ипси- и контралатеральных колонок глазодоминантности (Boyd, Matsubara, 1996), а обратные кортико-геникулятные входы слой См получает от обеих видов глазодоминантных колонок (Murphy et al., 2000). Таким образом, резистентность слоя См может быть обусловлена наличием достаточного сенсорного входа, поступающего от ипсилатерального глаза через кортикогеникулятные связи. Однако полное сохранение функции клеток слоя См лишь на основе кортико-геникулятных связей представляется маловероятным ввиду слабой ретинотопической упорядоченности (Murphy et al., 2000; Murphy, Sillito,

1996) и относительно медленному проведению электрического импульса кортико-геникулятными аксонами (Harvey, 1980; McCart, Henry, 1994).

Приведённые в предыдущей главе данные указывают на функциональную значимость повышенного уровня тНФ как маркёра пластичности нервной системы в ответ на изменения сенсорного входа в ранний постнатальный период. В слое См, таким образом, повышенная устойчивость к нарушению сенсорного входа коррелирует с наименьшей выраженностью пика плотности SMI-32(+) клеток. Вероятно, нейрохимический статус Y клеток слоя См в ранний постнатальный период ближе ко взрослому состоянию, когда уровень экспрессии тНФ не может быть снижен повреждением сенсорного входа (Duffy, Slusar, 2009; Duffy et al., 2016). Наличие резистентных Y клеток может иметь эволюционное приспособительное значение.

Сравнение слоёв А и АІ. Слои А и АІ обычно рассматривают эквивалентными по выполняемым функциям, клеточному составу И организуемым связям (Horn Van et al., 2000) и отличающимися только по зрительному входу от контралатеральной (слой А) и ипсилатеральной (слой А1) сетчаток. Такая схожесть делает А-слои популярной моделью в исследованиях межглазных взаимодействий и нейрональной пластичности в целом, в которых зачастую учитывают только эти два слоя (Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986; Duffy et al., 2018; Lingley et al., 2019). Однако, имеются данные об отличиях между А-слоями по распределению составляющих их клеточных популяций (Bowling, Caverhill, 1989; Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986), балансе организуемых синаптических контактов (Erişir et al., 1998), распределению входящих кортико-геникулятных аксонов (Murphy et al., 2000). Наши данные также показывают различия между А-слоями, а именно отставание в созревании слоя А: значения плотности в этих слоях выравниваются лишь к 4 постнатальной неделе (рис. 30, 40). Кроме того, в первые две недели в слое А показан более выраженный центро-периферический градиент развития (рис. 32). Другим
признаком отставания слоя A от развития слоя A1 являются данные по развитию общего нейронального маркёра NeuN в слоях НКТд (Merkulyeva et al., 2018).

Такие результаты оказались неожиданными, потому что ранее у развивающихся хищных было показано доминирование представительства контралатерального глаза. Во-первых, контралатеральные аксоны ганглиозных клеток сетчатки достигают НКТд раньше, чем аксоны из ипсилатерального глаза (32 vs 35 пренатальный день). В последующий пренатальный период наблюдают доминирование контралатерального входа (Chapman, 2000; Linden et al., 1981; Sretavan, Shatz, 1986). Во-вторых, показано пространственное доминирование контралатерального входа в первичной зрительной коре (Crair et al., 1998; Crair et al., 2001). Это может говорить о более широком распространении аксонов клеток слоя А (контралатеральное представительство), однако, также возможен общее пространственное доминирование вклад В иных, получающих контралатеральные входы: слоёв См и C<sub>2</sub> (Boyd, Matsubara, 1996; Dyck, Cynader, 1993; Hübener et al., 1997).

## 4.3.3 Гетерогенность популяции У-клеток

У клетки можно разделить по особенностям их функциональных характеристик и вовлечённости в те или иные пути обработки сенсорной информации. При этом мы полагаем, что распределение разнородных популяций У клеток напрямую не совпадает с анатомическими слоями. В последующих частях мы хотим обсудить три достаточно подробно описанных способа такого разделения У клеток на субпопуляции: 1) по участию в кортико-колликулярных и кортико-кортикальных зрительных путях; 2) по принадлежности к клеткам с ОN и OFF структурой рецептивного поля; 3) по образуемым ими геникулокортикальным связям с первичными зрительными областями 17 и 18. Ещё одним обнаруженным нами важным критерием деления У клеток является определение их задержки в ответе на оптимальный зрительный стимул, которая позволяет разделить их на *«lagged»* и *«non-lagged»* популяции (Saul, 2008), но ввиду



**Рисунок 42.** Схема разных геникуло-кортикальных путей для кортикокортикальных и кортико-геникулятных сетей зрительной системы (по Erişir et al., 1998). НКТд – дорсальное наружное коленчатое тело; X, Y – X и Y клетки.

отсутствия информации о пространственном распределении клеток данных типов в НКТ, этот параметр в данной работе рассмотрен не будет.

Кортико-колликулярный и кортико-кортикальный зрительные пути. НКТд «асимметрично» слоёв, отведённых кошки В плане ДЛЯ контралатерального и ипсилатерального глаза: для контралатерального входа существует (A и См) для ипсилатерального слой два слоя \_ A1. «Дополнительный» слой См преимущественно составляют У клетки, поэтому логичным объяснением такой особенности может служить неоднократно высказанная версия о существовании двух субпопуляций У клеток, которые разделены между двумя контралатеральными слоями, А и См, и смешаны в ипсилатеральном слое A1 (Murphy et al., 2000; Colby, 1988; Erişir et al., 1998). В пользу этой гипотезы говорят: бо́льшая доля У клеток относительно Х клеток в слое A1 по сравнению со слоем A (Sireteanu, Hoffmann, 1979; Wilson et al., 1976); представленность кортико-геникулятных аксонов другого глаза в слое A1, не характерное для слоя A, но характерное для слоя CM (Murphy et al., 2000); разное влияние инактивации слоёв А, А1 и См на активацию клеток верхних холмиков четверохолмия (Colby, 1988). В последней работе показано, что инактивация слоя А не влияла на активность клеток верхних холмиков, отвечающих на зрительную стимуляцию, в то же время как инактивация слоёв A1 и Cм значительно сокращала процент таких клеток; на основе этих и других результатов был сделан вывод, что Y клетки контралатерального слоя Cм участвуют в формировании кортико-колликулярных сетей, а слоя A – кортико-кортикальных сетей зрительной коры, в то же время слой A1 содержит в себе обе составляющие (Colby, 1988) (рис. 42).

Предположение о смешанном характере ипсилатерального слоя А1 применимо к результатам, полученным в нашей работе, а именно размер сомы (рис. 21) и плотность (рис. 30) SMI-32(+) клеток слоя A1 зачастую занимают промежуточное положение между соответствующими значениями в слоях А и См. Несмотря на то, что данные о характере расположения У клеток, обеспечивающих кортико-кортикальные и кортико-геникулятные сети, в Аслоях отсутствуют, учитывая паттерн распределения SMI-32(+) клеток можно предположить, что популяция ипсилатеральных У-клеток слоя А1, аналогичная клеткам слоя См, располагается в нижней трети слоя А1, поскольку клетки этой части наиболее близки по площади (рис. 22) и плотности залегания (рис. 31) к клеткам слоя См. Также на основе наших результатов можно предположить более раннее созревание кортико-колликулярных сетей, по сравнению с кортико-кортикальными, поскольку слой См, в большей степени связанный с работой кортико-колликулярных сетей, созревает раньше слоя А, который, в свою очередь, в большей степени связан с работой кортико-кортикальных сетей(см. выше). Данное предположение кажется вполне вероятным, особенно если учесть что в некоторых аспектах верхние холмики (Fosse et al., 1989; Stein, Gallagher, 1981) и организующий кортико-колликулярные связи V слой коры созревают раньше слоёв коры II-III, организующих кортико-кортикальные связи (Alcantara, Ferrer, 1995; Bourne et al., 2005).

<u>Y-ON и Y-OFF клетки НКТд.</u> Основанием, по которому Y клетки могут быть разделены на две примерно равные группы, является их принадлежность к нейронам с ON и OFF типами рецептивных полей, реагирующими на включение



**Рисунок 43.** Распределение SMI-32(+) клеток животных группы 0Д (наши данные) и распределение Y-ON (A) и Y-OFF (Б) нейронов в работе Bowling и Wieniawa-Narkiewicz (1986). Чёрные столбцы – распределение Y-клеток у взрослых животных, полученное в работе Bowling и Wieniawa-Narkiewicz; серые столбцы – распределение относительной плотности SMI-32(+) клеток у новорождённых животных (0-4 дня) в пределах A-слоёв HKTд (взято среднее значение от фронтальных и сагиттальных срезов). ВП А, СП А, НП А, ВП А1, СП А1, НП А1 – верхний, средний и нижний подслои слоёв А и А1 соответственно.

и выключение света соответственно (Enroth-Cugell, Robson, 1966; Kuffler, 1953). ON и OFF клетки организуют отдельные подслои в слоях НКТд хорька (Zahs, Stryker, 1988), норки (Vay Le, McConnell, 1982), отдельные слои у тупайи (Conway, Schiller, 1983). В НКТд кошки и обезьян сегрегация ON/OFF клеток выражена слабее (Chalupa, Günhan, 2004; White et al., 1998), однако зарегистрированы характерные паттерны их межслойного распределения (Bowling, Caverhill, 1989; Schiller, Malpeli, 1978; White et al., 1998).

В работе Bowling с соавт. было произведено детальное картирование нейронов ON-и OFF-типа в A-слоях HKTд кошки (Bowling, Caverhill, 1989; Bowling, Michael, 1984; Bowling, Wieniawa-Narkiewicz, 1986). Показано, что Y клетки ON типа (Y-ON) в основном расположены в равной степени на верхней и нижней границах слоя A; в слое A1 максимальное количество Y-ON клеток залегает в верхней трети слоя и их количество постепенно сокращается по пути к нижней трети. Y-OFF клетки слоя A1 в основном залегают в его нижней трети; в слое A1 количество Y-OFF клеток нарастает от верхней к нижней трети слоя.

Исходя из предположения, что какая-то из субпопуляций У клеток может приобретать SMI-32(+) мечение раньше других, мы сравнили распределение Y-ON (рис. 43A) и Y-OFF (рис. 43Б) клеток в пределах А-слоёв с распределением SMI-32(+) клеток у новорождённых животных (0-4 постнатальных дня), которые среди описанных возрастных групп больше всего отличаются от взрослых. В результате показано, что по сравнению с распределением Y-ON клеток SMI-32(+) клетки у новорождённых животных меньше представлены в верхней части слоя A, а в слое A1 увеличиваются в количестве от верхней к нижней части слоя, тогда как Y-ON клетки показывают обратную тенденцию (рис. 43A).

Распределение Y-OFF клеток гораздо ближе к распределению SMI-32(+) клеток у новорождённых: в обеих группах их число максимально в нижней части слоя A, а в слое A1 просматривается схожий восходящий паттерн от верхней к нижней части слоя (рис. 43Б). Полагаем, что близость распределения Y-OFF клеток взрослых животных и SMI-32(+) клеток новорождённых животных свидетельствует о преимущественной иммунопозитивности Y-OFF клеток в ранний постнатальный период.

Кроме характерного паттерна распределения SMI-32(+) клеток в А-слоях, нами показан изначально высокий уровень иммунопозитивности клеток слоя См на ранних сроках развития, что могло бы подразумевать доминирование нейронов OFF типа в этом слое. Работы, описывающие баланс ON/OFF систем в слое См взрослых животных действительно отмечают более частую встречаемость OFF-клеток по сравнению с ON-клетками в этом слое НКТд (Berman, Payne, 1989; Spear et al., 1989).

Опережающее развитие OFF-системы клеток НКТд согласуется с данными по развитию зрительной коры. Известно, что в первые две-три недели постнатального развития клетки с OFF-типом рецептивного поля встречаются намного чаще ON-клеток в первичной зрительной коре (Albus, Wolf, 1984; Braastad, Heggelund, 1985), кроме того, вероятно, что доминирующее положение OFF-клеток сохраняется в центре поля зрения у взрослых животных (Jin et al., 2008). Однако, как ни странно, на уровне НКТд ни доминирование OFF-клеток в центре поля зрения, ни раннее доминирование OFF-клеток не было выявлено с помощью электрофизиологических методов (Beckmann, Albus, 1982; Daniels et al., 1978; Dubin et al., 1986).

На уровне сетчатки OFF-клетки более метаболически активны по сравнению с ON-клетками (Kageyama, Wong-Riley, 1984) и имеют более высокий уровень фоновой спонтанной активности в условиях темноты и слабой освещённости (Mastronarde, 1983), более того, введение синаптических блокаторов не подавляет клеточный ответ OFF-клеток (Margolis, Detwiler, 2007). В развитии зрительной системы хорьков показана ключевая роль повышенного уровня активности OFF клеток для организации зрительной системы (Lee et al., 2002; Myhr et al., 2001; Zahs, Stryker, 1988). Закрытые глаза в первую неделю развития, как указано выше, обеспечивают преимущество OFF-клеткам в уровне фоновой активности. Поскольку содержащие τΗΦ клетки НКТд высокочувствительны к уровню сенсорной стимуляции (O'Leary et al., 2012) бо́льшая электрофизиологическая активность ганглиозных OFF-клеток может приводить к более ранней SMI-32 иммунопозитивности Y-OFF популяции НКТд. Вероятно, в электрофизиологических отличие ОТ метолом. иммуномечение антителами SMI-32 позволяет главным образом маркировать Y-

OFF, но не Y-ON подсистему на таламическом уровне. Поскольку на основе ON/OFF систем построена ориентационная избирательность клеток коры (Jin et al., 2011), их взаимодействие в процессе развития играет ключевую роль в обработке зрительной информации (Miller, 1994). Возможно, обнаруженная нами особенность антител SMI-32 может быть использована в изучении развития ON/OFF взаимодействия.

Геникуло-кортикальные связи с полями 17 и 18 зрительной коры. Үклетки НКТд организуют восходящие связи с первичными зрительными областями 17 и 18, исходя из этих проекций можно выделить три субпопуляции, существование которых подтверждается как электрофизиологическими (Ferster, 1990b; Mitzdorf, 1985), так и морфологическими (Humphrey et al., 1985a; Freund et al., 1985; Humphrey et al., 1985b) методами: Ү клетки, аксоны которых оканчиваются только в поля 17, только в поля 18 и те, что дают бифуркации в оба зрительных поля. В то же время наблюдают специфичный паттерн распределения У клеток, организующих связи с полем 18. В это поле посылают аксоны У клетки всех слоёв НКТд (А, А1 и См), но наиболее весомые входы идут из слоёв А1 и См (Geisert, 1985; Holländer, Vanegas, 1977; Niimi et al., 1981). Более подробная оценка распределения У клеток, организующих связи с полем 18, показала, что в пределах А-слоёв они преимущественно расположены на границах слоёв, со значительным перевесом нижней части слоя А1; кроме того представительство монокулярной периферии в поля 18 практически не представлено (Geisert, 1985). 18 Кортико-геникулятные проекции нисходящий ИЗ поля имеют дорзовентральный градиент распределения, преимущественно связываясь с нижней частью обоих А-слоёв (Murphy et al., 2000).

Паттерн распределения связей с полем 18 (рис. 44) сходен с распределения SMI-32(+) клеток у новорождённых животных (0-4 дня) (рис. 31). Из этого следует, что У клетки, образующие связи с полем 18 приобретают SMI-32 мечение раньше тех, что образуют связи с полем 17, демонстрируя гетерохронность их развития.



**Рисунок 44.** Условная схема геникуло-кортикальных связей областей 17 и 18 зрительной коры и слоёв A, A1, CM HKTд (по Geisert, 1985). Синим и зелёным показаны участки НКТд, предпочтительно связанные с полем 17 (те же цвета на изображении коры). Зелёным выделено представительство монокулярной периферии; оранжевым показаны участки, предпочтительно связанные с полем 18 (тот же цвет на изображении коры). Красными многоугольниками выделены участки интереса при замере SMI-32 иммуномечения в полях 17 и 18.

Существует вероятность того, что по крайней мере Y-OFF клетки и Y клетки, связанные с полем 18, являются одной и той же популяцией, ввиду схожего паттерна их распределения. В этом случае было бы логичным ожидать доминирование OFF системы в поля 18 даже у взрослых животных, однако, найти данную информацию оказалось сложно. В одной из работ показано, что нейроны поля 18 с простым рецептивным полем, связанные с обработкой первичной таламической информации, чаще обладают OFF, чем ON ответом (Tretter et al., 1975).

### 4.4. Развитие полей 17 и 18 первичной зрительной коры

Основываясь на полученных в нашей работе данных, можно предположить, что паттерн SMI-32(+) клеток в НКТд новорождённых животных

отражает раннее развитие субпопуляции У клеток, организующих связи с полем 18. В связи С тем. ЧТО зрительная система показывает признаки «преемственного» развития, в частности, демонстрируя центро-периферический градиент развития на разных уровнях (сетчатка (Johns et al., 1979), НКТд (наши данные), кора (Bourne et al., 2005; Laskowska-Macios et al., 2015)), мы предположили, что такая «преемственность» может существовать и для связей со зрительными областями, а именно, что поле 18 развивается раньше, чем поле 17. Поскольку антитела SMI-32 широко используются в качестве маркера развития корковых областей (Bourne, Rosa, 2006; Burman et al., 2007; Kogan et al., 2000), чтобы проверить это предположение, мы рассмотрели SMI-32 мечение в полях 17 и 18 у исследуемых возрастных групп. Поскольку оба явления прослеживаются наиболее явно в НКТд в первые две недели постнатального развития, мы сконцентрировали наше внимание на этом временном промежутке, также были взяты животные на пике критического периода (34 дня) и взрослые животные.

## 4.4.1 SMI-32(+) мечение в поле 17

Общий паттерн распределения SMI-32(+) мечения в нашей работе соответствует показанному ранее для поля 17 для возрастов 0, 14, 35 дней и взрослых животных (Song et al., 2015). Однако в этой работе ограничились лишь кратким описанием общей картины иммуномечения, и не проанализировали ни число SMI-32(+) клеток, ни её послойную организацию. Количественные данные были получены методом иммуноблоттинга, который показал постепенное увеличение количества тНФ с возрастом. Эта динамика сходна с таковой для используемой в нашей работе доли SMI-32(+) мечения, что, вероятно, связано с тем, что оба способа анализа описывают общее количество экспрессируемого белка. При этом, как будет показано ниже, динамика развития плотности SMI-32(+) нейронов иная. Причинами различий в возрастной динамике плотности SMI-32(+) клеток и доли SMI-32(+) мечения скорее всего являются нарастание

экспрессии тН $\Phi$  в соме нейронов и постепенное распространение SMI-32(+) мечения в отростки нейронов (Bourne et al., 2005; Kogan et al., 2000).

Первыми SMI-32(+) клетками коры являются пирамиды V слоя, затем, к 10 дням, появляются единичные клетки во II-III слоях, а к 2 неделям SMI-32(+) клетки зафиксированы в VI слое коры. При этом динамика в анализируемых слоях совершенно различная: в слое V клетки изначально упакованы максимально плотно, а в дальнейшем их плотность снижается; в слоях II-III плотность напротив, нарастает с возрастом; а в слое VI зафиксировать временный подъём плотности клеток в 5 недель с дальнейшим сокращением до взрослого состояния. Доля иммуномечения нарастает с возрастом, но её скорость различна в зависимости от слоя: в слое V значительное приращение происходило между 2 и 5 неделями, а в слоях II-III и VI – после 5 постнатальной недели. *Исходя из полученных данных просматривается картина неравномерного созревания клеточных слоёв с опережающим развитием слоя V, по отношению к слоям II-III и VI.* 

Отставание слоёв II-III укладывается в ранее показанную на приматах (Bourne et al., 2005; Burman et al., 2007; Kogan et al., 2000) и человеке (Ang et al., 1991) инфрагранулярные картину, когда слои созревают раньше супрагранулярных, что в целом отражает развитие коры головного мозга «изнутри-наружу» ("inside-to-outside") (Rakic, 1974; Takahashi et al., 1999). В то же время, более позднее появление клеток VI слоя коры не соответствует данной закономерности; вероятно, полученные нами данные отражают особенности коры кошки. Например, VI слой коры приматов содержит клетки, организующие кортико-колликулярные проекции (Fries et al., 1985), тогда как у кошки эти клетки приурочены к V слою коры (Hübener et al., 1990).

Интересно отметить, что в поля 17 слой VI единственный формирует временный пик плотности SMI-32(+) клеток в возрасте 5-ти постнатальных недель. При этом у кошки клетки этого слоя преимущественно формируют кортико-геникулятные связи (LeVay, Sherk, 1981), а в слоях A и A1 нами также

показан временный пик плотности иммунопозитивных клеток. Полагаем, эти факты отражают сопряжение в развитии этих структур.

<u>Центро-периферический градиент поля 17</u>. Анализ развития SMI-32(+) мечения в представительствах центра и периферии поля 17 показал признак опережающего развития представительства центра поля зрения: в первые десять дней в слое V показано отставание представительства периферии от центра по доле иммуномечения, с возрастом эти отличия пропадают (рис. 36Б). Также, в слое V SMI-32(+) мечение в представительстве периферии выражено слабее – SMI-32(+) клетки окрашены менее интенсивно, чем в представительстве центра поля зрения (рис. 34). Это согласуется с данными по НКТд: в обеих структурах отставание развития периферии наиболее выражено в первые две постнатальные недели (рис. 36). Полученные данные согласуются с центро-периферическим градиентом развития в зрительной коре приматов (Bourne et al., 2005).

Другие работы на кошке фиксируют центро-периферический градиент развития на более поздних сроках. Так, было показано отложенное начало критического периода в представительстве периферии (на 3-ей постнатальной неделе в центре и на 5-й постнатальной неделе в периферии) (Hata et al., 2000; Schmidt et al., 2002). У животных старше 5-й недели показаны различия в развитии центра и периферии по паттерну экспрессии NMDA рецепторов (Beston et al., 2010; Murphy et al., 2004); показан отложенный ответ в периферии поля зрения на бинокулярную депривацию (Laskowska-Macios et al., 2015). Таким образом, полагаем, что антитела SMI-32 могут быть использованы для наиболее раннего выявления различий в созревании нейронных сетей в представительстве центра и периферии поля зрения.

Другим интересным результатом оказалось установление доминирования представительства периферии между 5-ой постнатальной неделей и взрослым состоянием по плотности SMI-32(+) клеток (рис. 35Б). В представительстве периферии плотность SMI-32(+) клеток больше, чем в представительстве центра во всех анализируемых слоях. Ранее повышенная плотность SMI-32(+) клеток в

представительстве периферии у взрослых животных была зафиксирована в зрительной коре приматов (Hof, Morrison, 1995); авторы работы полагают это одним из признаков приуроченности SMI-32(+) мечения к Магно проводящему каналу; в нашей работе данная связь будет рассмотрена ниже.

### 4.4.2 SMI-32(+) мечение в поле 18

Время появления первых SMI-32(+) клеток в слоях поля 18 совпадает с таковым в поле 17, однако присутствует ряд отличительных черт. В слое V поля 18 показана достоверно бо́льшая доля SMI-32(+) мечения в первые две недели развития, несмотря на то что плотность этих SMI-32(+) клеток ниже, чем в поле 17 (рис. 35). К 5-ой неделе разница в доле SMI-32(+) метки пропадает. В слоях II-III поля 18 в возрасте, когда иммунопозитивная метка появляется впервые (10Д) зафиксирована большая плотность SMI-32(+) клеток и большая доля иммуномечения, по сравнению с полем 17. В дальнейшем, плотность SMI-32(+) клеток сокращается, а не нарастает, как в поле 17 (рис. 35A) и у взрослых животных плотность SMI-32(+) клеток между областями не различается. В то же время доля иммуномечения нарастает сходным с полем 17 образом (рис. 36A), разница между двумя областями постепенно сокращается до взрослых значений (рис. 36Б). В слое VI поля 18 SMI-32(+) иммуномечение впервые появляется в возрасте 2 недель, как и в поле 17. При этом, в отличие от поля 17, плотность SMI-32(+) клеток в поле 18 выше и сразу имеет максимальные значения.

Объединяя информацию по плотности SMI-32(+) клеток и доли иммуномечения можно сказать, что в возрасте 0-2 недели поле 18 показывает признаки опережающего развития во всех слоях коры, и после 5 недели - только в слоях II-III и VI.

# 4.4.3 SMI-32(+) мечение и Y проводящий канал на уровне первичной зрительной коры

Согласно доминирующей точке зрения, у приматов определённые слои первичной зрительной коры, а также определённые поля экстрастриарной коры (например, поле MT, MST и некоторые поля теменной коры) являются элементами Магно проводящего канала, так же, как и соответствующие крупноклеточные слои НКТ. Примечательно, что эти элементы, так же как и пирамидные нейроны первичной зрительной коры, организующие к ним проекции, характеризуются высоким уровнем SMI-32 иммуномечения (Bourne, Rosa, 2003; Chaudhuri et al., 1996; Soares et al., 2008). В связи с этим, становится интересной связь между SMI-32 иммунопозитивностью и Y-проводящим каналом в зрительной коре хищных.

В книге «*The cat primary visual cortex*» (Payne, Peters, 2002) на основе ряда электрофизиологических и морфологических работ (среди которых выделяются работы Mitzdorf (Mitzdorf, 1985; Mitzdorf, Singer, 1978)) подробно описаны связи, образуемые Х- и Ү-каналами в полях 17 и 18 (рис. 45). Так, в поле 17 Ү-аксоны из НКТд приходят в слой 4А, оканчиваясь на звёздчатых клетках, которые в свою очередь посылают мощные проекции в вышележащие супрагранулярные и нижележащие инфрагранулярные слои. В слое 4А также оканчиваются дендриты от пирамидных клеток V слоя, связывая клетки этого слоя с Y проводящим каналом. Х-аксоны из НКТ приходят в слой 4В, звёздчатые клетки которого проекций в супрагранулярные слои, имеют мало но плотные В инфрагранулярные слои. В то же время в слое 4В оканчиваются множественные дендритные окончания от пирамидных клеток слоя VI. Аксоны и X, и Y клеток НКТ оканчиваются не только в слое IV, но и в слое VI. В поля 18 оба описанных потока информации из IV слоя отведены под Y проводящий канал, как ключевой в иннервации этого зрительного поля. Несмотря на то, что эта схема межслойных взаимодействий описывает лишь основные связи, она позволяет говорить о том, что слои II-III и V сильнее ассоциированы с Y-проводящим каналом, в то время как слой VI обладает смешанным входом с преобладанием Х-проводящего канала.

В нашей и других работах с применением антител SMI-32 на первичной зрительной коре взрослой кошки (Gucht Van Der et al., 2001; Song et al., 2015) показано, что наиболее ярко окрашены пирамидные клетки, располагающиеся в



**Рисунок 45.** Схема, иллюстрирующая описанные в тексте нейрональные сети первичной зрительной коры на основе приходящих в неё волокон Y и X клеток дорзального наружного коленчатого тела (НКТд). I-VI – слои коры; X и Y – тип входящих волокон; 17,18 – поля коры; BX – верхние холмики четверохолмия; треугольники – пирамидные клетки; круги – звёздчатые клетки (Payne, Peters, 2002).

III и V слоях коры, тогда как в слое VI в основном метятся отростки нейронов, а сами клетки слабо различимы. Такой характер SMI-32(+) мечения хорошо совпадает с вышеописанной картиной распре деления сигнала Y-проводящего канала в слоях первичной зрительной коры. Также, выше упомянута повышенная плотность SMI-32(+) клеток в периферии поля 17 у взрослых животных, что тоже указывает на приуроченность SMI-32 мечения к Y каналу обработки информации, поскольку последний зачастую ассоциируется именно, с периферией поля зрения (Burnat, 2015; Burnat et al., 2017; Hof, Morrison, 1995). Поля 17 и 18 имеют ряд отличий: несмотря на то, что поле 17 характеризуется геникуло-кортикальным входом от всех трёх проводящих каналов, он более

специализирован на распознавании формы, мелких деталей изображения и медленно движущихся объектов, то есть ближе по функциям к X проводящему каналу. В то же время поле 18 преимущественно получает геникулокортикальные входы от Y-проводящего канала (Sherman, Spear, 1982) и является частью Y системы, специализированно обрабатывающей информацию о движении зрительных стимулов (Bisti et al., 1985; Pasternak, Maunsell, 1992; Vajdal et al., 2004).

## 4.4.4 SMI-32(+) мечение в зрительной коре и НКТд

Рассматривая развитие У/Магно и Х/Парво зрительных каналов, мы обнаруживаем, что система распознавания движения, основанная на У/Магно канале, созревает у человека относительно рано (Braddick, Atkinson, 2011; Kiorpes et al., 2012; Simic, Rovet, 2017; Wattam-Bell et al., 2010), по сравнению с системой распознавания формы, основанной на Х/Парво канале. При этом нейроморфологические исследования на приматах, включая человека, показывают опережающее созревание SMI-32 мечения в корковых полях Y/Maгно канала (Ang et al., 1991; Burman et al., 2007; Kogan et al., 2000; Mundinano et al., 2015). Анализ полученных в нашей работе данных показал аналогичный результат в первичной зрительной коре кошки: первые SMI-32(+) клетки появляются в слое V, затем – в слоях II-III и VI, что соответствует степени их вовлечённости в работу Ү-проводящего канала; а также обнаружено опережающее развитие поля 18, по сравнению с полем 17.

Поскольку оба поля имеют входы от Y клеток НКТд, возможна взаимосвязь развития SMI-32(+) мечения в полях первичной зрительной коры с гетерохронностью Y-подканалов. Было показано, что в поле 18 приходят наиболее быстрые Y афференты, тогда как в поле 17 приходят более медленные Y афференты (Mitzdorf, 1985). Это хорошо согласуется с данными о том, что наиболее быстрые Y-клетки залегают в Cм слое НКТд (Yeh et al., 2003), ведь именно в этом слое наиболее ярко проявлена предпочтительность релейных клеток образовывать связи с полем 18 (Geisert, 1985; Holländer, Vanegas, 1977;

Niimi et al., 1981). Выше, мы предположили гетерохронность созревания Yподканалов на уровне НКТд, указывая, что паттерн распределения SMI-32(+) клеток у новорождённых животных совпадает с паттерном распределения клеток, организующих связи с полем 18. Здесь мы видим, что поле 18 действительно показывает признаки опережающего развития. Возможно, что в первые две недели развития SMI-32(+) мечение НКТд и поля 18 маркирует один из Y-подканалов, который созревает раньше остальных.

Что может служить причиной опережающего созревания определённой группы Ү-клеток на уровне НКТд и поля 18? Ранее, в экспериментах по бинокулярной депривации, была показана возможность нарушения восприятия нескольких одновременно движущихся в одном направлении объектов (глобального движения) на фоне сохранения восприятия движения единичных движущихся объектов (простого движения) (Burnat et al., 2012; Zapasnik, Burnat, 2013), что позволяет нам предполагать наличие двух подсистем восприятия движения. Можно предположить, что развитие восприятия простого движения менее чувствительно к качеству зрительного окружения и для него достаточно лишь слабой засветки сетчатки, которая присутствовала в опытах Burnat и коллег, когда глаза закрывали пропускающей свет тканью (Zernicki, 1991). Таким образом, нейроны, участвующие в распознавании простого движения, в нормальных условиях начнут развиваться сразу после рождения – в условиях слабой засветки через закрытые веки – тогда как элементы подсистемы для восприятия глобального движения будут зависимы от паттернового зрительного окружения и начнут интенсивно развиваться лишь после открытия глаз и просветления их оптики (Sherman, Murray Sherman, 1972). Основой подсистемы «простого движения» могут служить относительно независимые от зрительной стимуляции OFF клетки (см. выше), что косвенно доказывает доминирование OFF-ганглиозных клеток в условиях бинокулярной депривации (Burnat et al., 2012). Отсутствие необходимости паттернового окружения, может объяснять повышенную устойчивость слоя См к монокулярной депривации путём сшития

век (Bickford et al., 1998). Возможно, эффект рассинхронизации в развитии двух У подсистем мы видим в первые две недели развития, когда отмечен ярко выраженным восходящий дорзо-вентральный градиент плотности SMI-32(+) клеток в НКТд и опережающее развитие поля 18 по сравнению с полем 17.

Поскольку паттерн распределения SMI-32(+) клеток наиболее отличен от взрослого в первые две постнатальные недели, наше внимание привлекла работа, описывающая у кошки временные связи верхних холмиков четверохолмия со слоями A, A1 и CM НКТд и его интерламинарными зонами (Stein et al., 1985). В этот же период выявлено временное уплотнение ветвления геникулокортикальных аксонов в слое V первичной зрительной коры (LeVay et al., 1978). В свою очередь клетки V слоя главными образом связаны с верхними холмиками четверохолмия (Hübener et al., 1990) и уже имеют эти связи к моменту рождения (Anker, 1977). Поскольку мы показали высокую плотность SMI-32(+) клеток в непосредственной близости от интерламинарных зон у двухнедельных животных, а на уровне коры первыми выявляются SMI-32(+) нейроны V слоя, что, вместе взятые, ЭТИ факты могут свидетельствовать о полагаем, существовании транзиторного взаимодействия «передние холмики-НКТд-кора», работающего в условиях непрозрачной оптики глаз и обеспечивающего восприятие простого движения.

#### выводы

1. Тела SMI-32-иммунопозитивных нейронов А-слоёв наружного коленчатого тела вытянуты вдоль проекционных колонок, что приводит к различию в площади их сечения, при использовании фронтальных и сагиттальных срезов. Дорзальное ядро наружного коленчатого тела растёт больше вдоль вертикального меридиана, его проекционные колонки смещаются в направлении, противоположном повороту ядра относительно базовых координат головного мозга.

2. SMI-32-иммунопозитивные нейроны обнаружены в комплексе ядер наружного коленчатого тела и перигеникулятном ядре. В пределах наружного коленчатого тела они расположены в участках локализации нейронов, относящихся по электрофизиологическим данным к Y-типу (медиальном интерламинарном ядре, слоях A, A1 и Cм). Плотность иммунопозитивных нейронов увеличивается с рождения до возраста 1,5-5 недель в зависимости от ядра с последующим снижением до взрослых значений.

3. У новорождённых животных в НКТд выявлено увеличение плотности SMI-32-иммунопозитивных нейронов в дорзо-вентральном направлении (от слоя А к слою См). С возрастом данный градиент ослабевает и к 3-й неделе снижается до уровня взрослых животных. Выявлено различное распределение SMI-32-иммунопозитивных нейронов внутри слоёв А и А1: U-образное – в слое А и линейное – в слое А1.

4. У новорождённых животных наблюдается снижение плотности SMI-32иммунопозитивных нейронов вдоль проекций горизонтального (слой А) и вертикального (слои А и А1) меридианов поля зрения в направлении от центра к периферии. Повышенная плотность нейронов в представительстве центра поля зрения утрачивается в возрасте 2-3 недель. В представительстве горизонтального меридиана слоя А1 показано изначальное увеличение плотности нейронов от центра к периферии, которое сохраняется до 4 месяца и отсутствует у взрослых животных.

5. У новорождённых животных SMI-32-иммунопозитивные нейроны выявлены только в V слое первичной зрительной коры (поля 17 и 18); с возрастом происходит 2-3-кратное снижение плотности этих нейронов в обоих полях. Первые иммунопозитивные нейроны в слоях II-III обнаруживаются у животных в возрасте 1,5 недель, в слое VI – у 2-недельных животных. Последующая возрастная динамика зависит от области коры: в поле 17 происходит нарастание плотности нейронов слоёв II-III и куполообразное изменение плотности нейронов снижается с возрастом. В поле 17 в возрасте 0-1,5 недель отмечено отставание развития иммунопозитивного мечения в представительстве периферии от такового в представительстве центра поля зрения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глезер В. Д., Гаузельман В. Е. Модули стриарной коры кошки // Сенсорные системы. – 2001. – Т. 15. – № 1. – С. 29–35.

Меркульева Н. С. Проводящие каналы зрительной системы. основы классификации // Журнал высшей нервной деятельности. – 2019. – Т. 69. – № 5. – С. 541–549.

 Меркульева Н. С. Проводящие каналы зрительной системы. Третий канал // Журнал высшей нервной деятельности им И П Павлова. – 2021. – Т. 71. – № 6. – С. 785–802.

4. Михалкин А. А., Меркульева Н. С. Методика анализа популяций Ү-нейронов в латеральном коленчатом теле у кошки // Морфология. – 2016. – Т. 150. – № 4. – С. 84–90.

5. Муравьева С. В., Фокин В. А., Ефимцев А. Ю., Шелепин Ю. Е.

Пространственно-частотные каналы зрительной системы при рассеянном склерозе // Сенсорные системы. – 2013. – Т. 27. – № 2. – С. 130–143.

 Муравьева С. В., Дешкович Ю. Е., Шелепин А. А. Магно- и парвосистемы человека и избирательные нарушения их работы // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2008. – Т. 94. – № 6. – С. 637– 649.

 Паникян К. К. Постнатальное развитие area centralis сетчатки глаза кошки // ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова. Санкт-Петербург – 2009. – 155
 с.

 Подвигин Н. Ф., Макаров Ф. Н., Шелепин Ю. Е. Элементы структурнофункциональной организации зрительно-глазодвигательной системы // Ленинград: Наука. – 1986. – 252 с.

9. Шошина И. И., Шелепин Ю. Е., Семёнова Н. Б., Пронин С. В. Особенности зрительного восприятия у больных шизофренией при терапии атипичными и типичными нейролептиками // Сенсорные системы. – 2013. – Т. 27. – № 2. – С. 144–152. 10. Aarts E., Verhage M., Veenvliet J. V., Dolan C. V., Sluis S. Van Der. A solution to dependency: Using multilevel analysis to accommodate nested data // Nature Neuroscience.  $-2014. - V. 17. - N_{2} 4. - P. 491-496.$ 

Ackman J. B., Burbridge T. J., Crair M. C. Retinal waves coordinate patterned activity throughout the developing visual system. // Nature. – 2012. – V. 490. – № 7419. – P. 219–25.

12. Adrien J., Roffwarg H. P. The development of unit activity in the lateral geniculate nucleus of the kitten. // Experimental neurology. – 1974. – V. 43. – № 1. – P. 261–75.

13. Ahlsén G., Lindström S., Lo F. S.-S. S. Functional distinction of perigeniculate and thalamic reticular neurons in the cat // Experimental Brain Research. – 1982. – V.
46. – № 1. – P. 118–126.

14. Ahlsén G., Lo F.-S. S. Projection of brain stem neurons to the perigeniculate nucleus and the lateral geniculate nucleus in the cat. // Brain research. -1982. - V.238.  $- N_{\odot} 2. - P. 433-438.$ 

15. Albus K., Wolf W. Early post-natal development of neuronal function in the kitten's visual cortex: a laminar analysis. // The Journal of Physiology. -1984. - V.348.  $- N_{2} 1. - P. 153-185.$ 

16. Alcantara S., Ferrer I. Postnatal development of calbindin-D28k
immunoreactivity in the cerebral cortex of the cat // Anatomy and Embryology. –
1995. – V. 192. – № 4. – P. 369–384.

17. Anderson J. C., Dehay C., Friedlander M. J., Martin K. A. C., Nelson J. C.
Synaptic connections of physiologically identified geniculocortical axons in kitten
cortical area 17 // Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. – 1992. –
V. 250. – № 1329. – P. 187–194.

18. 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. - № 1. - P. 103–109.

19. Anker R. L. The prenatal development of some of the visual pathways in the cat.
// The Journal of comparative neurology. – 1977. – V. 173. – № 1. – P. 185–204.
20. Antonini A., Gillespie D. C., Crair M. C., Stryker M. P. Morphology of Single Geniculocortical Afferents and Functional Recovery of the Visual Cortex after Reverse Monocular Deprivation in the Kitten // The Journal of Neuroscience. – 1998. – V. 18. – № 23. – P. 9896–9909.

21. Antonini A., Stryker M. Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade // The Journal of Neuroscience. – 1993. – V. 13. – № 8. – P. 3549–3573.

22. Atkinson J., Braddick O., Anker S., Curran W., Andrew R., Wattam-Bell J., Braddick F. Neurobiological Models of Visuospatial Cognition in Children With Williams Syndrome: Measures of Dorsal-Stream and Frontal Function // Developmental Neuropsychology. – 2003. – V. 23. – № 1–2. – P. 139–172.

23. Atkinson J., Braddick O., Rose F. E., Searcy Y. M., Wattam-Bell J., Bellugi U. Dorsal-stream motion processing deficits persist into adulthood in Williams syndrome // Neuropsychologia. – 2006. – V. 44. – № 5. – P. 828–833.

24. Atkinson J., Braddick O. Visual development. : Elsevier B.V., 2020. Вып. 1. 121–142 с.

25. Banton T., Dobkins K., Bertenthal B. I. Infant direction discrimination thresholds // Vision Research. – 2001. – V. 41. – № 8. – P. 1049–1056.

26. Beckmann R., Albus K. The geniculocortical system in the early postnatal kitten:
An electrophysiological investigation // Experimental Brain Research. – 1982. – V.
47. – № 1. – P. 144–150.

27. Benedek K., Tajti J., Janáky M., Vécsei L., Benedek G. Spatial contrast sensitivity of migraine patients without aura // Cephalalgia. – 2002. – V. 22. – № 2. –
P. 142–145.

28. Berman N., Daw N. W. Comparison of the critical periods for monocular and directional deprivation in cats. // The Journal of Physiology. – 1977. – V. 265. – № 1. – P. 249–259.

29. Berman N. E., Payne B. R. Modular organization of ON and OFF responses in the cat lateral geniculate nucleus. // Neuroscience. – 1989. – V. 32. – № 3. – P. 721–37.

30. Beston B. R., Jones D. G., Murphy K. M. Experience-Dependent Changes in Excitatory and Inhibitory Receptor Subunit Expression in Visual Cortex // Frontiers in Synaptic Neuroscience. – 2010. – V. 2. – № SEP. – P. 1–17.

31. Beurdeley M., Spatazza J., Lee H. H. C., Sugiyama S., Bernard C., Nardo A. A.
Di, Hensch T. K., Prochiantz A. Otx2 Binding to Perineuronal Nets Persistently
Regulates Plasticity in the Mature Visual Cortex // Journal of Neuroscience. – 2012. –
V. 32. – № 27. – P. 9429–9437.

32. 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.  $-1998. - V. 18. - N_{\odot} 16. - P. 6549-6557.$ 

33. Bickford M. E., Wei H., Eisenback M. A., Chomsung R. D., Slusarczyk A. S., Dankowsi A. B. Synaptic organization of thalamocortical axon collaterals in the perigeniculate nucleus and dorsal lateral geniculate nucleus // Journal of Comparative Neurology. -2008. - V. 508. - N 2. - P. 264-285.

34. Bishop P. O., Kozak W., Levick W. R., Vakkur G. J. The determination of the projection of the visual field on to the lateral geniculate nucleus in the cat // The Journal of Physiology.  $-1962. - V. 163. - N_{2} 3. - P. 503-539.$ 

35. 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. // The Journal of Physiology. – 1985. – V. 359. – № 1. – P. 259–268.

36. Blakemore C., Sluyters R. C. Van. Reversal of the physiological effects of monocular deprivation in kittens: further evidence for a sensitive period. // Journal of Physiology. – 1974. – V. 237. – № 1. – P. 195–216.

37. Bochner D. N., Sapp R. W., Adelson J. D., Zhang S., Lee H., Djurisic M., SykenJ., Dan Y., Shatz C. J. Blocking PirB up-regulates spines and functional synapses to

unlock visual cortical plasticity and facilitate recovery from amblyopia // Science Translational Medicine. – 2014. – V. 6. – № 258. – P. 258ra140.

38. Bonds A. B. B., Freeman R. D. D. Development of optical quality in the kitten eye // Vision Research. – 1978. – V. 18. – № 4. – P. 391–398.

39. Boumil E., Vohnoutka R., Lee S., Pant H., Shea T. B. Assembly and turnover of neurofilaments in growing axonal neurites // Biology Open. – 2018. – V. 7. – № 1. – P. bio028795.

40. Boumil E., Vohnoutka R., Lee S., Shea T. B. Early expression of the high molecular weight neurofilament subunit attenuates axonal neurite outgrowth // Neuroscience Letters. – 2015. – V. 604. – P. 36–41.

41. Bourne J. A., Morrone M. C. Plasticity of visual pathways and function in the developing brain: Is the pulvinar a crucial player? // Frontiers in Systems Neuroscience.  $-2017. - V. 11. - N_{\text{P}}$  February. -P. 1-9.

42. Bourne J. A., Rosa M. G. P. Neurofilament protein expression in the geniculostriate pathway of a New World monkey (Callithrix jacchus) // Exp Brain Res. – 2003. – V. 150. – № 1. – P. 19–24.

43. Bourne J. A., Rosa M. G. P. Hierarchical development of the primate visual cortex, as revealed by neurofilament immunoreactivity: early maturation of the middle temporal area (MT). // Cerebral cortex. – 2006. – V. 16. – № 3. – P. 405–14.
44. Bourne J. A., Warner C. E., Rosa M. G. P. Topographic and laminar maturation of striate cortex in early postnatal marmoset monkeys, as revealed by neurofilament immunohistochemistry // Cerebral Cortex. – 2005. – V. 15. – № 6. – P. 740–748.
45. Bowling D. B. Evidence for sublaminar orgnization of the cells of origin of the

geniculo-striate pathway in the cat: a novel method for cortical deposition of HRP // Brain Research. – 1989. – V. 502. –  $\mathbb{N}$  1. – P. 180–186.

46. Bowling D. B., Caverhill J. I. ON/OFF organization in the cat lateral geniculate nucleus: Sublaminae vs. columns // The Journal of Comparative Neurology. – 1989. – V. 283. – № 1. – P. 161–168.

47. Bowling D. B., Michael C. R. Projection patterns of single physiologically characterized optic tract fibres in cat // Nature. – 1980. – V. 286. – № 5776. – P. 899–902.

48. Bowling D. B., Michael C. R. Terminal patterns of single, physiologically characterized optic tract fibers in the cat's lateral geniculate nucleus // The Journal of Neuroscience.  $-1984. - V. 4. - N \ge 1. - P. 198-216.$ 

49. 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. // The Journal of physiology. -1986. - V. 375. - P. 561-572.

50. Boycott B. B., Wässle H. The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina // The Journal of Physiology. – 1974. – V. 240. – № 2. – P. 397–419.

51. Boyd J. D., Matsubara J. A. Laminar and columnar patterns of geniculocortical projections in the cat: Relationship to cytochrome oxidase // The Journal of Comparative Neurology. – 1996. – V. 365. – № 4. – P. 659–82.

52. Braastad B. O., Heggelund P. Development of spatial receptive-field organization and orientation selectivity in kitten striate cortex // Journal of Neurophysiology. –  $1985. - V. 53. - N_{2} 5. - P. 1158-1178.$ 

53. Braddick O., Atkinson J. Development of human visual function // Vision Research. – 2011. – V. 51. – № 13. – P. 1588–1609.

54. Braddick O., Atkinson J., Wattam-Bell J. Normal and anomalous development of visual motion processing: Motion coherence and "dorsal-stream vulnerability" // Neuropsychologia. – 2003. – V. 41. – № 13. – P. 1769–1784.

55. Bruce L. L., Stein B. E. Transient projections from the lateral geniculate to the posteromedial lateral suprasylvian visual cortex in kittens. // The Journal of comparative neurology. -1988. - V. 278. - N 2. - P. 287-302.

56. Burianová J., Ouda L., Syka J. The influence of aging on the number of neurons and levels of non phosporylated neurofilament proteins in the central auditory system of rats // Frontiers in Aging Neuroscience.  $-2015. - V. 7. - N_{\odot}$  FEB. - P. 1-10.

57. Burke W., Cottee L. J., Hamilton K., Kerr L., Kyriacou C., Milosavljevic M.
Function of the Y optic nerve fibres in the cat: do they contribute to acuity and ability to discriminate fast motion? // The Journal of Physiology. – 1987. – V. 392. – № 1. – P. 35–50.

58. Burman K. J., Lui L. L., Rosa M. G. P., Bourne J. A. Development of nonphosphorylated neurofilament protein expression in neurones of the New World monkey dorsolateral frontal cortex // European Journal of Neuroscience. – 2007. – V. 25. – № 6. – P. 1767–1779.

59. Burnat K. Are visual peripheries forever young? // Neural plasticity. – 2015. – V. 2015. – P. 307929.

60. Burnat K., Gucht E. Van Der, 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.  $- N_{2} 11. - P. 2414-2429.$ 

61. Burnat K., Hu T.-T., Kossut M., Eysel U. T., Arckens L. Plasticity Beyond V1: Reinforcement of Motion Perception upon Binocular Central Retinal Lesions in Adulthood // The Journal of Neuroscience. – 2017. – V. 37. – № 37. – P. 8989–8999.
62. Burnat K., Vandenbussche E., Żernicki B. Global motion detection is impaired in cats deprived early of pattern vision // Behavioural Brain Research. – 2002. – V. 134. – № 1–2. – P. 59–65.

63. Callaway E. M. Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system // The Journal of Physiology. – 2005. – V. 566. – № 1. – P. 13–19.
64. Carden W. B., Guido W., Ziburkus J., Datskovskaia A., Godwin D. W., Bickford M. E. A novel means of Y cell identification in the developing lateral geniculate nucleus of the cat // Neuroscience Letters. – 2000. – V. 295. – № 1–2. – P. 5–8.
65. Carulli D., Pizzorusso T., Kwok J. C. F., Putignano E., Poli A., Forostyak S., Andrews M. R., Deepa S. S., Glant T. T., Fawcett J. W. Animals lacking link protein have attenuated perineuronal nets and persistent plasticity // Brain. – 2010. – V. 133. – № 8. – P. 2331–2347.

66. Casagrande V. A., Khaytin I., Boyd J. The Evolution of Parallel Visual Pathways in the Brains of Primates // Evolution of Nervous Systems. : Elsevier, 2007. C. 87–108.

67. Chalupa L. M., Günhan E. Development of On and Off retinal pathways and retinogeniculate projections // Progress in Retinal and Eye Research. – 2004. – V. 23.
– № 1. – P. 31–51.

68. Chapman B. Necessity for afferent activity to maintain eye-specific segregation in ferret lateral geniculate nucleus // Science. – 2000. – V. 287. – № 5462. – P. 2479– 2482.

69. 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.  $-1996. - V.709. - N_{\rm P} 1. - P.17-26.$ 

70. Chen C., Regehr W. G. Developmental remodeling of the retinogeniculate synapse // Neuron.  $-2000. - V. 28. - N_{2} 3. - P. 955-966.$ 

71. Cleland B. G., Dubin M. W., Levick W. R. Sustained and transient neurones in the cat's retina and lateral geniculate nucleus // The Journal of Physiology. – 1971. – V. 217. – № 2. – P. 473–496.

72. Cleland B. G., Levick W. R. Brisk and sluggish concentrically organized ganglion cells in the cat's retina // The Journal of Physiology. – 1974. – V. 240. – №
2. – P. 421–456.

73. Colby C. L. Corticotectal circuit in the cat: a functional analysis of the lateral geniculate nucleus layers of origin // Journal of Neurophysiology.  $-1988. - V. 59. - N_{\odot} 6. - P. 1783-1797.$ 

74. Coleman J. E., Nahmani M., Gavornik J. P., Haslinger R., Heynen A. J., Erisir A., Bear M. F. Rapid structural remodeling of thalamocortical synapses parallels experience-dependent functional plasticity in mouse primary visual cortex // Journal of Neuroscience.  $-2010. - V. 30. - N_{2} 29. - P. 9670-9682.$ 

75. Coleman L. A., Friedlander M. J. Intracellular injections of permanent tracers in the fixed slice: a comparison of HRP and biocytin. // Journal of neuroscience methods. -1992. - V.44. - N 2-3. - P.167-177.

76. Coleman L. A., Friedlander M. J. Postnatal dendritic development of Y-like geniculocortical relay neurons // International Journal of Developmental Neuroscience. – 2002. – V. 20. – № 3–5. – P. 137–159.

77. Comoli E., Neves Favaro P. Das, Vautrelle N., Leriche M., Overton P. G.,

Redgrave P. Segregated Anatomical Input to Sub-Regions of the Rodent Superior

Colliculus Associated with Approach and Defense // Frontiers in Neuroanatomy. – 2012. – V. 6. – № APRIL 2012. – P. 1–19.

78. Conway J. L., Schiller P. H. Laminar organization of tree shrew dorsal lateral geniculate nucleus // Journal of Neurophysiology. – 1983. – V. 50. – № 6. – Р. 1330–1342.

79. Cooke S. F., Bear M. F. How the mechanisms of long-term synaptic potentiation and depression serve experience-dependent plasticity in primary visual cortex // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2014. – V.  $369. - N_{\rm P} 1633. - P. 20130284.$ 

80. Cragg B. G. The development of synapses in the visual system of the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-1975. - V. 160. - N_{2} 2. - P. 147-166.$ 

81. 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 // The Journal of Comparative Neurology.  $-2001. - V.430. - N_{\odot} 2. - P.235-249.$ 

82. 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. 566–70.

83. Crook J. D., Peterson B. B., Packer O. S., Robinson F. R., Troy J. B., Dacey D.
M. Y-Cell Receptive Field and Collicular Projection of Parasol Ganglion Cells in
Macaque Monkey Retina // Journal of Neuroscience. – 2008. – V. 28. – № 44. – P.
11277–11291.

84. Cullheim S. Relations between cell body size, axon diameter and axon conduction velocity of cat sciatic  $\alpha$ -motoneurons stained with horseradish peroxidase // Neuroscience Letters. – 1978. – V. 8. – No 1. – P. 17–20.

85. Cynader M. Prolonged sensitivity to monocular deprivation in dark-reared cats:
Effects of age and visual exposure // Developmental Brain Research. – 1983. – V. 8.
– № 2–3. – P. 155–164.

86. Dacey D. M., Petersen M. R. Dendritic field size and morphology of midget and parasol ganglion cells of the human retina. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1992. – V. 89. – No 20. – P. 9666–9670. 87. 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. – No 6. – P. 1373–1393.

88. Davis W. J. Functional significance of motorneuron size and soma position in swimmeret system of the lobster. // Journal of Neurophysiology.  $-1971. - V. 34. - N_{2} 2. - P. 274-288.$ 

89. Daw N. W., Fox K., Sato H., Czepita D. Critical period for monocular deprivation in the cat visual cortex // Journal of Neurophysiology. – 1992. – V. 67. – № 1. – P. 197–202.

90. Dell L. A., Innocenti G. M., Hilgetag C. C., Manger P. R. Cortical and thalamic connectivity of posterior parietal visual cortical areas PPc and PPr of the domestic ferret (Mustela putorius furo) // Journal of Comparative Neurology. – 2019. – V. 527. –  $N_{2}$  8. – P. 1315–1332.

91. Demb J. B., Zaghloul K., Sterling P. Cellular basis for the response to secondorder motion cues in Y retinal ganglion cells // Neuron. – 2001. – V. 32. – № 4. – P. 711–721.

92. Devries S. H., Baylor D. A. Mosaic Arrangement of Ganglion Cell Receptive
Fields in Rabbit Retina // Journal of Neurophysiology. – 1997. – V. 78. – № 4. – P.
2048–2060.

93. Dhingra N. K., Kao Y.-H., Sterling P., Smith R. G. Contrast Threshold of a Brisk-Transient Ganglion Cell In Vitro // Journal of Neurophysiology. – 2003. – V. 89. – №
5. – P. 2360–2369.

94. Dhruv N. T., Tailby C., Sokol S. H., Majaj N. J., Lennie P. Nonlinear Signal Summation in Magnocellular Neurons of the Macaque Lateral Geniculate Nucleus // Journal of Neurophysiology. – 2009. – V. 102. – № 3. – P. 1921–1929.
95. 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. – 1993. – V. 90. – № 4. – P. 1425–1429.
96. Dickendesher T. L., Baldwin K. T., Mironova Y. A., Koriyama Y., Raiker S. J., Askew K. L., … and Giger R. J. NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans // Nature Neuroscience. – 2012. – V. 15. – № 5. – P. 703–712.
97. Dreher B., Fukada Y., Rodieck R. W. Identification, classification and anatomical segregation of cells with X-like and Y-like properties in the lateral geniculate nucleus of old-world primates. // The Journal of Physiology. – 1976. – V. 258. – № 2. – P. 433–452.

98. 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.  $-1980. - V. 44. - N_{\odot} 4. - P. 804-826.$ 

99. Dreher B., Sefton A. J. Properties of neurons in cat's dorsal lateral geniculate nucleus: A comparison between medial interlaminar and laminated parts of the nucleus // The Journal of Comparative Neurology. – 1979. – V. 183. – № 1. – P. 47–64.

100. Dubin M., Stark L., Archer S. A role for action-potential activity in the development of neuronal connections in the kitten retinogeniculate pathway // The Journal of Neuroscience.  $-1986. - V. 6. - N \cdot 4. - P. 1021-1036.$ 

101. 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. - N 2. - P. 310-323. 102. Duffy K. R., Crowder N. A., LeDue E. E. Investigation of cytoskeleton proteins in neurons of the cat lateral geniculate nucleus. // The Journal of comparative neurology. -2012. - V. 520. - N 1. - P. 186-99.

103. 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.  $-2014. - V. 31. - N_{\odot} 3. - P. 253-61.$ 

104. Duffy K. R., Mitchell D. E. Darkness alters maturation of visual cortex and promotes fast recovery from monocular deprivation // Current Biology. – 2013a. – V.
23. – № 5. – P. 382–386.

105. Duffy K. R., Murphy K. M., Frosch M. P., Livingstone M. S. Cytochrome oxidase and neurofilament reactivity in monocularly deprived human primary visual cortex // Cerebral Cortex. -2007. - V. 17. - N = 6. - P. 1283-1291.

106. Duffy K. R., Lingley A. J., Holman K. D., Mitchell D. E. Susceptibility to monocular deprivation following immersion in darkness either late into or beyond the critical period // Journal of Comparative Neurology.  $-2016. - V. 524. - N_{2} 13. - P.$ 2643–2653.

107. Duffy K. R., Livingstone M. S. Loss of neurofilament labeling in the primary visual cortex of monocularly deprived monkeys // Cerebral Cortex. – 2005. – V. 15. – № 8. – P. 1146–1154.

108. Duffy K. R., Slusar J. E. Monocular deprivation provokes alteration of the neuronal cytoskeleton in developing cat lateral geniculate nucleus. // Visual neuroscience.  $-2009. - V. 26. - N_{\odot} 3. - P. 319-28.$ 

109. 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. – № 19. – P. 9066–9069.

110. Elgeti H., Elgeti R., Fleischhauer K. Postnatal growth of the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // Anatomy and Embryology. – 1976. – V. 149. – № 1. – P. 1–13.

111. Ellemberg D., Lewis T. L., Maurer D., Brar S., Brent H. P. Better perception of global motion after monocular than after binocular deprivation // Vision Research. –
2002. – V. 42. – № 2. – P. 169–179.

112. Enroth-Cugell C., Robson J. G. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. // The Journal of physiology.  $-1966. - V. 187. - N_{2} 3. - P. 517-552.$ 

113. Enroth-Cugell C., Robson J. G. Functional characteristics and diversity of cat retinal ganglion cells. Basic characteristics and quantitative description. //

114. Enroth-Cugell C., Robson J. G., Schweitzer-Tong D. E., Watson A. B. Spatiotemporal interactions in cat retinal ganglion cells showing linear spatial summation. // The Journal of physiology. – 1983. – V. 341. – № November 2015. – P. 279–307.

115. Investigative ophthalmology & visual science. – 1984. – V. 25. – № 3. – P. 250– 67.

116. Erisir A., Dreusicke M. Quantitative morphology and postsynaptic targets of thalamocortical axons in critical period and adult ferret visual cortex // Journal of Comparative Neurology. -2005. - V.485. - N 1. - P.11-31.

117. Erişir A., Horn S. C. Van, Sherman S. M., Erisir A., Horn S. C. Van, Sherman S. M. Distribution of synapses in the lateral geniculate nucleus of the cat: Differences between laminae A and A1 and between relay cells and interneurons // The Journal of Comparative Neurology. – 1998. – V. 390. –  $N_{2}$  2. – P. 247–255.

118. Espinosa J. S., Stryker M. P. Development and plasticity of the primary visual cortex. // Neuron. -2012. - V.75. - N 2. - P.230-49.

119. Eysel U. T., Wolfhard U. Morphological fine tuning of retinotopy within the cat lateral geniculate nucleus // Neuroscience Letters.  $-1983. - V. 39. - N_{2} 1. - P. 15-20.$ 120. 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.  $- N_{2} 4. - P. 323-346.$  121. Feller M. B., Scanziani M. A precritical period for plasticity in visual cortex // Current Opinion in Neurobiology. – 2005. – V. 15. – № 1. – P. 94–100.

122. Ferster D. X- and Y-mediated current sources in areas 17 and 18 of cat visual cortex // Visual Neuroscience. – 1990. – V. 4. – № 02. – P. 135–145.

123. Ferster D., Levy S. The axonal arborizations of lateral geniculate neurons in the striate cortex of the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-1978. - V. 182. - N_{\text{D}} 5. - P. 923-944.$ 

124. Fitzgibbon T. Organization of reciprocal connections between the perigeniculate nucleus and dorsal lateral geniculate nucleus in the cat: a transneuronal transport study. // Visual neuroscience.  $-2002. - V. 19. - N_{2} 4. - P. 511-20.$ 

125. FitzGibbon T. Does the development of the perigeniculate nucleus support the notion of a hierarchical progression within the visual pathway? // Neuroscience. –  $2006. - V. 140. - N_{2} 2. - P. 529-546.$ 

126. 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. 339–54.

127. Fitzgibbon T., Wingate R. J., Thompson I. D. Soma and axon diameter distributions and central projections of ferret retinal ganglion cells // Visual Neuroscience.  $-1996. - V. 13. - N \cdot 4. - P. 773 - 786.$ 

128. Fiumelli H., Riederer I. M., Martin J. L., Riederer B. M. Phosphorylation of neurofilament subunit NF-M is regulated by activation of NMDA receptors and modulates cytoskeleton stability and neuronal shape // Cell Motility and the Cytoskeleton.  $-2008. - V. 65. - N_{\odot} 6. - P. 495-504.$ 

129. Fosse V., Heggelund P., Fonnum F. Postnatal development of glutamatergic, GABAergic, and cholinergic neurotransmitter phenotypes in the visual cortex, lateral geniculate nucleus, pulvinar, and superior colliculus in cats // The Journal of Neuroscience.  $-1989. - V. 9. - N_{\odot} 2. - P. 426-435.$ 

130. 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. – № 5. – P. 911–920.

131. Freeman R. D., Lai C. E. Development of the optical surfaces of the kitten eye //
Vision Research. – 1978. – V. 18. – № 4. – P. 399–407.

132. Freund T. F., Martin K. A. C., 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 // The Journal of Comparative Neurology. -1985. - V. 242. - N 2. - P. 263-274.

133. 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.  $-1981. - V.46. - N_{2}1. - P.80-129.$ 

134. Friedlander M. J. Structure of physiologically classified neurones in the kitten dorsal lateral geniculate nucleus // Nature. – 1982. – V. 300. – No 5888. – P. 180–183. 135. Friedlander M. J., Lin C. S., Sherman S. M. Structure of physiologically identified X and Y cells in the cat's lateral geniculate nucleus // Science. – 1979. – V. 204. – No 4397. – P. 1114–1117.

136. Friedlander M. J., Martin K. A. Development of Y-axon innervation of cortical area 18 in the cat. // The Journal of Physiology. – 1989. – V. 416. – № 1. – P. 183–213.

137. Friedlander M. J., Martin K. A., Vahle-Hinz C. The structure of the terminal arborizations of physiologically identified retinal ganglion cell Y axons in the kitten.
// The Journal of physiology. – 1985. – V. 359. – № 1. – P. 293–313.

138. Friedlander M. J., Stanford L. R. Effects of monocular deprivation on the distribution of cell types in the LGNd: A sampling study with fine-tipped micropipettes // Experimental Brain Research. – 1984. – V. 53. – № 2. – P. 451–461.
139. Friedlander M. J., Stanford L. R., Sherman S. M. Effects of monocular deprivation on the structure-function relationship of individual neurons in the cat's

lateral geniculate nucleus // The Journal of Neuroscience. – 1982. – V. 2. – № 3. – P. 321–330.

140. Fries W., Keizer K., Kuypers H. G. J. M. Large layer VI cells in macaque striate cortex (Meynert cells) project to both superior colliculus and prestriate visual area V5 // Experimental Brain Research. – 1985. – V. 58. – № 3. – P. 480–493.

141. Fuentes-Santamaria V., McHaffie J. G., Stein B. E. Maturation of multisensory integration in the superior colliculus: expression of nitric oxide synthase and neurofilament SMI-32. // Brain research. – 2008. – V. 1242. – P. 45–53.

142. 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.

143. Funke K., Eysel U. T. Inverse correlation of firing patterns of single topographically matched perigeniculate neurons and cat dorsal lateral geniculate relay cells // Visual Neuroscience. – 1998. – V. 15. – № 4. – P. 711–729.

144. Gao X. ping, Liu Q. song, Liu Q., Wong-Riley M. T. T. Excitatory-inhibitory imbalance in hypoglossal neurons during the critical period of postnatal development in the rat // Journal of Physiology. – 2011. – V. 589. –  $\mathbb{N}$  8. – P. 1991–2006. 145. García-Cabezas M. Á., John Y. J., Barbas H., Zikopoulos B. Distinction of Neurons, Glia and Endothelial Cells in the Cerebral Cortex: An Algorithm Based on Cytological Features // Frontiers in Neuroanatomy. – 2016. – V. 10. –  $\mathbb{N}$  November. – P. 1–28.

146. Garraghty P. E., Roe A. W., Chino Y. M., Sur M. Effects of convergent strabismus on the development of physiologically identified retinogeniculate axons in cats // The Journal of Comparative Neurology. – 1989. – V. 289. – № 2. – P. 202–212.

147. Garraghty P. E. E., Frost D. O. O., Sur M. The morphology of retinogeniculate X- and Y-cell axonal arbors in dark-reared cats. // Experimental Brain Research. – 1987. – V. 66. –  $N_{2}$  1. – P. 115–27.

148. Garraghty P. E., Sur M. Competitive interactions influencing the development of retinal axonal arbors in cat lateral geniculate nucleus // Physiological Reviews. – 1993. – V. 73. –  $N_{2}$  3. – P. 529–545.

149. Geisert E. E. Cortical projections of the lateral geniculate nucleus in the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-1980. - V. 190. - N \cdot 4. - P. 793 - 812.$ 

150. Geisert E. E. The projection of the lateral geniculate nucleus to area 18 // The Journal of Comparative Neurology. – 1985. – V. 238. – № 1. – P. 101–106.

151. Gilmore G. C., Whitehouse P. J. Contrast sensitivity in Alzheimer's disease: a 1year longitudinal analysis // Optometry and Vision Science. – 1995. – V. 72. – № 2. – P. 83–91.

152. Goodale M. A., Milner A. D. Separate visual pathways for perception and action // Trends in Neurosciences. – 1992. – V. 15. – № 1. – P. 20–25.

153. Graham J. An autoradiographic study of the efferent connections of the superior colliculus in the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-1977. - V. 173. - N_{\odot}$ 4. - P. 629–654.

154. Gu Y., Huang S., Chang M. C., Worley P., Kirkwood A., Quinlan E. M. Obligatory role for the immediate early gene NARP in critical period plasticity // Neuron.  $-2013. - V.79. - N_{\odot} 2. - P.335-346.$ 

155. Gucht E. Van Der, 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. – № 4. – P. 345–368.
156. Guido W. Development, form, and function of the mouse visual thalamus // Journal of Neurophysiology. – 2018. – V. 120. – № 1. – P. 211–225.

157. Guillery R. W. A study of Golgi preparations from the dorsal lateral geniculate nucleus of the adult cat. // The Journal of comparative neurology.  $-1966. - V. 128. - N \ge 1. - P. 21-50.$ 

158. Guillery R. W., Geisert E. E., Polley E. H., Mason C. A. An analysis of the retinal afferents to the cat's medial interlaminar nucleus and to its rostral thalamic
extension, the "geniculate wing" // The Journal of Comparative Neurology. – 1980. – V. 194. – № 1. – P. 117–142.

159. Guillery R. W., Stelzner D. J. The differential effects of unilateral lid closure upon the monocular and binocular segments of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-1970. - V. 139. - N_{\odot} 4. - P. 413-421.$ 

160. Gunn A., Cory E., Atkinson J., Braddick O., Wattam-Bell J., Guzzetta A., Cioni G. Dorsal and ventral stream sensitivity in normal development and hemiplegia // Neuroreport. – 2002. – V. 13. – № 6. – P. 843–847.

161. Gutierrez C., Yaun A., Cusick C. G. Neurochemical subdivisions of the inferior pulvinar in macaque monkeys // The Journal of Comparative Neurology. -1995. - V.363.  $- N_{2} 4. - P. 545-562.$ 

162. Hallen R. Van der, Manning C., Evers K., Wagemans J. Global Motion
Perception in Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis // Journal of Autism and
Developmental Disorders. – 2019. – V. 49. – № 12. – P. 4901–4918.

163. Hamasaki D. I., Flynn J. T. Physiological properties of retinal ganglion cells of
3-week-old kittens // Vision Research. – 1977. – V. 17. – № 2. – P. 275–284.

164. Hammarrenger B., Hammarrenger B., Leporé F., Lippé S., Lippé S., Labrosse M., ... and Roy M.-S. Magnocellular and parvocellular developmental course in infants during the first year of life // Documenta Ophthalmologica. – 2003. – V. 107.
– № 3. – P. 225–233.

165. Harper A. A., Lawson S. N. Conduction velocity is related to morphological cell type in rat dorsal root ganglion neurones. // The Journal of Physiology. -1985. - V. 359.  $- N_{\odot} 1. - P. 31-46.$ 

166. Härtig W., Derouiche A., Welt K., Brauer K., Grosche J., Mäder M.,

Reichenbach A., Brückner G. Cortical neurons immunoreactive for the potassium channel Kv3.1b subunit are predominantly surrounded by perineuronal nets presumed as a buffering system for cations // Brain Research. – 1999. – V. 842. – № 1. – P. 15–29.

167. Harvey A. R. A physiological analysis of subcortical and commissural projections of areas 17 and 18 of the cat. // The Journal of Physiology. -1980. - V.  $302. - N_{\odot} 1. - P. 507-534$ .

168. Harwerth R. S., Smith E., Duncan G. C., Crawford M. L., Noorden G. von,
Smith III E. L., ... and Noorden G. K. Multiple sensitive periods in the development of the primate visual system // Science. – 1986. – V. 232. – № 4747. – P. 235–238.
169. Harwerth R. S., Smith III E. L., Duncan G. C., Crawford M. L., Noorden G. K. vo., 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.

170. Hata Y., Ohshima M., Ichisaka S., Wakita M., Fukuda M., Tsumoto T. Brainderived neurotrophic factor expands ocular dominance columns in visual cortex in monocularly deprived and nondeprived kittens but does not in adult cats // The Journal of Neuroscience. -2000. - V. 20. - N = 3. - P. RC57-RC57.

171. 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.

172. Hayama T., Noguchi J., Watanabe S., Takahashi N., Hayashi-Takagi A., Ellis-Davies G. C. R., ... and Kasai H. GABA promotes the competitive selection of dendritic spines by controlling local Ca 2+ signaling // Nature Neuroscience. – 2013. – V. 16. –  $N_{0}$  10. – P. 1409–1416.

173. Hayhow W. R. The cytoarchitecture of the lateral geniculate body in the cat in relation to the distribution of crossed and uncrossed optic fibers // The Journal of Comparative Neurology. – 1958. – V. 110. –  $N_{\rm P}$  1. – P. 1–63.

174. Hebb D. O. The organization of begaviour. New York: Wiley, 1949.

175. Henderson Z. An anatomical investigation of projections from lateral geniculate nucleus to visual cortical areas 17 and 18 in newborn kitten // Experimental Brain Research. – 1982. – V. 46. – № 2. – P. 177–185.

176. Hendrickson A., Warner C. E., Possin D., Huang J., Kwan W. C., Bourne J. A. Retrograde transneuronal degeneration in the retina and lateral geniculate nucleus of the V1-lesioned marmoset monkey // Brain Structure and Function. – 2015. – V. 220. –  $N_{2}$  1. – P. 351–360.

177. Hensch T. K. Critical period plasticity in local cortical circuits. // Nature reviews. Neuroscience. – 2005. – V. 6. – № 11. – P. 877–88.

178. Hensch T. K., Quinlan E. M. Critical periods in amblyopia // Visual neuroscience. – 2018. – V. 35. – № May. – P. E014.

179. Herbin M., Miceli D., Repérant J., Massicotte G., Roy G., Réperant J. Postnatal development of thalamocortical projections upon striate and extrastriate visual cortical areas in the cat // Anatomy and Embryology.  $-2000. - V. 202. - N_{\odot} 5. - P.$ 431–442.

180. Hickey T. Postnatal development of the human lateral geniculate nucleus:
relationship to a critical period for the visual system // Science. – 1977. – V. 198. – №
4319. – P. 836–838.

181. Hickey T. L. Development of the dorsal lateral geniculate nucleus in normal and visually deprived cats // The Journal of Comparative Neurology.  $-1980. - V. 189. - N_{2} 3. - P. 467-481.$ 

182. 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.  $-2002. - V. 23. - N_{\odot} 3. - P. 199-209.$ 

183. Hirsch J. A., Wang X., Sommer F. T., Martinez L. M. How Inhibitory Circuits in the Thalamus Serve Vision // Annual Review of Neuroscience.  $-2015. - V. 38. - N_{2} 1. - P. 309-329.$ 

184. Ho K. C., Gwozdz J. T., Hause L. L., Antuono P. G. Correlation of neuronal cell body size in motor cortex and hippocampus with body height and body weight //

Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. – 1989. – V. 48. – № 3. – P. 361.

185. Hockfield S., McKay R. D. G. A surface antigen expressed by a subset of neurons in the vertebrate central nervous system // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1983. – V. 80. – № 181. – P. 5758–5761.

186. Hockfield S., Sur M. Monoclonal antibody Cat-301 identifies Y-cells in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. // The Journal of comparative neurology. -1990. - V. 300. - N = 3. - P. 320-330.

187. Hof P. R., Morrison J. H. Neurofilament protein defines regional patterns of cortical organization in the macaque monkey visual system: A quantitative immunohistochemical analysis // Journal of Comparative Neurology. – 1995. – V. 352. - N = 2. - P. 161-186.

188. Hoffmann K.-P., Sireteanu R. Interlaminar differences in the effects of early and late monocular deprivation on the visual acuity of cells in the lateral geniculate nucleus of the cat // Neuroscience Letters. – 1977. – V. 5. – № 3–4. – P. 171–175.
189. 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.

190. Holländer H., Vanegas H. The projection from the lateral geniculate nucleus onto the visual cortex in the cat. A quantitative study with horseradish-peroxidase. // The Journal of comparative neurology. – 1977. – V. 173. –  $\mathbb{N}$  3. – P. 519–36. 191. Homman-Ludiye J., Manger P. R., Bourne J. A. Immunohistochemical parcellation of the ferret (Mustela putorius) visual cortex reveals substantial homology with the cat (Felis catus) // The Journal of Comparative Neurology. –

2010. – V. 518. – № 21. – P. 4439–4462.

192. 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.

193. Horn S. C. Van, Erişir A., Sherman S. M. Relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat // Journal of Comparative Neurology.  $-2000. - V.416. - N_{\odot} 4. - P.509-520.$ 

194. Hsieh S., Kidd G., Crawford T., Xu Z., Lin W., Trapp B.,... and Griffin J.
Regional modulation of neurofilament organization by myelination in normal axons //
The Journal of Neuroscience. – 1994. – V. 14. – № 11. – P. 6392–6401.

195. Hübener M., Shoham D., Grinvald A., Bonhoeffer T. Spatial Relationships among Three Columnar Systems in Cat Area 17 // The Journal of Neuroscience. –
1997. – V. 17. – № 23. – P. 9270–9284.

196. Hübener M., Schwarz C., Bolz J. Morphological types of projection neurons in layer 5 of cat visual cortex // Journal of Comparative Neurology.  $-1990. - V. 301. - N_{\text{O}} 4. - P. 655-674.$ 

197. Hughes A. Topographical relationships between the anatomy and physiology of the rabbit visual system // Documenta Ophthalmologica.  $-1971. - V. 30. - N \ge 1. - P.$  33–159.

198. Humphrey A. L., Sur M., Uhlrich D. J., Sherman S. M. Termination patterns of individual X- and Y-cell axons in the visual cortex of the cat: projections to area 18, to the 17/18 border region, and to both areas 17 and 18 // The Journal of Comparative Neurology. -1985a. - V. 233. - N 2. - P. 190-212.

199. Humphrey A. L., Sur M., Uhlrich D. J., Sherman S. M. Projection patterns of individual X- and Y-cell axons from the lateral geniculate nucleus to cortical area 17 in the cat. // The Journal of comparative neurology. -1985b. - V. 233. - N 2. - P. 159–89.

200. Humphrey A. L., Murthy A. Cell types and response timings in the medial interlaminar nucleus and C-layers of the cat lateral geniculate nucleus. // Visual neuroscience.  $-1999. - V. 16. - N_{2} 3. - P. 513-525.$ 

201. Ikeda H., Tremain K. E. The development of spatial resolving power of lateral geniculate neurones in kittens // Experimental Brain Research. – 1978. – V. 31. – № 2. – P. 193–206.

202. Ikeda H., Wright M. J. Receptive field organization of 'sustained' and 'transient' retinal ganglion cells which subserve different functional roles // The Journal of Physiology.  $-1972. - V. 227. - N_{2} 3. - P. 769-800.$ 

203. Imafuku M., Kawai M., Niwa F., Shinya Y., Inagawa M., Myowa-Yamakoshi M. Preference for dynamic human images and gaze-following abilities in preterm infants at 6 and 12 months of age: an eye-tracking study // Infancy. – 2017. – V. 22. – № 2. – P. 223–239.

204. Iwai L., Ohashi Y., List D. Van Der, 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.
205. Jakobson L. S., Frisk V., Downie A. L. S. Motion-defined form processing in extremely premature children. // Neuropsychologia. – 2006. – V. 44. – № 10. – P.
1777–1786.

206. Jia Z., Li Y. A possible mechanism for neurofilament slowing down in myelinated axon: Phosphorylation-induced variation of NF kinetics // PLoS ONE. – 2021. – V. 16. – № 3 March. – P. 1–21.

207. Jin J., Wang Y., Swadlow H. A., Alonso J. M. Population receptive fields of ON and OFF thalamic inputs to an orientation column in visual cortex. // Nature neuroscience. -2011. - V. 14. - N 2. - P. 232-238.

208. Jin J. Z., Weng C., Yeh C.-I., Gordon J. A., Ruthazer E. S., Stryker M. P., ... and Alonso J.-M. On and off domains of geniculate afferents in cat primary visual cortex // Nature Neuroscience.  $-2008. - V. 11. - N_{2} 1. - P. 88-94.$ 

209. Jin X., Mathers P. H., Szabo G., Katarova Z., Agmon A. Vertical bias in dendritic trees of non-pyramidal neocortical neurons expressing GAD67-GFP in vitro // Cerebral Cortex.  $-2001. - V. 11. - N_{2} 7. - P. 666-678.$ 

210. Johns P. R., Rusoff A. C., Dubin M. W. Postnatal neurogenesis in the kitten retina // The Journal of Comparative Neurology. – 1979. – V. 187. – № 3. – P. 545–555.

211. Kaas J. H. The evolution of the visual system in primates // New Visual
Neurosciences / eds J. S. Werner, L. M. Chalupa. Cambridge: MIT Press, 2013. P.
32.

212. Kaas J. H., Qi H., Stepniewska I. Escaping the nocturnal bottleneck, and the evolution of the dorsal and ventral streams of visual processing in primates // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2022. – V.  $377. - N_{2}$  1844.

213. Kaas J. H., Stepniewska I. Evolution of posterior parietal cortex and parietalfrontal networks for specific actions in primates // Journal of Comparative Neurology. -2016. - V. 524. - N 0.3. - P. 595-608.

214. Kageyama G. H., Wong-Riley M. T. The histochemical localization of cytochrome oxidase in the retina and lateral geniculate nucleus of the ferret, cat, and monkey, with particular reference to retinal mosaics and on/off-center visual channels // Journal of Neuroscience. – 1984. – V. 4. – No 10. – P. 2445–2459.

215. Kalil R. Dark rearing in the cat: effects on visuomotor behavior and cell growth in the dorsal lateral geniculate nucleus. // The Journal of comparative neurology. – 1978a. – V. 178. –  $N_{2}$  3. – P. 451–67.

216. Kalil R. Development of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. // The Journal of comparative neurology. – 1978b. – V. 182. – № 2. – P. 265–91.

217. Kaplan E. The P, M and K Streams of the primate visual system: what do they do for vision? // The Senses: A Comprehensive Reference. : Elsevier, 2008. C. 369–381.

218. Kaplan E. The M, P and K pathways of the primate visual system revisited // The new visual neurosciences / eds. J. S. Werner, L. M. Chalupa. Cambridge: MIT Press, 2014.

219. 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.  $-1986. - V. 83. - N \ge 8. - P. 2755-2757.$ 

220. Kato N., Kawaguchi S., Miyata H. Geniculocortical projection to layer I of area 17 in kittens: orthograde and retrograde HRP studies. // The Journal of comparative neurology.  $-1984. - V. 225. - N \odot 3. - P. 441-7.$ 

221. 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. // The Journal of comparative neurology. – 1998. – V. 392. –  $N_{2}$  4. – P. 439–57.

222. Kawasaki H. Molecular organization of the ferret visual thalamus // Journal of Neuroscience. – 2004. – V. 24. – № 44. – P. 9962–9970.

223. Kennedy H., Salin P., Bullier J., Horsburgh G. Topography of developing thalamic and cortical pathways in the visual system of the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-1994. - V.348. - N_{2} 2. - P.298-319.$ 

224. Kind P. C., Sengpiel F., Beaver C. J., Crocker-Buque A., Kelly G. M., Matthews R. T., Mitchell D. E. The development and activity-dependent expression of aggrecan in the cat visual cortex // Cerebral Cortex. – 2013a. – V. 23. – № 2. – P. 349–360.

225. Kind P. C., Sengpiel F., Beaver C. J., Crocker-Buque A., Kelly G. M., Matthews R. T., Mitchell D. E. The development and activity-dependent expression of aggrecan in the cat visual cortex. // Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991). – 2013b. – V. 23. –  $N_{2}$  2. – P. 349–60.

226. Kind P. C., Beaver C. J., Mitchell D. E. Effects of early periods of monocular deprivation and reverse lid suture on the development of cat-301 immunoreactivity in the dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN) of the cat // Journal of Comparative Neurology.  $-1995. - V.359. - N_{\rm P} 4. - P.523-536.$ 

227. Kiorpes L., Price T., Hall-Haro C., Anthony Movshon J. Development of sensitivity to global form and motion in macaque monkeys (Macaca nemestrina) // Vision Research. – 2012. – V. 63. – P. 34–42.

228. Kiorpes L. Visual development in primates: Neural mechanisms and critical periods // Developmental Neurobiology. – 2015. – V. 75. – № 10. – P. 1080–1090.

229. Kirkcaldie M. T. K., Dwyer S. T. The third wave: Intermediate filaments in the maturing nervous system // Molecular and Cellular Neuroscience. – 2017. – V. 84. – P. 68–76.

230. Kloc M., Maffei A. Target-Specific Properties of Thalamocortical synapses onto layer 4 of mouse primary visual cortex // Journal of Neuroscience.  $-2014. - V. 34. - N_{2} 46. - P. 15455-15465.$ 

231. Kogan C. S., Boutet I., Cornish K., Zangenehpour S., Mullen K. T., Holden J. J. A., ... and Chaudhuri A. Differential impact of the FMR1 gene on visual processing in fragile X syndrome // Brain. – 2004. – V. 127. – № 3. – P. 591–601.

232. Kogan C. S., Zangenehpour S., Chaudhuri A. Developmental profiles of SMI-32 immunoreactivity in monkey striate cortex // Developmental Brain Research. – 2000.
– V. 119. – № 1. – P. 85–95.

233. Kong J., Tung V. W. Y., 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 // The Journal of Cell Biology. – 1998. – V.
140. – № 5. – P. 1167–1176.

234. Kovac M. P., Davis W. J., Matera E., Gillette R. Functional and structural correlates of cell size in paracerebral neurons of Pleurobranchaea californica // Journal of Neurophysiology.  $-1982. - V. 47. - N \le 5. - P. 909-927.$ 

235. 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. – № 4387. – P. 1353–1355.

236. Kratz K. E., Webb S. V., Murray Sherman S. Effects of early monocular lid suture upon neurons in the cat's medial interlaminar nucleus // Journal of Comparative Neurology. – 1978. – V. 181. – № 3. – P. 615–625.

237. Križ J., Zhu Q., Julien J. P., Padjen A. L. Electrophysiological properties of axons in mice lacking neurofilament subunit genes: Disparity between conduction velocity and axon diameter in absence of NF-H // Brain Research. – 2000. – V. 885. –  $N_{\rm P}$  1. – P. 32–44.

238. Kuffler S. W. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina // Journal of Neurophysiology. – 1953. – V. 16. – № 1. – P. 37–68.

239. Kutcher M. R., Duffy K. R. Cytoskeleton alteration correlates with gross structural plasticity in the cat lateral geniculate nucleus // Visual Neuroscience. –  $2007. - V. 24. - N_{2} 6. - P. 775-785.$ 

240. Lachica E. A., Casagrande V. A. Direct W-like geniculate projections to the cytochrome oxidase (CO) blobs in primate visual cortex: Axon morphology // The Journal of Comparative Neurology. – 1992. – V. 319. –  $N_{2}$  1. – P. 141–158.

241. Laemle L., Benhamida C., Purpura D. P. Laminar distribution of geniculocortical afferents in visual cortex of the postnatal kitten. // Brain research.  $-1972. - V.41. - N_{\rm D} 1. - P.25-37.$ 

242. Lam Y.-W., Cox C. L., Varela C., Sherman S. M. Morphological correlates of triadic circuitry in the lateral geniculate nucleus of cats and rats. // Journal of neurophysiology.  $-2005. - V. 93. - N_{2} 2. - P. 748-57.$ 

243. Land P. W., Shamalla-Hannah L. Transient expression of synaptic zinc during development of uncrossed retinogeniculate projections // Journal of Comparative Neurology.  $-2001. - V.433. - N_{2}4. - P.515-525.$ 

244. Laskowska-Macios K., Zapasnik M., Hu T. T., Kossut M., Arckens L., Burnat K. Zif268 mRNA expression patterns reveal a distinct impact of early pattern vision deprivation on the development of primary visual cortical areas in the cat // Cerebral Cortex.  $-2015. - V. 25. - N_{2} 10. - P. 3515-3526.$ 

245. Lee B., Cleland B., Creutzfeldt O. The retinal input to cells in area 17 of the cat's cortex // Experimental Brain Research.  $-1977. - V. 30. - N_{\rm 2} 4. - P. 527-538.$ 246. Lee C., Malpeli J. G., Schwark H. D., Weyand T. G. Cat medial interlaminar nucleus: retinotopy, relation to tapetum and implications for scotopic vision // Journal of Neurophysiology.  $-1984. - V. 52. - N_{\rm 2} 5. - P. 848-869.$ 

247. Lee C. W., Eglen S. J., Wong R. O. L. Segregation of ON and OFF retinogeniculate connectivity directed by patterned spontaneous activity // Journal of Neurophysiology.  $-2002. - V. 88. - N_{2} 5. - P. 2311-2321.$ 

248. 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. - N = 4. - P. 1235-1247.

249. Lee S., Shea T. B. The high molecular weight neurofilament subunit plays an essential role in axonal outgrowth and stabilization // Biology Open.  $-2014. - V. 3. - N_{\text{O}} 10. - P. 974-981.$ 

250. Lee V. M. Y., Otvos L., Carden M. J., Hollosi M., Dietzschold B., Lazzarini R. Identification of the Major Multiphosphorylation Site in Mammalian Neurofilaments // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1988. – V. 85. –  $\mathbb{N}$  6. – P. 1998–2002.

251. Lehmkuhle S., Kratz K. E., Mangel S. C., Sherman S. M. Effects of early monocular lid suture on spatial and temporal sensitivity of neurons in dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // Journal of Neurophysiology. – 1980a. – V. 43. – № 2. – P. 542–556.

252. Lehmkuhle S., Kratz K. E., Mangel S. C., Sherman S. M. Spatial and temporal sensitivity of X- and Y-cells in dorsal lateral geniculate nucleus of the cat // Journal of Neurophysiology.  $-1980b. - V. 43. - N_{2} 2. - P. 520-541.$ 

253. LeVay S., Ferster D. Relay cell classes in the lateral geniculate nucleus of the cat and the effects of visual deprivation // The Journal of Comparative Neurology. – 1977. – V. 172. –  $N_{2}$  4. – P. 563–584.

254. LeVay S., Gilbert C. D. Laminar patterns of geniculocortical projection in the cat // Brain Research. – 1976. – V. 113. – № 1. – P. 1–19.

255. LeVay S., Sherk H. The visual claustrum of the cat. I. Structure and connections // The Journal of Neuroscience. – 1981. – V. 1. – № 9. – P. 956–980.

256. 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 // The Journal of Comparative Neurology. – 1978. – V. 179. – № 1. – P. 223–244.

257. Leventhal A. G., Rodieck R. W., Dreher B. Retinal ganglion cell classes in the old world monkey: morphology and central projections // Science. – 1981. – V. 213. – № 4512. – P. 1139–1142.

258. Levitt J. B., Schumer R. A., Sherman S. M., Spear P. D., Movshon J. A. Visual response properties of neurons in the LGN of normally reared and visually deprived macaque monkeys // Journal of Neurophysiology.  $-2001. - V. 85. - N_{\odot} 5. - P. 2111-2129.$ 

259. Li Y., Hooser S. D. Van, Mazurek M., White L. E., Fitzpatrick D. Experience with moving visual stimuli drives the early development of cortical direction selectivity // Nature.  $-2008. - V.456. - N_{2}7224. - P.952-956.$ 

260. Li Y., Fitzpatrick D., White L. E. The development of direction selectivity in ferret visual cortex requires early visual experience // Nature Neuroscience.  $-2006. - V. 9. - N_{2} 5. - P. 676-681.$ 

261. Li Z. Different retinal ganglion cells have different functional goals //
International Journal of Neural Systems. – 1992. – V. 03. – № 03. – P. 237–248.
262. Lim E.-J., Kim I.-B., Oh S.-J., Chun M.-H. Identification and characterization of SMI32-immunoreactive amacrine cells in the mouse retina // Neuroscience Letters. –
2007. – V. 424. – № 3. – P. 199–202.

263. Linden D. C., Guillery R. W., Cucchiaro J. The dorsal lateral geniculate nucleus of the normal ferret and its postnatal development // The Journal of Comparative Neurology.  $-1981. - V. 203. - N_{2} 2. - P. 189-211.$ 

264. Ling C., Hendrickson M. L., Kalil R. E. Morphology, classification, and distribution of the projection neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the rat. // PloS one. -2012. -V. 7. -N 11. -P. e49161.

265. Lingley A. J., Mitchell D. E., Crowder N. A., Duffy K. R. Modification of peak plasticity induced by brief dark exposure // Neural Plasticity. – 2019. – V. 2019. – P. 1–10.

266. Litvina E. Y., Chen C. An evolving view of retinogeniculate transmission // Visual Neuroscience. – 2017. – V. 34. – P. 1–14.

267. Liu Y., Dyck R., Cynader M. The correlation between cortical neuron maturation and neurofilament phosphorylation: a developmental study of

phosphorylated 200 kDa neurofilament protein in cat visual cortex // Developmental Brain Research. – 1994. – V. 81. – № 2. – P. 151–161.

268. Liu Y. L., Guo Y. S., Xu L., Wu S. Y., Wu D. X., Yang C., ... and Li C. Y. Alternation of neurofilaments in immune-mediated injury of spinal cord motor neurons // Spinal Cord. – 2009. – V. 47. – № 2. – P. 166–170.

269. Lo F.-S., Ziburkus J., Guido W. Synaptic mechanisms regulating the activation of a Ca 2+ -mediated plateau potential in developing relay cells of the LGN // Journal of Neurophysiology. -2002. - V. 87. - N = 3. - P. 1175 - 1185.

270. Lohmann C., Bonhoeffer T. A Role for Local Calcium signaling in rapid synaptic partner selection by dendritic filopodia // Neuron. – 2008. – V. 59. – № 2. –
P. 253–260.

271. MacNeil M. A., Lomber S. G., Payne B. R. Thalamic and cortical projections to middle suprasylvian cortex of cats: constancy and variation // Experimental Brain Research.  $-1997. - V. 114. - N_{2} 1. - P. 24-32.$ 

272. 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. - N = 1. - P. 240-264.

273. Margolis D. J., Detwiler P. B. Different mechanisms generate maintained activity in ON and OFF retinal ganglion cells // Journal of Neuroscience. – 2007. – V.
27. – № 22. – P. 5994–6005.

274. Mason C. A. Development of terminal arbors of retino-geniculate axons in the kitten—I. Light microscopical observations // Neuroscience. – 1982. – V. 7. – № 3. – P. 541–559.

275. Mason C. A. Postnatal maturation of neurons in the cat's lateral geniculate nucleus. // The Journal of comparative neurology. – 1983. – V. 217. – № 4. – P. 458–69.

276. Mastronarde D. N. Correlated firing of cat retinal ganglion cells. I.

Spontaneously active inputs to X- and Y-cells // Journal of Neurophysiology. – 1983. – V. 49. –  $N_{2}$  2. – P. 303–324.

277. Mataga N., Mizuguchi Y., Hensch T. K. Experience-dependent pruning of dendritic spines in visual cortex by tissue plasminogen activator // Neuron. – 2004. – V. 44. – № 6. – P. 1031–1041.

278. McCart R. J., Henry G. H. Visual corticogeniculate projections in the cat // Brain Research. – 1994. – V. 653. – № 1–2. – P. 351–356.

279. McConnell S., Ghosh A., Shatz C. Subplate pioneers and the formation of descending connections from cerebral cortex // The Journal of Neuroscience. – 1994.
– V. 14. – № 4. – P. 1892–1907.

280. McIlwain J. T. Visual receptive fields and their images in superior colliculus of the cat // Journal of Neurophysiology. -1975. - V. 38. - N 2. - P. 219-230.

281. McMullen N. T., Glaser E. M., Tagamets M. Morphometry of spine-free nonpyramidal neurons in rabbit auditory cortex // Journal of Comparative Neurology.
- 1984. - V. 222. - № 3. - P. 383–395.

282. 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 (New York). – 1991. – V. 252. – № 5008. – P. 939–43.

283. Merigan W. H., Maunsell H. R. How parallel are the primate visual pathways // Annual Review of Neuroscience. – 1993. – V. 16. – № 1. – P. 369–402.

284. Merkulyeva N., Mikhalkin A. SMI-32 labeling in Cajal-Retzius cells of feline primary visual cortex // Neuroscience Letters. – 2021. – V. 762. – № May. – P. 136165.

285. 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.  $-2018. - V. 38. - N_{2} 5. - P. 1137-1143.$ 

286. 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.  $- N_{2} 7. - P. 1430-1441.$  287. Miller K. D. A model for the development of simple cell receptive fields and the ordered arrangement of orientation columns through activity-dependent competition between ON- and OFF-center inputs // Journal of Neuroscience. – 1994. – V. 14. –  $N_{\rm P}$  1. – P. 409–441.

288. 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.

289. Mitchell D. E., Kennie J., Kung D. Development of global motion perception requires early postnatal exposure to patterned light // Current Biology. -2009. - V.19.  $-N_{2} 8. - P. 645-649.$ 

290. Mitrofanis J. Calbindin immunoreactivity in a subset of cat thalamic reticular neurons // Journal of Neurocytology. – 1992. – V. 21. – № 7. – P. 495–505.

291. Mitzdorf U. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena // Physiological Reviews. – 1985. – V. 65. – № 1. – P. 37–100.

292. Mitzdorf U., Singer W. Laminar segregation of afferents to lateral geniculate nucleus of the cat: an analysis of current source density. // Journal of neurophysiology.  $-1977. - V. 40. - N_{0} 6. - P. 1227-1244.$ 

293. Mitzdorf U., Singer W. Prominent excitatory pathways in the cat visual cortex (A 17 and A 18): A current source density analysis of electrically evoked potentials // Experimental Brain Research. – 1978. – V. 33. – № 3–4. – P. 371–394.

294. Montero V. M., Singer W. Ultrastructure and synaptic relations of neural elements containing glutamic acid decarboxylase (GAD) in the perigeniculate nucleus of the cat // Experimental Brain Research. – 1984. – V. 56. – № 1. – P. 115–125.

295. Mower G. D., Berry D., Burchfiel J. L., Duffy F. H. Comparison of the effects of dark rearing and binocular suture on development and plasticity of cat visual cortex. // Brain research. -1981a. - V. 220. - N 2. - P. 255-67.

296. Mower G. D., Burchfiel J. L., Duffy F. H. The effects of dark-rearing on the development and plasticity of the lateral geniculate nucleus // Developmental Brain Research. – 1981b. – V. 1. – No 3. – P. 418–424.

297. Mundinano I.-C., Fox D. M., Kwan W. C., Vidaurre D., Teo L., Homman-Ludiye J., ... and Bourne J. A. Transient visual pathway critical for normal development of primate grasping behavior // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – V. 115. – № 6. – P. 1364–1369.

298. Mundinano I. C., Kwan W. C., Bourne J. A. Mapping the mosaic sequence of primate visual cortical development // Frontiers in Neuroanatomy. – 2015. – V. 9. – № October – P. 1–17.

299. Murakami D. M., Condo G. J., Wilson P. D. The development of neurons in the cat perigeniculate nucleus and reticular nucleus of the thalamus. // Brain research. – 1987. – V. 432. –  $\mathbb{N}$  2. – P. 225–237.

300. Murakami D. M., Wilson P. D. The effect of monocular deprivation on cells in the C-laminae of the cat lateral geniculate nucleus // Developmental Brain Research.  $-1983. - V. 9. - N_{2} 3. - P. 353-358.$ 

301. Murakami D. M., Wilson P. D. The development of soma size changes in the Claminae of the cat lateral geniculate nucleus following monocular deprivation // Developmental Brain Research.  $-1987. - V. 35. - N_{2} 2. - P. 215-224.$ 

302. Murphy K. M., Duffy K. R., Jones D. G. Experience-dependent changes in NMDAR1 expression in the visual cortex of an animal model for amblyopia // Visual Neuroscience.  $-2004. - V. 21. - N \cdot 4. - P. 653-670.$ 

303. Murphy K. M., Jones D. G., Sluyters R. C. Van. Cytochrome-oxidase blobs in cat primary visual cortex. // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.  $-1995. - V. 15. - N_{2} 6. - P. 4196-4208.$ 

304. Myhr K. L., Lukasiewicz P. D., Wong R. O. L. Mechanisms underlying developmental changes in the firing patterns of ON and OFF retinal ganglion cells during refinement of their central projections // The Journal of Neuroscience. – 2001. – V. 21. – No 21. – P. 8664–8671.

305. 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 // The Journal of Neuroscience.  $-2000. - V. 20. - N \ge 2. - P. 845 - 853.$ 

306. Murphy P., Sillito A. Functional morphology of the feedback pathway from area 17 of the cat visual cortex to the lateral geniculate nucleus // The Journal of Neuroscience.  $-1996. - V. 16. - N_{\odot} 3. - P. 1180-1192.$ 

307. Nakamura H., Itoh K. Cytoarchitectonic and connectional organization of the ventral lateral geniculate nucleus in the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-2004. - V.473. - N_{2}4. - P.439-462.$ 

308. Nassi J. J., Callaway E. M. Parallel processing strategies of the primate visual system // Nature Reviews Neuroscience. – 2009. – V. 10. – № 5. – P. 360–372.
309. Niimi K., Matsuoka H., Yamazaki Y., Matsumoto H. Thalamic afferents to the visual cortex in the cat studied by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase // Brain, Behavior and Evolution. – 1981. – V. 18. – № 3. – P. 127–139.
310. Norman J. L., Pettigrew J. D., Daniels J. D. Early development of X-cells in kitten lateral geniculate nucleus // Science. – 1977. – V. 198. – № 4313. – P. 202–204.

311. Nurzynska K., Mikhalkin A., Piorkowski A. CAS: cell annotation software – research on neuronal tissue has never been so transparent // Neuroinformatics. –  $2017. - V. 15. - N_{2} 4. - P. 365-382.$ 

312. O'Leary T. P., Kutcher M. R., Mitchell D. E., Duffy K. R. Recovery of neurofilament following early monocular deprivation. // Frontiers in systems neuroscience.  $-2012. - V. 6. - N_{\odot}$  April. - P. 22.

313. Olson C. R., Freeman R. D. Profile of the sensitive period for monocular deprivation in kittens // Experimental Brain Research. – 1980. – V. 39. – № 1. – P. 17–21.

314. Pant H. C., Veeranna. Neurofilament phosphorylation // Biochemistry and Cell Biology. – 1995. – V. 73. – № 9–10. – P. 575–592.

315. Park M. H., Jang J. H., Song J. J., Lee H. S., Oh S. H. Neurofilament heavy chain expression and neuroplasticity in rat auditory cortex after unilateral and bilateral deafness. : Elsevier Ltd, 2016. 155–160 c.

316. Pasternak T., Maunsell J. Spatiotemporal sensitivity following lesions of area 18 in the cat // The Journal of Neuroscience.  $-1992. - V. 12. - N \ge 11. - P. 4521-4529.$ 317. Payne B. R., Peters A. The Concept of cat primary visual cortex // The Cat primary visual cortex / ads. B. R. Payne, A. Peters. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto: Elsevier, -2002. - P. 1-129.

318. Peichl L. Alpha ganglion cells in mammalian retinae: Common properties, species differences, and some comments on other ganglion cells // Visual Neuroscience. – 1991. – V. 7. – № 1–2. – P. 155–169.

319. 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. – № 1263. – P. 169–197.

320. Peichl L., Wässle H. Morphological identification of on- and off-centre brisk transient (Y) cells in the cat retina. // Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences. – 1981. – V. 212. – № 1187. – P. 139–153.

321. Perrot R., Eyer J. Neurofilaments: Properties, Functions, and Regulation
Neuromethods. / eds. R. Dermietzel. Totowa, NJ: Humana Press, 2013. C. 171–236.
322. 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.

323. 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.

324. 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.

325. Petrusca D., Grivich M. I., Sher A., Field G. D., Gauthier J. L., Greschner M.,
Shlens J., Chichilnisky E. J., Litke A. M. Identification and Characterization of a YLike Primate Retinal Ganglion Cell Type // Journal of Neuroscience. – 2007. – V. 27.
– № 41. – P. 11019–11027.

326. Pickard G. E., So K.-F., Pu M. Dorsal raphe nucleus projecting retinal ganglion cells: Why Y cells? // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2015. – V. 57. – P. 118–131.

327. Pizzorusso T., Medini P., Berardi N., Chierzi S., Fawcett J. W., Maffei L.
Reactivation of ocular dominance plasticity in the adult visual cortex. // Science
(New York, N.Y.). – 2002. – V. 298. – № 5596. – P. 1248–51.

328. Pol A. N. Van Den. The magnocellular and parvocellular paraventricular nucleus of rat: Intrinsic organization // Journal of Comparative Neurology. – 1982. – V. 206. – № 4. – P. 317–345.

329. Portera-Cailliau C., Pan D. T., Yuste R. Activity-Regulated Dynamic Behavior of Early Dendritic Protrusions: Evidence for Different Types of Dendritic Filopodia // The Journal of Neuroscience. – 2003. – V. 23. – № 18. – P. 7129–7142.

330. Preuss T. M., Gray D., Cusick C. Subdivisions of the motor and somatosensory thalamus of primates revealed with Wisteria floribunda agglutinin histochemistry // Somatosensory & Motor Research. – 1998. – V. 15. – № 3. – P. 211–219.

331. Prim L. I. Sensitivity of psychophysical, electrophysiological and structural tests for detection and progression monitoring in ocular hypertension and glaucoma // Oftalmologia.  $-2018. - V. 42. - N_{0} 1.$ 

332. Ptito M., Lepore F., Guillemot J. P. Stereopsis in the cat: Behavioral demonstration and underlying mechanisms // Neuropsychologia. – 1991. – V. 29. – № 6. – P. 443–464.

333. Pundir A. S., Hameed L. S., Dikshit P. C., Kumar P., Mohan S., Radotra B., Shankar S. K., Mahadevan A., Iyengar S. Expression of medium and heavy chain neurofilaments in the developing human auditory cortex // Brain Structure and Function.  $-2012. - V. 217. - N_{2} 2. - P. 303-321.$ 

334. Raczkowski D., Sherman S. M. Morphology and physiology of single neurons in the medial interlaminar nucleus of the cat's lateral geniculate nucleus // The Journal of Neuroscience. -1985. - V. 5. - N 10. - P. 2702-2718.

335. 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. - N = 6. - P. 2152-67.

336. Rakic P. Neurons in Rhesus Monkey Visual Cortex: Systematic Relation
between Time of Origin and Eventual Disposition // Science. – 1974. – V. 183. – №
4123. – P. 425–427.

337. Rakic P. Genesis of the dorsal lateral geniculate nucleus in the rhesus monkey: Site and time of origin, kinetics of proliferation, routes of migration and pattern of distribution of neurons // Journal of Comparative Neurology. – 1977. – V. 176. –  $\mathbb{N}_{2}$ 1. – P. 23–52.

338. Ramoa A. S., Campbell G., Shatz C. J. Retinal ganglion beta cells project transiently to the superior colliculus during development. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1989. – V. 86. – № 6. – P. 2061–2065.

339. Rapaport D. H., Stone J. The site of commencement of maturation in mammalian retina: Observations in the cat // Developmental Brain Research. – 1982.
- V. 5. - № 3. - P. 273–279.

340. Rapaport D. H., Stone J. The area centralis of the retina in the cat and other mammals: Focal point for function and development of the visual system // Neuroscience. -1984. - V. 11. - N 2. - P. 289-301.

341. Rathjen S., Löwel S., Lowel S. Erratum: Early postnatal development of functional ocular dominance columns in cat primary visual cortex (NeuroReport 11:11 (2363-2367)) // NeuroReport. – 2000. – V. 11. – № 12. – P. 2363–2367.
342. Reha R. K., Dias B. G., Nelson C. A., Kaufer D., Werker J. F., Kolbh B., Levine J. D., Hensch T. K. Critical period regulation acrossmultiple timescales // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2020. – V. 117. – № 38. – P. 23242–23251.

343. Rodieck R. W. Visual Pathways // Annual Review of Neuroscience. – 1979. –
V. 2. – № 1. – P. 193–225.

344. Rodieck R. W., Binmoeller K. F., Dineen J. Parasol and midget ganglion cells of the human retina // Journal of Comparative Neurology. – 1985. – V. 233. – № 1. – P. 115–132.

345. Rosenquist A. C., Edwards S. B., Palmer L. A. An autoradiographic study of the projections of the dorsal lateral geniculate nucleus and the posterior nucleus in the cat // Brain Research.  $-1974. - V. 80. - N_{\odot} 1. - P. 71-93.$ 

346. Saini K. D., Garey L. J. Morphology of neurons in the lateral geniculate nucleus of the monkey // Experimental Brain Research. – 1981. – V. 42–42. – № 3–4. – P. 235–48.

347. Saito H.-A. Morphology of physiologically identified X-, Y-, and W-type retinal ganglion cells of the cat // The Journal of Comparative Neurology. -1983. - V. 221. $- N_{2} 3. - P. 279-288.$ 

348. Sajo M., Ellis-Davies G., Morishita H. Lynx1 Limits Dendritic Spine Turnover in the Adult Visual Cortex // The Journal of Neuroscience. – 2016. – V. 36. – № 36. –
P. 9472–9478.

349. Sakaguchi T., Okada M., Kitamura T., Kawasaki K. Reduced diameter and conduction velocity of myelinated fibers in the sciatic nerve of a neurofilament-deficient mutant quail. // Neuroscience letters. – 1993. – V. 153. – № 1. – P. 65–68.
350. Sale A., Putignano E., Cancedda L., Landi S., Cirulli F., Berardi N., Maffei L. Enriched environment and acceleration of visual system development. // Neuropharmacology. – 2004. – V. 47. – № 5. – P. 649–60.

351. Sánchez I., Hassinger L., Sihag R. K., Cleveland D. W., Mohan P., Nixon R. A. Local control of neurofilament accumulation during radial growth of myelinating axons in vivo: Selective role of site-specific phosphorylation // Journal of Cell Biology.  $-2000. - V. 151. - N_{2} 5. - P. 1013-1024.$ 

352. Sanchez-Vives M. V., Bal T., Kim U., Krosigk M. Von, 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. – N $ilde{1}$  19. – P. 5923–5941.

353. Sanderson K. J. Visual field projection columns and magnification factors in the lateral geniculate nucleus of the cat // Experimental Brain Research. – 1971a. – V. 13. –  $N_{2}$  2. – P. 159–77.

354. Sanderson K. J. The projection of the visual field to the lateral geniculate and medial interlaminar nuclei in the cat // Journal of Comparative Neurology. – 1971b. – V. 143. – № 1. – P. 101–117.

355. Sato C., Iwai-Takekoshi L., Ichikawa Y., Kawasaki H. Cell type-specific expression of FoxP2 in the ferret and mouse retina. // Neuroscience research. – 2016. 356. 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. –  $N_{2}$  3. – P. 321–327.

357. Saul A. B. Lagged cells // NeuroSignals. – 2008. – V. 16. – № 2–3. – P. 209– 225.

358. Schiller P. H. Parallel information processing channels created in the retina. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. –  $2010. - V. 107. - N_{2} 40. - P. 17087-17094.$ 

359. Schiller P. H., Malpeli J. G. Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of the rhesus monkey // Journal of Neurophysiology. – 1978. – V. 41. – № 3. – P. 788–797.

360. Schiller P. H., Slocum W. M., Weiner V. S. How the parallel channels of the retina contribute to depth processing // European Journal of Neuroscience.  $-2007. - V. 26. - N_{\odot} 5. - P. 1307-1321.$ 

361. Schmidt K. E., Stephan M., Singer W., Löwel S. Spatial analysis of ocular dominance patterns in monocularly deprived cats // Cerebral Cortex. – 2002. – V. 12.
– № 8. – P. 783–796.

362. Schneider K. A., Richter M. C., Kastner S. Supplement: Retinotopic Organization and Functional Subdivisions of the Human Lateral Geniculate Nucleus: A High-Resolution Functional Magnetic Resonance Imaging Study // The Journal of Neuroscience. – 2004. – V. 24. – № 41. – P. 8975–8985.

363. Schneider R.S., Niemer W.T. A stereotaxic atlas of the cat brain // Chicago: The university of Chicago, – 1961.

364. Shatz C. The prenatal development of the cat's retinogeniculate pathway // The Journal of Neuroscience. -1983. - V. 3. - N = 3. - P. 482-499.

365. Shen H., Barry D. M., Garcia M. L. Distal to proximal development of peripheral nerves requires the expression of neurofilament heavy // Neuroscience. –
2010. – V. 170. – № 1. – P. 16–21.

366. Sherman S. M. Development of retinal projections to the cat's lateral geniculate nucleus // Trends in Neurosciences. – 1985. – V. 8. – P. 350–355.

367. Sherman S. M., Guillery R. W. Distinct functions for direct and transthalamic corticocortical connections. // Journal of neurophysiology. – 2011. – V. 106. – № 3. –
P. 1068–1077.

368. 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. –  $N_{2}$  4. – P. 532–541.

369. Sherman S. M., Murray Sherman S. Development of interocular alignment in cats // Brain Research. – 1972. – V. 37. – № 2. – P. 187–203.

370. Sherman S. M., Spear P. D. Organization of visual pathways in normal and visually deprived cats. // Physiological reviews. – 1982. – V. 62. – № 2. – P. 738–855.

371. 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 // Brain evolution by design. Diversity and commonality in animals / eds. S. Shigeno, Y. Murakami, T. Nomura. Tokyo: Springer, 2017. C. 311–327.
372. Shou T., Leventhal A. Organized arrangement of orientation-sensitive relay cells

in the cat's dorsal lateral geniculate nucleus // The Journal of Neuroscience.  $-1989. - V. 9. - N_{2} 12. - P. 4287-4302.$ 

373. Silva M. F., Faria P., Regateiro F. S., Forjaz V., Januário C., Freire A., Castelo-Branco M. Independent patterns of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease // Brain. – 2005. – V. 128. – No 10. – P. 2260–2271. 374. Silveira L. C. L., Perry V. H. The topography of magnocellular projecting ganglion cells (M-ganglion cells) in the primate retina // Neuroscience. – 1991. – V. 40. - No 1. - P. 217–237.

375. Simic N., Rovet J. Dorsal and ventral visual streams: Typical and atypical development // Child Neuropsychology. – 2017. – V. 23. – № 6. – P. 678–691.
376. Sireteanu R., Hoffmann K.-P. Relative frequency and visual resolution of X-and Y-cells in the LGN of normal and monocularly deprived cats: Interlaminar differences // Experimental Brain Research. – 1979. – V. 34. – № 3. – P. 591–603.
377. Skottun B. C., Skoyles J. R. Contrast sensitivity and magnocellular functioning in schizophrenia // Vision Research. – 2007. – V. 47. – № 23. – P. 2923–2933.
378. Soares J. G. M., 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 adultCebus monkeys // The Journal of Comparative Neurology. – 2008. – V. 508. – № 4. – P. 605–614.
379. Soares J. G. M., 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. – № 3. – P. 139– 146.

380. Sommeijer J. P., Ahmadlou M., Saiepour M. H., Seignette K., Min R., Heimel J. A., Levelt C. N. Thalamic inhibition regulates critical-period plasticity in visual cortex and thalamus // Nature Neuroscience. – 2017. – V. 20. – № 12. – P. 1716–1721.

381. 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. – № 14. – P. 2111–2126.

382. Soto-Sánchez C., Wang X., Vaingankar V., Sommer F. T., Hirsch J. A. Spatial scale of receptive fields in the visual sector of the cat thalamic reticular nucleus // Nature Communications.  $-2017. - V. 8. - N_{2} 1. - P. 800.$ 

383. Spear P. D., McCall A., Tumosa N., McCall M. A., Tumosa N., McCall A., Tumosa N., 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. - N 1. - P. 58-73.

384. Spencer J., O'Brien J., Riggs K., Braddick O., Atkinson J., Wattam-Bell J.
Motion processing in autism // NeuroReport. – 2000. – V. 11. – № 12. – P. 2765– 2767.

385. 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. // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. – 1986. – V. 6. –  $N_{\rm P}$  1. – P. 234–251.

386. Sretavan D. W., Shatz C. J. Axon trajectories and pattern of terminal arborization during the prenatal development of the cat's retinogeniculate pathway // The Journal of Comparative Neurology. – 1987. – V. 255. – № 3. – P. 386–400.
387. Stanford L. R., Friedlander M. J., Sherman S. M. Morphology of physiologically identified W-cells in the C laminae of the cat's lateral geniculate nucleus // The Journal of Neuroscience. – 1981. – V. 1. – № 6. – P. 578–584.
388. 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. – № 3. – P. 582–608.
389. Stein B. E., McHaffie J. G., Harting J. K., Huerta M. F., Hashikawa T. Transient tectogeniculate projections in neonatal kittens: An autoradiographic study // The Journal of Comparative Neurology. – 1985. – V. 239. – № 4. – P. 402–412.
390. Stein B. E., Gallagher H. L. Maturation of cortical control over superior colliculus cells in cat // Brain Research. – 1981. – V. 223. – № 2. – P. 429–435.

391. Stein J. The current status of the magnocellular theory of developmental dyslexia // Neuropsychologia. – 2019. – V. 130. – P. 66–77.

392. Sterling P. How retinal circuits optimize the transfer of visual information // The Visual Neurosciences / eds. L. M. Chalupa, J. S. Werner. Cambridge, MA: MIT Press, 2004. C. 234–259.

393. 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 United States of America. – 1983. – V. 80. – № 19. – P. 6126–6130.

394. Stone J., Rapaport D. H., Williams R. W., Chalupa L. Uniformity of cell distribution in the ganglion cell layer of prenatal cat retina: Implications for mechanisms of retinal development // Developmental Brain Research. – 1981. – V. 2. – № 2. – P. 231–242.

395. Stone J. Parallel processing in the visual system. The classification of retinal ganglion cells and its impact on the neurobiology of vision / eds. C. Blakemore. New York and London: Plenum press, 1983. 502 c.

396. Stone J., Clarke R. Correlation between soma size and dendritic morphology in cat retinal ganglion cells: Evidence of further variation in the  $\gamma$ -cell class // The Journal of Comparative Neurology. – 1980. – V. 192. – No 2. – P. 211–217.

397. Straznicky C., Vickers J. C., Ga'briel R., Costa M. A neurofilament protein antibody selectively labels a large ganglion cell type in the human retina // Brain Research. – 1992. – V. 582. – № 1. – P. 123–128.

398. Stryker M., Blakemore C. Saccadic and disjunctive eye movements in cats // Vision Research. – 1972. – V. 12. – № 12. – P. 2005–2013.

399. 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.  $-1987. - V. 58. - N_{2} 1. - P. 1-32.$ 

400. 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 // The Journal of Neuroscience. -1988. - V. 8. - N = 3. - P. 874-882.

401. Sur M., Humphrey A. L., Sherman S. M. Monocular deprivation affects X- and Y-cell retinogeniculate terminations in cats. // Nature. – 1982. – V. 300. – № 5888. – P. 183–5.

402. Sur M., Weller R. E., Sherman S. M. Development of X- and Y-cell retinogeniculate terminations in kittens // Nature. – 1984. – V. 310. – № 5974. – P. 246–249.

403. Sutton J. K., Brunso-Bechtold J. K., Brunso-Bechtold J. K. A golgi study of dendritic development in the dorsal lateral geniculate nucleus of normal ferrets // The Journal of Comparative Neurology. – 1991. – V. 309. – № 1. – P. 71–85.

404. Szentágothai J. Neuronal and Synaptic Architecture of the Lateral Geniculate Nucleus. , 1973. C. 141–176.

405. Takahashi T., Goto T., Miyama S., Nowakowski R. S., Caviness V. S. Sequence of neuron origin and neocortical laminar fate: Relation to cell cycle of origin in the developing murine cerebral wall // Journal of Neuroscience. – 1999. – V. 19. –  $N_{23}$ . – P. 10357–10371.

406. Takesian A. E., Bogart L. J., Lichtman J. W., Hensch T. K. Inhibitory circuit gating of auditory critical-period plasticity // Nature Neuroscience. – 2018. – V. 21. – № 2. – P. 218–227.

407. Takesian A. E., Hensch T. K. Balancing Plasticity/Stability Across Brain Development. : Elsevier B.V., 2013. Вып. 1. 3–34 с.

408. Tamamaki N., Uhlrich D. J., Sherman S. M. Morphology of physiologically identified retinal X and Y axons in the cat's thalamus and midbrain as revealed by intraaxonal injection of biocytin. // The Journal of comparative neurology.  $-1995. - V.354. - N_{\odot} 4. - P.583-607.$ 

409. Tan H., Li X., Huang K., Luo M., Wang L. Morphological and distributional properties of SMI-32 immunoreactive ganglion cells in the rat retina // Journal of Comparative Neurology. – 2021.

410. Tanaka K. Cross-correlation analysis of geniculostriate neuronal relationships in cats // Journal of Neurophysiology.  $-1983. - V. 49. - N_{2} 6. - P. 1303-1318.$ 

411. Tanaka S., Tani T., Ribot J., O'Hashi K., Imamura K. A postnatal critical period for orientation plasticity in the cat visual cortex. // PloS one.  $-2009. - V. 4. - N_{\odot} 4. - P. e5380.$ 

412. Tanaka S., Miyashita M., Wakabayashi N., O'Hashi K., Tani T., Ribot J.
Development and reorganization of orientation representation in the cat visual cortex:
experience-dependent synaptic rewiring in early life // Frontiers in Neuroinformatics.
2020. – V. 14. – № August. – P. 1–26.

413. Taylor N. M., Jakobson L. S., Maurer D., Lewis T. L. Differential vulnerability of global motion, global form, and biological motion processing in full-term and preterm children // Neuropsychologia. – 2009. – V. 47. – № 13. – P. 2766–2778.
414. Thompson A. D., Picard N., Min L., Fagiolini M., Chen C. Cortical Feedback Regulates Feedforward Retinogeniculate Refinement // Neuron. – 2016. – V. 91. – № 5. – P. 1021–1033.

415. Trachtenberg J. T. Competition, inhibition, and critical periods of cortical plasticity // Current Opinion in Neurobiology. – 2015. – V. 35. – P. 44–48. 416. Tretter F., Cynader M., Singer W. Cat parastriate cortex: a primary or secondary visual area // Journal of Neurophysiology. – 1975. – V. 38. – N $\circ$  5. – P. 1099–1113. 417. Tusa R. J., Palmer L. A., Rosenquist A. C. The retinotopic organization of area 17 (striate cortex) in the cat. // The Journal of comparative neurology. – 1978. – V. 177. – N $\circ$  2. – P. 213–35.

418. Tusa R. J., Rosenquist A. C., Palmer L. A. Retinotopic organization of areas 18 and 19 in the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-1979. - V. 185. - N_{2} 4. - P. 657-678.$ 

419. Uhlrich 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. –  $N_{0}$  6. – P. 1528–1541.

420. Updyke B. V. The pattern of projection of cortical areas 17, 18, and 19 onto the laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat // The Journal of Comparative Neurology.  $-1975. - V. 163. - N_{2} 4. - P. 377-395.$ 

421. Vajdal I., Lankheet M. J. M., Borghuis B. G., Grind W. A. Van De. Dynamics of directional selectivity in area 18 and PMLS of the cat // Cerebral Cortex. – 2004. – V. 14. – № 7. – P. 759–767.

422. Vay S. Le, McConnell S. K. ON and OFF layers in the lateral geniculate nucleus of the mink // Nature. – 1982. – V. 300. – № 5890. – P. 350–351.

423. Villablanca J. R., Schmanke T. D., Crutcher H. A., Sung A. C., Tavabi K., ...

and Crutcher H. A. The growth of the feline brain from fetal into adult life //

Developmental Brain Research. - 2000. - V. 122. - № 1. - P. 21-33.

424. Voelker C. C. J., Garin N., Taylor J. S. H., Gähwiler B. H., Hornung J. P.,

Molnár Z. Selective neurofilament (SMI-32, FNP-7 and N200) expression in

subpopulations of layer V pyramidal neurons In Vivo and In Vitro // Cerebral Cortex. - 2004. - V. 14. - № 11. - P. 1276–1286.

425. 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. – № 5909. – P. 611–614.

426. Walsh C., Polley E. The topography of ganglion cell production in the cat's retina // The Journal of Neuroscience.  $-1985. - V. 5. - N_{2} 3. - P. 741-750.$ 

427. Wang S., Bickford M. E., Horn S. C. Van, Erisir A., Godwin D. W., Sherman S. M. Synaptic targets of thalamic reticular nucleus terminals in the visual thalamus of the cat // Journal of Comparative Neurology.  $-2001. - V.440. - N_{2}4. - P.321-341.$ 428. Wardle R. A., Poo M. M. Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport // Journal of Neuroscience.  $-2003. - V.23. - N_{2}25. - P.8722-8732.$  429. Wattam-Bell J. The development of maximum displacement limits for discrimination of motion direction in infancy // Vision Research. – 1992. – V. 32. – № 4. – P. 621–630.

430. Wattam-Bell J., Birtles D., Nyström P., Hofsten C. von, Rosander K., Anker S.,
... and Braddick O. Reorganization of Global Form and Motion Processing during
Human Visual Development // Current Biology. – 2010. – V. 20. – № 5. – P. 411–
415.

431. 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.  $3. - N_{2} 4. - P. 327-349.$ 

432. 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. –  $N_{2}$  2. – P. 129–149.

433. Weyand T. G. The multifunctional lateral geniculate nucleus // Reviews in the Neurosciences. -2016. -V. 27. -N 2. -P. 135–157.

434. White A. J. R., Wilder H. D., Goodchild A. K., Sefton A. J., Martin P. R. Segregation of receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of a New-World monkey, the marmoset Callithrix jacchus // Journal of Neurophysiology. – 1998. – V. 80. –  $N_{2}$  4. – P. 2063–2076.

435. White J. J., Sillitoe R. V. Postnatal development of cerebellar zones revealed by neurofilament heavy chain protein expression // Frontiers in Neuroanatomy.  $-2013. - V. 7. - N_{2}$  April. -P. 1-10.

436. Wiesel T. N., Hubel D. H. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cat's lateral geniculate body // Journal of Neurophysiology.  $-1963. - V. 26. - N_{2} 6. - P. 978-993.$ 

437. Williams A. L., Jeffery G. Growth dynamics of the developing lateral geniculate nucleus // The Journal of Comparative Neurology. – 2001. – V. 430. – № 3. – P. 332–342.

438. Wilson J. R., Tessin D. E., Sherman S. M. Development of the

electrophysiological properties of Y-cells in the kitten's medial interlaminar nucleus // The Journal of Neuroscience.  $-1982. - V. 2. - N_{\odot} 5. - P. 562-571.$ 

439. 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. - N = 6. - P. 1193-209.

440. Wong-Riley M. T. T. The critical period: neurochemical and synaptic mechanisms shared by the visual cortex and the brain stem respiratory system // Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2021. – V. 288. – № 1958. – P. 20211025.

441. Xue J. T., Carney T., Ramoa A. S., Freeman R. D. Binocular interaction in the perigeniculate nucleus of the cat // Experimental Brain Research.  $-1988. - V. 69. - N_{\odot} 3. - P. 497-508.$ 

442. Yeh C.-I., Stoelzel C. R., Alonso J.-M. Two different types of Y cells in the cat lateral geniculate nucleus. // Journal of neurophysiology.  $-2003. - V. 90. - N \ge 3. - P.$  1852–1864.

443. Yeh C. I., Stoelzel C. R., Weng C., Alonso J. M. Functional consequences of neuronal divergence within the retinogeniculate pathway // Journal of

Neurophysiology. – 2009. – V. 101. – № 4. – P. 2166–2185.

444. Yin Z. Q., Crewther S. G., Wang C., Crewther D. P. Pre- and post-critical period induced reduction of Cat-301 immunoreactivity in the lateral geniculate nucleus and visual cortex of cats Y-blocked as adults or made strabismic as kittens // Molecular Vision.  $-2006. - V. 12. - N_{\odot}$  January 2015. - P. 858-866.

445. Yoonessi A., Yoonessi A. Functional assessment of magno, parvo and koniocellular pathways; current state and future clinical applications. // Journal of ophthalmic & vision research.  $-2011. - V. 6. - N_{2} 2. - P. 119-26.$ 

446. Yoshihara Y., Roo M. De, Muller D. Dendritic spine formation and stabilization // Current Opinion in Neurobiology. – 2009. – V. 19. – № 2. – P. 146–153. 447. Yuan A., Rao M. V., Veeranna, Nixon R. A. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. -2017.  $-V. 9. - N_{2} 4. - P. a018309$ .

448. Zahs K. R., Stryker M. P. Segregation of ON and OFF afferents to ferret visual cortex // Journal of Neurophysiology. – 1988. – V. 59. – № 5. – P. 1410–1429.

449. Zapasnik M., Burnat K. Binocular pattern deprivation with delayed onset has impact on motion perception in adulthood // Neuroscience. – 2013. – V. 255. – P. 99–109.

450. Zernicki B. Visual discrimination learning in binocularly deprived cats: 20 years of studies in the Nencki Institute // Brain Research Reviews. – 1991. – V. 16. – № 1.
– P. 1–13.

451. Zhang H., Mu L., Wang D., Xia D., Salmon A., Liu Q., Wong-Riley M. T. T. Uncovering a critical period of synaptic imbalance during postnatal development of the rat visual cortex: role of brain-derived neurotrophic factor // The Journal of Physiology.  $-2018. - V.596. - N_{2} 18. - P.4511-4536.$ 

452. Zhang J., Ackman J. B., Xu H. P., Crair M. C. Visual map development depends on the temporal pattern of binocular activity in mice. // Nature neuroscience. – 2011. – V. 15. – № 2. – P. 298–307.

453. Zhang Z., Casey D. M., Julien J.-P., Xu Z. Normal dendritic arborization in spinal motoneurons requires neurofilament subunit L // The Journal of Comparative Neurology. -2002. - V.450. - N 2. - P.144-152.