

А.Ю.Степаненко

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: кора мозжечка, клетки Гольджи, клетки Лугаро, канделябровые клетки, униполярные кисточковые клетки, периваскулярные нейроны, синамортные нейроны.

Надійшла: 21.09.2009
Прийнята: 06.11.2009

УДК: 611.817.1

КРУПНЫЕ ИНТЕРНЕЙРОНЫ ЗЕРНИСТОГО СЛОЯ КОРЫ МОЗЖЕЧКА

Резюме. Приведены литературные данные о крупных интернейронах зернистого слоя коры мозжечка. Клетки Гольджи располагаются чаще в вестибулоцереbellуме. Их дендриты контактируют с параллельными волокнами и розетками моховидных волокон, аксоны заканчиваются в составе гломерул. Клетки Гольджи тормозят зернистые нейроны, индуцируют их синхронную ритмичную активность. Клетки Лугаро лежат горизонтально под ганглионарным слоем, формируют кластеры и чаще встречаются в палеоцереbellуме. Их дендриты контактируют с коллатеральными аксонов корзинчатых нейронов и клеток Пуркинье; аксоны заканчиваются на телах корзинчатых и звездчатых нейронов: через торможение тормозных нейронов клетки Лугаро дезингибируют клетки Пуркинье. Клетки-канделябры – тормозные интернейроны, располагаются между телами клеток Пуркинье. Их аксон делится в парасагиттальной плоскости молекулярного слоя на горизонтальные ветви, от которых начинаются вертикальные «свечи». Они придают клетке вид канделябра. Униполярные кисточковые клетки – возбуждающие интернейроны. Они формируют внутреннюю систему мшистых волокон: единственный дендрит образует многочисленные вторичные ветви-дендриоли, которые напоминают кисточку и заканчиваются в составе одной гломерулы, а коллатерали аксона – в других. Аксоны синамортных нейронов заканчиваются на нейронах ядер мозжечка или другого листка коры. Периваскулярные нейроны регулируют локальный кровоток.

Морфология. – 2009. – Т. III, № 4. – С. 5-13.
© А.Ю.Степаненко, 2009

Stepanenko A.Yu. Large interneurons of granular layer of cerebellar cortex.

Summary. Large interneurons of cerebellar cortex are described. Golgi Cells lie mostly in vestibulocerebellum. Their dendrites contact with parallel fibers and mossy fibers, axons terminate in glomerules. Golgi Cells inhibit granule cells and induce their synchronic rhythmic activity. Lugaro Cells lie in horizontal plane under ganglionic layer, form clusters and more frequent in paleocerebellum. Dendrites contact with collaterals Purkinje and basket cells axones; axones terminate on basket and stellate cell. Lugaro Cells stimulate Purkinje Cells by inhibiting of inhibitory stellate and basket cells. Candelabrum Cells are inhibitory interneurons which lie between Purkinje cells bodies. Axon forms horizontal branches in parasagittal plane in molecular layer, and vertical ones which resemble candelabrum. Unipolar brush cells – excitatory interneuron of the cerebellum, form system of intrinsic mossy fibers. Single axon forms numerous brush-like branches – dendrioles, which end in one common glomerules, axon collaterals terminate in another one. Synamortic neurons contact with neurons of cerebellar nuclei and another region of the cortex. Perivascular neurons regulate local blood flow.

Key words: cerebellar cortex, Golgi cells, cells Lugaro, unipolar brush cell, candelabrum cells, perivascular neurones, synamortic neurones.

Вступлення

Нейронный состав коры мозжечка изучается уже более 100 лет. Благодаря первым открытиям Е. Purkinje у 1837 році, фундаментальным исследованиям С. Golgi, S. Ramon y Cajal, E. Lugaro, G.M. Retzius, A. Kolliker et al. в конце XIX века были описаны пять «классических» типов нейронов: корзинчатые (КК) и звездчатые (ЗК) клетки молекулярного слоя, грушевидные нейроны – клетки Пуркинье (КП), образующие ганглионарный слой, зернистые нейроны (ЗН) и так называемые крупные интернейроны зернистого слоя (КИЗС), или клетки Гольджи (Retzius G., 1892); показано, что клетки Пуркинье – единственные,

чь аксоны покидают кору мозжечка, остальные нейроны являются ее внутренними нейронами – интернейронами (за даними S. Ramon y Cajal, 1900).

Многие исследователи отмечали, что клетки Гольджи представляют собой неоднородную группу нейронов (Ramon C.S., 1911; Pensa A., 1931; Landau E., 1933). Сам К. Гольджи выделил среди них длинноаксонные и короткоаксонные нейроны (соответственно клетки Гольджи первого и второго типа. Эта типология позднее была распространена на все нервные клетки ЦНС и ПНС). По величине перикариона КИЗС были разделены на малые (6-11 мкм в диаметре), похожие

по структуре на зернистые нейроны, средние и крупные (9-16 мкм), наиболее многочисленные (89 % всех КИЗС), схожи с КП. Крупные нейроны располагаются в поверхностной части, тогда как малые и средние – по всей глубине ЗС (Антонова А.М., 1969; Palkovits M. et al., 1971).

По мере изучения из числа клеток Гольджи в самостоятельный тип нейронов окончательно были выделены клетки Лугаро (Fox C.A., 1959; Christ H., 1985; Sahin M., Hockfield S., 1990; Braak E., Braak H., 1993; Laine J., Axelrad H., 1996; 2002; Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В., 1997; 2003). А в последние годы среди КИЗС были открыты сразу несколько новых типов нейронов – так называемые новые, или нетрадиционные, нейроны (Ambrosi G. et al., 2007): канделябровые клетки (К-К), униполярные кисточковые клетки (УКК), периваскулярные и так называемые синармотные (synarmonic) нейроны (Laine J., Axelrad H., 1994; Altman J., Bayer S.A., 1977; Mugnaini E. et al., 1994; 1997). Иммуногистохимическим методом установлено многообразие известных типов нейронов (Geurts F.J. et al., 2001).

Собственно **клетки Гольджи** (КГ) имеют тело величиной 10-15 мкм по малому и 18-25 мкм по большому диаметру; его форма варьирует от веретеновидной до грушевидной и мультиполярной (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005). Их наибольшая плотность отмечена во флоккуло-нодулярной доле, где на 1 мм³ насчитывается 1000 КГ у кошки (Palkovits M. et al., 1971; Atkins M.J. et al., 1997) и 300 – у человека (Lacalle De S. et al., 1993). В задней доле червя плотность КГ выше, чем в передней, а в долях червя – больше по сравнению с соответствующими долями полусферий. Неодинаково количество КИЗС в мозжечке человека и животных (Palkovits M. et al., 1971; Lange W., 1975; Harvey R.J., Napper R.M.A., 1991).

Апикальные дендриты КГ проходят в молекулярный слой и вступают в контакт с аксонами клеток-зерен (параллельными волокнами), корзинчатых и звездчатых нейронов (Eccles J.C. et al., 1967). Базальные дендриты остаются в зернистом слое и вступают в контакт с розетками моховидных волокон и возвратными коллатералими аксонов КП (Eccles J.C. et al., 1966). Часто тела КГ прилежат к гломерулам; в этом случае афференты образуют на них аксосоматические синапсы, по виду напоминающие каштаны. КГ контактируют также с терминалями лиановидных и моноаминергических афферентов (Sugihara I. et al., 1999).

Аксон КГ возникает в виде короткого стволика от тела нейрона, а в некоторых случаях – от проксимальной части одного из дендритов, в зависимости от расположения начального сегмента принимает восходящее или нисходящее направление и по ходу формирует многочисленные коллатерали, плотно прилегающие к стенке микро-

судов, телам и дендритам близлежащих клеток-зерен и образуют плотные ветвления, занимающие небольшой участок нейропиля зернистого слоя. Терминали аксонов клеток Гольджи, так же, как и окончания их базальных дендритов, входят в состав гломерул, образуя синапсы с дендритами клеток-зерен и, как было установлено недавно, УКК (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

КГ – локальные тормозные нейроны зернистого слоя коры мозжечка. Их функция – торможение зернистых нейронов по одной из двух дивергентных цепей: прямое (моховидные волокна → клетки Гольджи → клетки-зерна) или возвратное (параллельные волокна → клетки Гольджи → клетки-зерна). Активация КГ моховидными волокнами и последующее за этим подавление активности ЗН представляет собой пример торможения поступательного типа. В свою очередь, параллельные волокна являются синхронизатором и регулятором разрядов КГ. КГ расположены среди ЗН относительно редко, на определенном расстоянии друг от друга, которое как бы определяет сферу тормозящего влияния отдельных КГ на небольшие группы ЗН. КГ индуцируют синхронную ритмичную активность клеток-зерен и тем самым повышают эффективность возбуждающего действия параллельных волокон на КП (Schutter De E. et al., 2000; Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005). Совокупная активность всех КГ выступает в роли генератора ритма или внутренних «часов», действующих на уровне зернистого слоя (Braitenberg V. et al., 1997).

Клетки Лугаро (КЛ) – крупные веретеновидные биполярные нейроны ЗС. По размерам они несколько уступают КП: их малый диаметр составляет 10-15 мкм, большой – 25-30 мкм (Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В., 1997; 2003; Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005). КЛ лежат на наружной поверхности ЗС, непосредственно под инфраганглионарным сплетением, отделяющим ЗС от слоя КП. Биполярность КЛ объясняется тем, что два ее дендрита отходят от противоположных полюсов тела клетки. КЛ обычно располагаются горизонтально, реже – вертикально или под углом 60°-70° к продольной оси листка. Горизонтальное расположение ветвлений дендритов является отличительной особенностью КЛ, так как у остальных интернейронов коры мозжечка оно вертикальное. (Fox C.A., 1959; Christ H., 1985; Sahin M., Hockfield S., 1990; Geurts F.J. et al., 2001; Laine J., Axelrad H., 2002).

Траектория дендритов КЛ проходит преимущественно в поперечном длинной оси листка сагитальном направлении вдоль границы зернистого слоя и слоя КП. Протяженность каждого дендритного ствола обычно составляет 150-200 мкм, а у самых крупных КЛ достигает 450-500 мкм. От основного ствола дендрита отходят несколько более мелких восходящих и нисходящих

ветвей, которые формируют парасагиттальные сплетения и придают клетке вид горизонтально центрированной буквы Х. Ветвления соседних КЛ перекрывают друг друга и формируют под слоем КП своеобразную решетчатую структуру (Laine J., Axelrad H., 1996; 2002; Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В., 1997; 2003; Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

Миелинизированный аксон КЛ начинается от тела клетки или одного из дендритов и направляется в молекулярный слой, формирует в парасагиттальной плоскости сплетения и затем делится на ветви протяженностью до 2 мм, идущие в нижней части МС параллельно ходу параллельных волокон. Иногда 1-2 аксонных коллатерали могут возвращаться в зернистый слой. Терминали аксонов КЛ содержат ГАМК и глицин, следовательно, КЛ являются тормозными интернейронами (Laine J., Axelrad H., 1996; 2002; Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В., 1997; 2003; Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

КЛ контактируют почти со всеми элементами коры мозжечка, но их основными мишенями являются корзинчатые и звездчатые нейроны. На их телах, дендритах и аксонном холмике терминали аксонов КЛ устанавливают асимметричные тормозные ГАМК-ергические синапсы. С противоположной стороны дендриты КЛ контактируют с коллатеральными аксонами корзинчатых нейронов, которые выходят либо непосредственно из корзинчатых сплетений, окружающих тела клеток Пуркинье, либо формируются путем ветвления претерминального участка аксона корзинчатой клетки. Как правило, клетка Лугаро получает одновременно несколько нисходящих коллатералей от аксона корзинчатого нейрона. Поскольку корзинчатые и звездчатые нейроны являются тормозными по отношению к основным эфферентным нейронам коры мозжечка – КП, КЛ через КК и ЗК оказывают на КП дезингибирующее действие – облегчают их активность путем торможения тормозных интернейронов (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

КЛ контактирует и с КП непосредственно: аксон КЛ устанавливает связи с дендритами 16-25 КП, а на КЛ оканчиваются возвратные коллатерали аксонов КП. Считается, что КЛ являются основным коллектором возвратных коллатералей аксонов КП и выступают в роли релейного звена обратной связи между КП и КК, преобразующего тормозную активность КП в их дезингибицию (Laine J., Axelrad H., 1996).

В структурно-функциональной организации модуля коры мозжечка КЛ выступают в роли фильтра: суммируют возвратную тормозную импульсацию от множества КП своего и соседнего парасагиттальных модулей и фокусировано передают ее на относительно небольшое количество корзинчатых клеток. Таким образом, КЛ функционирует как аппарат распределительного де-

зингибирования, который в тандеме с распределительным торможением, осуществляемым корзинчатыми и звездчатыми клетками, производит считывание информации непосредственно с КП и ее перераспределение. Подобная функциональная схема может служить нейронной основой формирования оперативной памяти (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

Интересны контакты КЛ и КГ. Одна КЛ контактирует более чем со 100-150 клетками Гольджи, устанавливая тормозные глицинергические и ГАМК-ергические синапсы с телами и проксимальными участками апикальных дендритов клеток Гольджи. В свою очередь, одна КЛ контактирует с аксонами примерно от 10 КГ. (Laine J., Axelrad H., 1996; Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В., 1997; 2003; Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

Отмечены контакты КЛ с зернистыми нейронами – когтевидными окончаниями их дендритов и параллельными волокнами, моховидными волокнами, дендриолами и телами кисточковых клеток. При этом образуются разнообразные синаптические контакты: аксо-соматические, аксо-аксональные, аксо-дендритические – с дендритами первого, второго и третьего порядка, а также смешанные полисинаптические – одновременно и на теле, и на дендритах (проксимальных или дистальных их отделах) (Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В., 1997; 2003).

КЛ – единственные нейроны коры мозжечка, которые возбуждаются серотонином и являются главным реципиентом серотонинергических афферентных волокон (Dieudonne S., Dumoulin A., 2000; 2001). В них обнаружена NO-синтетическая активность (Калиниченко С.Г. и соавт., 1997).

В ряде случаев аксон КЛ направляется в глубину ЗС. Вначале он следует почти параллельно дендритам родительской клетки на расстоянии до 400 мкм, затем уходит в белое вещество. Там он меняет свое направление, поворачивает обратно, проходит через зернистый слой в нижний отдел молекулярного слоя, где и заканчивается на значительном расстоянии от родительской клетки. Предполагается, что такой ход аксонов обеспечивает связь КЛ с дистантными мишенями.

КЛ находятся во всех долях коры мозжечка, но преобладают в черве, причем наибольшее количество клеток отмечается в его передней доле в долях I-V, относящихся к палеоцереbellуму. В uvula-nodulus (дольки IX и X) и в неocerebellарных долях VI, VII и VIII их обнаруживается значительно меньше и в примерно равных соотношениях. Часто они встречаются в месте перехода коры с червя в полушария (Sahin M., Nockfield S., 1990; Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В., 1997; 2003).

Клетки Лугаро либо располагаются поодиночке, либо вступают в сложные взаимоотношения между собой и формируют кластеры – групп-

пы по 2-5 клеток, в которых нейроны плотно прилегают друг к другу или разделены расстоянием, не превышающим 30-40 мкм. В этом случае наблюдаются контакты их дендритов с дендритами и тел – с телами других КЛ этого кластера. В местах контактов происходит электротоническая передача импульсов через щелевые или плотные контакты. Иногда обнаруживаются крупные кластеры протяженностью до 400 мкм, в состав которых входит до 60 нейронов. Самая высокая концентрация кластерных объединений нейронов отмечается в дольках VI, VII и VIII. (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

Общее число клеток Люгаро у кошки составляет $3,3 \times 10^4$, а у крысы – $(2,3-4,1) \times 10^4$ (Palkovits M. et al., 1971; Sahin M., Hockfield S., 1990; Harvey R.J., Napper R.M.A., 1991; Dieudonne S., Dumoulin A., 2000). У кролика общая численность диафораза-позитивных клеток Люгаро в черве, парамедианных дольках, *paraflocculus* и *flocculus* составляет 5171 (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

Количество нейронов в контралатеральных отделах мозжечка значимо не различается. Только в правом и левом *paraflocculus* численность NADPH-диафоразапозитивных клеток Люгаро не одинакова. (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

Соотношение КЛ и КП у разных млекопитающих составляет: у приматов – 1:4 (Christ H., 1985), у крысы – 1:15 (Dieudonne S., Dumoulin A., 2000), у кошки – 1:20-30 (Sahin M., Hockfield S., 1990).

Среди КЛ описаны редкие клетки с формой тела в виде равностороннего треугольника. У таких нейронов толстый одиночный дендрит обычно отходит от одной из вершин и далее делится на ветви второго и третьего порядка, образуя узкие сплетения. Аксоны также отходят от вершины треугольного тела или от одной из его сторон и вскоре заканчиваются в ЗС (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005). В глубине ЗС также иногда встречаются веретенообразные биполярные нейроны. Их аксоны остаются в ЗС. Принадлежность двух последних типов нейронов к КЛ подвергается сомнению (Laine J., Axelrad H., 1996).

«Нетрадиционные» нейроны коры мозжечка

Канделябровые клетки (или клетки-канделябры, К-К) названы так благодаря необычной форме ветвления их аксона, придающей клетке вид канделябра.

В 1994 г. J. Laine и H. Axelrad впервые описали во всех листках коры мозжечка мелкие грушевидные нейроны, лежащие между телами КП. Грушевидную форму им придавал особый характер взаимного расположения К-К и КП: соседние КП сдавливали их тела по типу «сэндвича», из-за этого часть перикариона, расположенная непосредственно между КП, имела меньший

диаметр, чем часть, выступающая в соседний слой.

Перикарион К-К может выступать из ганглионарного слоя как в молекулярный, так и зернистый слой; на этом основании некоторые авторы рассматривают К-К как отдельный тип крупных интернейронов зернистого слоя (P. Flace et al., 2004).

Дендриты К-К отходят от противоположных полюсов тела и тем самым ориентируют тело клетки в вертикальном направлении. От верхнего полюса начинаются один-три толстых апикальных дендрита, восходящих высоко в молекулярный слой и достигающих его наружной пиальной поверхности. Первичные дендриты формируют вторичные и третичные ветви, на которых неравномерно располагаются шипики. Дендритное дерево К-К пересекает листок в поперечном направлении, достигая мягкой мозговой оболочки и ветвь преимущественно в парасагиттальной плоскости. Такой характер ветвления удобен для образования синаптических контактов с параллельными волокнами. Синаптические контакты К-К могут образовывать также и со звездчатыми и корзинчатыми клетками и лиановидными волокнами (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

Несколько более тонких базальных дендритов отходят от нижней части перикариона или от проксимальной части ствола главного дендрита и радиально ветвятся на небольшом расстоянии в верхней части зернистого слоя. Ширина дендритного поля, выявляемого на сагиттальных срезах, составляет около 100 мкм. Они могут контактировать с возвратными коллатеральными аксонов клеток Пуркинье и восходящими сегментами аксонов клеток-зерен.

Тонкий, менее 1 мкм в диаметре, аксон К-К отходит или непосредственно от тела клетки или от проксимального отдела апикального дендрита и петляет в слое КП или непосредственно над ним, огибая различные элементы нейропиля. От него отходят горизонтальные ветви, максимальная протяженность которых достигает 400 мкм. От них начинаются вертикальные ветви – «свечи», восходящие в молекулярный слой на 2/3 его высоты и придающие клетке вид канделябра. Конечные ветвления аксона формируют сплетения, так же, как и дендритная крона, располагающиеся в парасагиттальной плоскости. Область ветвления аксонов К-К накладывается на область ветвления дендритов нейронов Пуркинье: терминальные «свечи» К-К разделены расстоянием, не превышающим 10-30 мкм, и именно через такие интервалы следуют дендритные ветви клеток Пуркинье. Это обстоятельство позволяет рассматривать КП в качестве основной мишени для аксона К-К. В его терминалях выявляются тормозные медиаторы – глицин и ГАМК (Laine J., Axelrad H., 1996; Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005), таким

образом, клетки-канделябры представляют отдельную категорию тормозных по отношению к КП интернейронов коры мозжечка.

Униполярные кисточковые клетки. В 1977 г. J. Altman и S. A. Bayer описали новый тип нейронов в зернистом слое мозжечка крыс: более крупные, чем зернистые, но более мелкие, чем клетки Гольджи, они слабо окрашивались гематоксилином и эозином, за что получили название *pale cells* (бледные клетки). Позднее, в 1994 г., E. Mugnaini и соавторы, используя метод импрегнации по Гольджи, описали униполярные монодендритные нейроны; разветвления их дендрита напоминали кисточку художника, поэтому были названы униполярными кисточковыми клетками (УКК). Авторы установили идентичность *pale cells* и УКК. Кроме мозжечка, УКК были описаны и в кохлеарном ядре многих млекопитающих и человека (Floris A. et al., 1994; Mugnaini E. et al., 1997; Alvarez M.I. et al., 2004).

Больше всего УКК содержится в зернистом слое в *vestibulocerebellum* – в дольке X (*nodulus*) и обращенной к ней части дольки IX (*uvula*) червя, а также *flocculus* и *paraflocculus*. УКК здесь формируют дискретные скопления, совпадающие с зонами парасагитальных проекций моховидных афферентных волокон (Diño M.R. et al., 2000). В остальных дольках червя плотность клеток в значительной степени варьирует. Если в *nodulus* (дольке X) у человека в 1 мм³ зернистого слоя содержится 745 УКН, то в дольке VII червя их уже 424, а в одноименной дольке полушарий – 186 (Braak E., Braak H., 1993).

В медиолатеральном направлении пределах в одного листка количество УКК уменьшается: в парамедиальной дольке и полушариях мозжечка нейроны встречаются относительно редко и только у высших млекопитающих. Их небольшие скопления рассеяны в латеральных отделах полушарий (*crus II*) и особенно бедно выявляются в дорсальном сегменте *paraflocculus* (Diño M.R. et al., 1999).

У млекопитающих животных и человека УКК локализируются главным образом в глубине борозд, занимая супрагранулярную зону коры, а у птиц – на поверхности извилин и вдоль границы зернистого слоя с подлежащим белым веществом (Diño M.R. et al., 1999).

Тела УКК округлой или овальной формы, диаметром 8-12 мкм. Ядро расположено эксцентрично, в нем преобладает деконденсированный хроматин, а кариолема образует глубокие инвагинации. В цитоплазме обнаруживается небольшое количество гранулярной ЭПС (Diño M.R. et al., 1999), хорошо развит комплекс Гольджи, много митохондрий, нейрофибрилл, микротрубочек. Описаны также характерные включения в виде гранул, не окруженных мембраной и имеющих в своем составе особые кольцевидные субъединицы (Alvarez M.I. et al., 2004).

От перикариона УКК отходит единственный дендрит, разветвляющийся на более мелкие, чрезвычайно тонкие, менее 1 мкм в толщину, вторичные ветви – дендриоли. Дендриоли возникают из одной точки – узла максимального ветвления основного дендритного ствола. Беспорядочно переплетаясь между собой, они образуют плотный пучок, напоминающий кисточку. Ширина кисточки колеблется в пределах 7-10 мкм, а длина может достигать 15-18 мкм (Alvarez M.I. et al., 2004). Кисточка тянется к одной из гломерул зернистого слоя, в которой все дендриоли одной УКК получают возбуждающие синаптические входы от единственного мшистого волокна (МВ) в виде характерных гигантских синапсов. Эти синапсы – самые крупные в ЦНС (Mugnaini E. et al., 1994). В их состав входят также дендриты ЗК и терминали КГ. Обнаружены контакты дендриолей с дендритами ЗК – дендриоло-дендритные возбуждающие синапсы (Alvarez M.I. et al., 2004).

Розетка моховидного волокна занимает центральный участок гломерулы, содержит несколько митохондрий, множество округлых или слегка овальных прозрачных пузырьков и мелкие единичные пузырьки с темной сердцевинкой. Розетка переплетается с ветвями кисточки и глубоко охватывает каждую дендриоль на протяжении 14-40 мкм, формируя обширную синаптическую поверхность (Mugnaini E. et al., 1994).

Плазмолемма розетки кое-где инвагинирует внутрь дендриоли или, повторяя изгибы ее поверхности, образует по периметру дискретные серии синаптических контактов. Последние могут сливаться в сплошные синаптические полоски с асимметричным субсинаптическим уплотнением длиной до 3 мкм. Дендритные профили УКН включают микротрубочки и нейрофиламенты, ассоциированные с электронно-плотным материалом гиалоплазмы, свободными рибосомами, цистернами гладкой и шероховатой эндоплазматической сети. Поверхность дендриолей имеет сложный рельеф и неровные контуры за счет обилия разнообразных по величине и форме околосинаптических выпячиваний цитоплазмы. Последние нередко приобретают сложную конфигурацию из-за боковых выпячиваний и ответвлений. Общим для всех цитоплазматических микровыростов является почти полное отсутствие субклеточных мембранных структур, кроме микрофиламентов и электронно-прозрачных включений (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005).

Гигантский синапс является динамической структурой. В его составе обнаружено присутствие двух фракций белка актина, способствующего динамической перестройке постсинаптических рецепторов в зависимости от уровня активности (Harris J. et al., 1993; Diño M.R., Mugnaini E., 2000). Медиаторами в нем являются глутамат и ацетилхолин (Rossi D.J. et al., 1995; Diño M.R. et al., 2000; Nunzi M.G. et al., 2001). Протяженность

синаптического контакта МВ и УКК больше, чем МВ с ЗК (Diño M.R., Perachio A.A. et al., 2001).

Вариабельность размеров и формы ветвления дендрита позволяет выделить несколько типов УКН (Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А., 2005). Нейроны первого типа имеют очень короткий дендрит, заканчивающийся кисточкой на расстоянии 5-10 мкм от тела. Кисточка может начинаться также непосредственно от тела клетки без видимого перехода перикариона в инициальный сегмент дендритного ствола. Клетки второго типа формируют дендрит длиной 20-30 мкм. Нередко он раздваивается на конце с образованием двух отдельных кисточек либо дает дендриоли на всем своем протяжении. Нейроны третьего типа развивают отросток длиной до 50 мкм, заканчивающийся небольшой кисточкой.

Немиелинизированный аксон УКК отходит от тела клетки вблизи дендрита, ветвится в зернистом слое, образуя 2-3 коллатерали, и заканчивается в нескольких сотнях мкм от тела клетки, так же, как и дендрит, в составе гломерул. В них аксон УКК образует асимметричные синапсы с дендритами не только ЗК, но и других УКК. Последние, в свою очередь, передают возбуждение следующим ЗК (Rossi D.J. et al., 1995; Diño M.R. et al., 2000). Такой характер связей УКК способствует прямому положительному – стимулирующему – воздействию на ЗК, расширению области возбуждения, передающегося от внешнего МВ, его синхронизации и пролонгированию (Nunzi M.G., Mugnaini E., 2000). Таким образом, УКК – уникальные возбуждающие интернейроны; их аксоны формируют так называемую внутрикортикальную, или внутреннюю (intrinsic), систему МВ, дополняющую собой внешнюю, приходящую из внемозжечковых источников. Показано, что половина терминалей МВ приходится на долю именно этой, внутренней системы, и в ее составе две трети синаптических контактов аксонов УКК приходятся на дендриты других УКК (Nunzi M.G., Mugnaini E., 2000; Nunzi M.G. et al., 2001).

Униполярные кисточковые клетки происходят из герминативного нейроэпителия вентрикулярной зоны медуллярной трубки. Формирование УКК в онтогенезе изучено на мышцах (Abbott L.C., Jacobowitz D.M., 1995), крысах (Morin F. et al., 2001) и кошках (Takacs J. et al., 2000).

У крыс они пролиферируют на 16-21й день беременности, мигрируют в роstralный зачаточный полюс мозжечка, откуда продвигаются в дорсокаудальном и вентролатеральном направлениях, достигая растущей коры. Митотическое деление клеток завершается перед созреванием клеток-зерен и совпадает с дифференцировкой первых клеток Гольджи.

У кошек к рождению УКК обнаруживаются в основном в белом веществе в дольке X червя мозжечка и только некоторые успевают достичь глубокой части внутреннего зернистого слоя. В

конце первой недели жизни УКК заселяют белое вещество и зернистый слой в дольках IX, VIII, I и II червя, откуда затем область их присутствия распространяется в латеральном направлении в сторону полушарий. На 15-е сутки УКК появляются в дольках III и VII, а затем и соответствующих им дольках полушарий. Позже всего – к 22-м суткам – УКК появляются в дольках V и VI. Увеличение количества УКК заканчивается к 62-м суткам в дольках червя I, II, VII-X, для которых характерно более раннее завершение развития в онтогенезе. В дольках V и VI, развитие которых заканчивается позднее, а также в медиолатеральном направлении процесс миграции УКК практически полностью завершается только к 132-му дню и остается затем практически без изменения. Но единичные мигрирующие УКК обнаруживаются в белом веществе недалеко от эпендимы IV желудочка и у животных в возрасте одного года.

Перед вхождением во внутренний зернистый слой они формируют одиночный дендрит и затормаживают миграцию на уровне подкоркового белого вещества. Этот период продолжается у кошки с первого по восьмой день постнатальной жизни, у крыс он значительно короче и заканчивается еще до рождения.

Описаны четыре последовательных морфологических стадии созревания УКК в дольках IX и X мозжечка крыс (Takacs J. et al., 2000). В течение 2-12-го дня постнатального развития УКК обладают одним или двумя короткими толстыми ветвящимися дендритами, от которых в разные стороны отходят тонкие и длинные филоподии – так называемая протодендритическая стадия. Ее сменяет стадия филоподиевой кисточки: в течение 12-16-го дня часть дендритов исчезает, а остальные отростки растут и превращаются в первичные дендриоли, формирующие плотно упакованную кисть. На верхушке каждой дендриоли формируется луковичеобразное утолщение – конус роста, дающий по типу усиков одну или несколько филоподий. Далее наступает стадия промежуточной кисточки (16-21-й день), которая характеризуется ретракцией филоподий и расширением кистевидного ветвления, размер которого пока еще меньше диаметра тела клеток. Формирование типичной дендриолярной кисточки – морфологическое созревание нейронов – завершается к 21-28-му дню жизни, когда в мозжечок прорастает основная масса моховидных волокон.

Единственными нейронами, аксоны которых покидают кору мозжечка, по классическим представлениям являются КП. Остальные ее нейроны устанавливают связи между собой и с КП только внутри коры, более того, как правило, в пределах своего листка, то есть являются «внутренними», или интернейронами. Имеющиеся представления могут быть пересмотрены благодаря открытию еще одного нового типа нейронов. Эти нейроны похожи на КГ, располагаются в нижнем отделе

зернистого слоя или вдоль его границы с белым веществом. Их отростки покидают кору своего листка и переходят на другой листок коры, устанавливая ассоциативные связи, или направляются к глубоким ядрам мозжечка (Ambrosi G., Flace P. et al., 2007). Подобные нейроны идентичны клеткам Ландау (synaptic cells) (Landau E., 1933). Предполагают, что они вовлечены в ка-

кую-то внешнюю, выходящую за пределы коры мозжечка, циркуляцию импульсов.

Периваскулярные нейроны, как видно из названия, располагаются в непосредственной близости от сосудов и, как и некоторые клетки Лугаро, регулируют локальный кровоток в ближайшем участке микроциркуляции (Ambrosi G., Flace P. et al., 2007).

Литературные источники

Антонова А. М. К вопросу классификации нейронов коры мозжечка / А. М. Антонова // Архив АГЭ. – 1969. – Т. 56, № 5. – С. 6–16.

Калиниченко С. Г. Кора мозжечка / С. Г. Калиниченко, П. А. Мотавкин. – М.: Наука, 2005. – 319 с.

Калиниченко С. Г. Униполярные кисточковые клетки – новый тип возбуждающих интернейронов коры мозжечка и улитковых ядер мозгового ствола / С. Г. Калиниченко, В. Т. Охотин // Морфология. – 2003. – Т. 124, № 6. – С. 7–21.

Мелик-Мусян А. Б. Гистологическая идентификация клеток Лугаро в коре мозжечка кошки / А. Б. Мелик-Мусян, В. В. Фанарджян // Морфология. – 1997. – Т. 112, № 4. – С. 42–45.

Мелик-Мусян А. Б. Морфологические особенности клеток Лугаро коры мозжечка / А. Б. Мелик-Мусян, В. В. Фанарджян // Морфология. – 2003. – Т. 123. – С. 42–47.

Охотин В. Е. Локализация NO-синтазы в клетках Лугаро и механизмы NO-ергического взаимодействия между тормозными интернейронами коры мозжечка кролика / В. Е. Охотин, С. Г. Калиниченко // Морфология. – 1999. – Т. 115, № 3. – С. 52–61.

A new cerebellar neuron: the brush or monopolar cell. Characteristics and possible function / M. I. Alvarez Vicente, M. Llorens Martin, C. Lacruz Pelea, A. Toledano Gasca // Rev. Neurol. – 2004. – Vol. 38, № 4. – P. 339–346.

Abbott L. C. Development of calretinin-immunoreactive unipolar brush-like cells and an afferent pathway to the embryonic and early postnatal mouse cerebellum / L. C. Abbott, D. M. Jacobowitz // Anat. Embryol. – 1995. – Vol. 191. – P. 541–559.

Altman J. Time of origin and distribution of a new cell type in the rat cerebellar cortex / J. Altman, S. A. Bayer // Exp. Brain Res. – 1977. – Vol. 29, № 2. – P. 265–274.

Atkins M. J. Characteristics of putative Golgi cells in the rabbit cerebellar flocculus / M. J. Atkins, A. M. Van Alphen, J. I. Simpson // Abstr. Soc. Neurosci. – 1997. – Vol. 23. – P. 1287.

Braak E. The new monodendritic neuronal type within the adult human cerebellar granular cell layer shows calretinin-immunoreactivity / E. Braak, H. Braak // Neurosci. Lett. – 1993. – Vol. 154. – P. 199–202.

Braitenberg V. The detection and generation of sequences as a key to cerebellar function: experiments and theory / V. Braitenberg, D. Heck, F. Sultan // Behav. Brain Sci. – 1997. – Vol. 20. – P. 229–245.

Christ H. Fusiform nerve cells of the granular layer in the cerebellar cortex of the baboon / H. Christ // Neurosci. Lett. – 1985. – Vol. 56, № 2. – P. 195–198.

De Lacalle S. Cholinergic innervation of the human cerebellum / S. De Lacalle, L. B. Hersh, C. B. Saper // J. Comp. Neurol. – 1993. – Vol. 328. – P. 364–376.

Dieudonne S. Serotonergic neuromodulation in the cerebellar cortex: cellular, synaptic, and molecular basis / S. Dieudonne // Neuroscientist. – 2001. – Vol. 7. – P. 207–219.

Dieudonne S. Serotonin-driven long-range inhibitory connections in the cerebellar cortex / S. Dieudonne, A. Dumoulin // J. Neurosci. – 2000. – Vol. 20. – P. 1837–1848.

Diño M. R. Cerebellar unipolar brush cells are targets of primary vestibular afferents: an experimental study in the gerbil / M. R. Diño, A. A. Perachio, E. Mugnaini // Exp. Brain Res. – 2001. – Vol. 140, № 2. – P. 162–170.

Diño M. R. Distribution of unipolar brush cells and other calretinin immunoreactive components in the mammalian cerebellar cortex / M. R. Diño, F. H. Willard, E. Mugnaini // J. Neurocytol. – 1999. – Vol. 28, № 2. – P. 99–123.

Diño M. R. Postsynaptic actin filaments at the giant mossy fiber-unipolar brush cell synapse / M. R. Diño, E. Mugnaini // Synapse. – 2000. – Vol. 38. – P. 499–510.

Eccles J. C. A comparison of the inhibitory actions of the Golgi cells and basket cells / J. C. Eccles, K. Sasaki, P. Strata // Exp. Brain Res. – 1967. – Vol. 3. – P. 81–94.

Eccles J. C. The mossy fibre-granule cell relay of the cerebellum and its inhibitory control by Golgi cells / J. C. Eccles, R. R. Llinás, K. Sasaki // Exp. Brain Res. – 1966. – Vol. 1. – P. 82–101.

Fox C. A. Intermediate cell of Lugaro in the cerebellar cortex of the monkey / C. A. Fox // J. Comp. Neurol. – 1959. – Vol. 112. – P. 39–51.

Glutamic acid decarboxylase immunoreactive large neuron types in the granular layer of the human

- cerebellar cortex / P. Flace, V. Benagiano, L. Lorusso [et al.] // *Anat. Embryol.* – 2004. – Vol. 20. – P. 55–64.
- Golgi C. Untersuchungen über den feineren Bau des zentralen und peripheren Nervensystem / C. Golgi. – Jena : G. Fisher, 1894. – P. 39–45.
- Harvey R. J. Quantitative studies of the mammalian cerebellum / R. J. Harvey, R. M. A. Napper // *Prog. Neurobiol.* – 1991. – Vol. 36. – P. 437–463.
- Kolliker A. Zur feineren Anatomie des zentralen Nervensystems. I. Das Kleinhirn / A. Kolliker // *Ztschr. Wiss. Zool.* – 1890. – Bd. 49. – S. 663–689.
- Laine J. Extending the cerebellar Lugaro cell class / J. Laine, H. Axelrad // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 115, № 2. – P. 363–374.
- Laine J. Morphology of the Golgi-impregnated Lugaro cell in the rat cerebellar cortex: a reappraisal with a description of its axon / J. Laine, H. Axelrad // *J. Comp. Neurol.* – 1996. – Vol. 375, № 4. – P. 618–640.
- Laine J. The candelabrum cell: a new interneuron in the cerebellar cortex / J. Laine, H. Axelrad // *J. Comp. Neurol.* – 1994. – Vol. 339, № 2. – P. 159–173.
- Landau E. La cellule synarctique dans le cervelet humain / E. Landau // *Arch. Anat.* – 1933. – Vol. 17. – P. 273–285.
- Lange W. Cell number and cell density in the cerebellar cortex of man and some other mammals / W. Lange // *Cell Tissue Res.* – 1975. – Vol. 157. – P. 115–124.
- Lugaro E. Sulle connessioni tra gli elementi nervosi della corteccia cerebellare: considerazioni generali sul significato fisiologico dei rapporti tra gli elementi nervosi / E. Lugaro // *Rev. Sper. Freniat. Regio Emilia.* – 1894. – Vol. 20. – P. 297–331.
- Lugaro E. Über die Verbindungen des nervösen Elementes der Kleinhirnrinde unter einander mit allgemeinen Betrachtungen über die physiologische Bedeutung der Beziehungen zwischen den nervösen Elementen / E. Lugaro // *Untersuch. Z. Natur. Mensch und Thier.* – 1895. – Bd. 15. – S. 475–514.
- Morin F. Postnatal differentiation of unipolar brush cells and mossy fiber-unipolar brush cell synapses in rat cerebellum / F. Morin, M. R. Diño, E. Mugnaini // *Neuroscience.* – 2001. – Vol. 104, № 4. – P. 1127–1139.
- Morphological and neurochemical differentiation of large granular layer interneurons in adult rat cerebellum / F. J. Geurts, J. Timmermans, R. Shigemoto, E. De Schutter // *Neuroscience.* – 2001. – Vol. 104, № 2. – P. 499–512.
- Mugnaini E. Extraordinary synapses of the unipolar brush cell: an electron microscopic study in the rat cerebellum / E. Mugnaini, A. Floris, M. Wright-Goss // *Synapse.* – 1994. – Vol. 16, № 4. – P. 284–311.
- Mugnaini E. The unipolar brush cell: a neglected neuron of the mammalian cerebellar cortex / E. Mugnaini, A. Floris // *J. Comp. Neurol.* – 1994. – Vol. 339. – P. 174–180.
- Mugnaini E. The unipolar brush cells of the mammalian cerebellum and cochlear nucleus: cytology and microcircuitry / E. Mugnaini, M. R. Diño, D. Jaarsma // *Prog. Brain Res.* – 1997. – Vol. 114. – P. 131–150.
- Non-traditional large neurons in the granular layer of the cerebellar cortex / G. Ambrosi, P. Flace, L. Lorusso [et al.] // *Eur. J. Histochem.* – 2007. – Vol. 51. – P. 59–64.
- Nunzi M. G. Unipolar brush cell axons form a large system of intrinsic mossy fibers in the postnatal vestibulocerebellum / M. G. Nunzi, E. Mugnaini // *J. Comp. Neurol.* – 2000. – Vol. 422, № 1. – P. 55–65.
- Palkovits M. Quantitative histological analysis of the cerebellar cortex in the cat. II. Cell numbers and densities in the granular layer / M. Palkovits, P. Magyar, J. Szentagothai // *Brain Res.* – 1971. – Vol. 32. – P. 15–30.
- Pensa A. Osservazioni e considerazioni sulla struttura della corteccia cerebellare dei mammiferi / A. Pensa // *Reale Accad. Naz. Lincei. Ser.* – 1931. – Vol. 5. – P. 1–26.
- Postnatal development of unipolar brush cells in the cerebellar cortex of cat / J. Takacs, Z. A. Borostyankoi, E. Veisenberger [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2000. – Vol. 61, № 1. – P. 107–115.
- Properties of transmission at a giant glutamatergic synapse in cerebellum: the mossy fiber-unipolar brush cell synapse / D. J. Rossi, S. Alford, E. Mugnaini, N. T. Slater // *J. Neurophysiol.* – 1995. – Vol. 74, № 1. – P. 24–42.
- Ramon Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des / S. Ramon Cajal. – P. : Maloine, 1909. – Vol. 1. – 986 p.
- Ramon Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des / S. Ramon Cajal. – P. : Maloine, 1911. – Vol. 2. – 993 p.
- Ramon Cajal S. Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados / S. Ramon Cajal. – Madrid, 1904. – Vol. 2. – P. 337–357.
- Retzius G. Die nervösen Elemente der Kleinhirnrinde / G. Retzius // *Biol. Untersuchungen. N. F.* – 1892. – Bd. 3. – S. 17–24.
- Sahin M. Molecular identification of the Lugaro cell in the cat cerebellar cortex / M. Sahin, S. Hockfield // *J. Comp. Neurol.* – 1990. – Vol. 301, № 4. – P. 575–584.
- Schutter De E. The Golgi cells of the cerebellar Golgi cells revisited / E. De Schutter, P. Barr, R. Maex // *Progress in Brain Research.* – 2000. – Vol. 124. – P. 81–93.
- Sugihara I. Morphology of single olivocerebellar axons labeled with biotinylated dextran amine in the rat / I. Sugihara, H. S. Wu, Y. Shinoda // *J. Comp. Neurol.* – 1999. – Vol. 414. – P. 131–148.
- The unipolar brush cells of the rat cerebellar cortex and cochlear nucleus are calcitonin-positive: A study by light and electron microscopic immunocytochemistry / A. Floris, M. R. Diño, D. M. Jacobowitz, E. Mugnaini // *Anat. Embryol.* – 1994. – Vol.

189. – P. 495–520.

Unipolar brush cell: a potential feedforward excitatory interneuron of the cerebellum / M. R. Diño, R. J. Schuerger, Y. Liu [et al.] // *Neuroscience*. – 2000. – Vol. 98, № 4. – P. 625–636.

Unipolar brush cells form a glutamatergic projection system within the mouse cerebellar cortex / M. G. Nunzi, S. Birnstiel, B. J. Bhattacharyya [et al.] // *J. Comp. Neurol.* – 2001. – Vol. 434, № 3. – P.

329–341.

Unipolar brush cells of the vestibulocerebellum: afferents and targets / M. R. Diño, M.-G. Nunzi, R. Anelli, E. Mugnaini // *Progr. Brain Res.* – 2000. – Vol. 124. – P. 123–137.

Unusual neurofilament composition in cerebellar brush neurons / J. Harris, S. Moreno, G. Shaw, E. Mugnaini // *J. Neurocytol.* – 1993. – Vol. 22. – P. 1039–1059.

Степаненко О.Ю. Великі інтернейрони зернистого шару кори мозочка.

Резюме. Наведені літературні дані про великі інтернейрони зернистого шару кори мозочка. Клітини Гольджи розташовуються найчастіше у вестибулоцеребелюмі. Їх дендрити контактують з паралельними волокнами і розетками мохоподібних волокон, аксони закінчуються у складі гломерул. Клітини Гольджи гальмують клітини-зерна, індукують їх синхронну ритмичну активність. Клітини Лугаро лежать горизонтально під гангліонарним шаром, формують кластери та частіше за все спостерігаються у палеоцеребелюмі. Їх дендрити контактують з колатералами аксонів кошикових нейронів і клітин Пуркіньє; аксони закінчуються на перикаріонах кошикових та зірчастих нейронів: через гальмування гальмуючих кошикових та зірчастих нейронів клітини Лугаро дезінгібують клітини Пуркіньє. Клітини-канделябри – гальмуючі інтернейрони, розташовуються між перикаріонами клітин Пуркіньє. Їх аксон поділяється у парасагітальній площині молекулярного шару на горизонтальні гілки, від яких починаються вертикальні «свічі». Вони надають клітині вигляд канделябра. Уніполярні пензликіві клітини – збуджуючі інтернейрони. Вони формують внутрішню систему мохоподібних волокон: єдиний дендрит утворює численні вторинні гілки-дендріолі, які нагадують пензлик і закінчуються у складі однієї гломерули, а колатералі аксону – в інших. Аксони синамортних нейронів закінчуються на нейронах ядер мозочка або іншого листка кори. Периваскулярні нейрони регулюють локальний кровоплин.

Ключові слова: кора мозочка, клітини Гольджи, клітини Лугаро, клітини-канделябри, уніполярні пензликіві клітини, периваскулярні нейрони, синамортні нейрони.