

ЦИТОАРХІТЕКТОНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ВОЛОДИМИРА БЕЦА, КОНТЕКСТУАЛЬНІ СУЧАСНІЙ КОНЦЕПЦІЇ МОДУЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ МОЗКУ

В.В. МЕДВЕДЄВ ^{1*}, В.Г. ЧЕРКАСОВ ¹, В.В. ВАСЛОВИЧ ², В.І. ЦИМБАЛЮК ¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

² Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», вул. Платона Майбороди, 32, Київ, 04050, Україна

E-mail: vavo2010@gmail.com*, elmicroscopy@gmail.com, tsymb777@gmail.com

Автор для кореспонденції – Медведєв В.В., e-mail: vavo2010@gmail.com

Сучасна нейробіологія ґрунтується на нейронній доктрині, визнаючи основним субстратом функції мозку мережу нервових клітин, організовану у численні просторові і/або функціональні кластери – модулі. Найвідомішою ілюстрацією такого принципу будови є концепція колонкової організації кори, виникнення якої пов'язують з ідеєю вертикального кіркового циліндру і рядом компліментарних цитоархітектонічних, електрофізіологічних та нейроонтогенетичних даних. У запропонованій статті наводяться результати цитоархітектонічних спостережень В. Беца, які з точки зору сучасності ілюструють модульний принцип організації мозку. Зокрема, підкреслюється, що В. Бец надав перший опис «пучкування» апікальних дендритів пірамідних нейронів кори – однієї із ключових морфологічних ознак модульної будови мозку. Також зазначено, що В. Бец вперше описав енторіальні острови – інший приклад поширеної модульної організації кори. І, нарешті, згадується піонерське твердження В. Беца щодо кластерного розташування гігантських пірамідних нейронів первинної рухової кори. Загалом, перелік спостережень В. Беца, суголосних ідеї модульної організації мозку, включає описання трьох цитоархітектонічних феноменів кори і макроскопічного відповідника одного із них – енторіальної горбистості.

Ключові слова: нейробіологія, нейронна доктрина, модульна організація мозку, кіркова колонка, енторіальні острови, клітини Беца, Володимир Бец.

Вступ

Сучасне розуміння будови і функції мозку ґрунтується на нейронній доктрині, котра визначає елементарною функціональною одиницею мозку нервову клітину, або нейрон (Yuste, 2015). Підвалини цього переконання заклали нейрогістологічні дослідження другої половини 19-го століття, серед яких одними з найвідоміших були праці Володимира Беца (Betz, 1874, 1881). В них автор, завдяки власній методиці фіксації, мікротомування і фарбування зрізів мозку карміном (Betz, 1873), крім ін-

шого, вперше описав такі морфологічні феномени мозку, як енторіальні острови (Medvediev et al, 2023), гігантські пірамідні нейрони рухової кори (Ramon y Cajal, 1899–1900; von Economo, 2009 а) і гігантські веретеноподібні нейрони (Medvediev et al, 2024).

На даний час вважається загальновизнаним, що для більшості структур головного мозку характерна просторова і функціональна кластеризація, або модульна організація, котра виявляється у присутності тісно пов'язаних між собою повторюваних у просторі груп нейронів – кластерів, чи модулів (Casanova and Casanova, 2019; Barbas et al, 2022; Lara-González et al, 2022). Мабуть, доцільність існування цього феномену слід шукати у інженерній, кібернетичній і топологічній площинах.

Односкладну історію концепції модульної організації мозку описати навряд чи можливо: ідея кіркової колонки сама по собі пройшла (і далі торує) звивистий шлях, а емпіричні свідчення, суголосні модульній концепції загалом, з'являлись і раніше, наприклад, під час дослідження енторіальної кори (Naumann et al, 2018). Неочікуваним у цьому контексті є спостереження Володимира Беца: йому належить пріоритет у описанні кластерної будови енторіальної кори (Medvediev et al, 2023), а також, як ми демонструємо у цій статті, — у описанні радіарного «пучкування» апікальних дендритів кори і кластерного розташування гігантських пірамідних нейронів.

Кіркові колонки і спостереження Володимира Беца стосовно пучків апікальних дендритів

Найвідомішим на даний час виразником ідеї модульної організації нейронних мереж мозку є запропонована Верноном Маунт-каслем (Mountcastle, 1957, 1997, 2003) модель колонкової організації нової (*neocortex*), або однорідної кори (*isocortex*). Базовими елементами цієї моделі є так звані мініколонки — перпендикулярні до зовнішньої поверх-

ні кори ланцюгові групи нейронів II–VI-го шару зі схожими реакціями на відповідну зовнішню стимуляцію організму, що у приматів містять по ~80–100 клітин (Mountcastle, 1997). Мініколонки поєднані у кіркові колонки, котрі володіють різною тангенційною формою, а їх діаметр коливається у межах від кількох сотень мікрометрів до ~2,5 міліметрів (Leise, 1990; Mountcastle, 1997).

У сучасному вигляді модель є результатом осмислення трьох груп спостережень: 1) цитоархітектонічних (Horton and Adams, 2005; Larriva-Sahd, 2014), 2) функціонально-топографічних (Mountcastle, 1957) і 3) нейроонтогенетичних (Rakic, 1988, 2008, 2009; Mountcastle, 1997; Horton and Adams, 2005; Rakic et al, 2009). Ймовірно, завдяки такому поєднанню вона залишається впливовою (Opris and Casanova, 2014; Andersen, 2015; Martin, 2015; Snyder, 2015; Crandall et al, 2017; Hawkins et al, 2017; Opris et al, 2017; Roy, 2017; Casanova and Casanova, 2019; Hosoya, 2019; Roe, 2019; Telnykh et al, 2021; Baratham et al, 2022; Barbas et al, 2022), використовується у локалістському (Roy, 2017; Barwich, 2019) і навіть у патофізіологічному ключі (Opris and Casanova, 2014; Casanova and Casanova, 2019). Однак, традиційно з тих чи інших міркувань вона сприймається критично або з низкою пересторог і застережень (Jones, 2000; Rockland and Ichinohe, 2004; Horton, Adams, 2005; Rakic, 2008; da Costa and Martin, 2010; Rockland, 2010; Haueis, 2016; Robertson, 2018; Hosoya, 2019; Haueis, 2021), чого ми побіжно торкнемося далі.

Ідея кіркової колонки є однією із найцікавіших з точки зору історії та філософії науки. За словами Маунткасла (Mountcastle, 2003), першим термін «column» (колона, колонка) для позначення характерних, перпендикулярних до зовнішньої поверхні мозку скупчень нейронів кори, використав Константин фон Економо (von Economo). У свою чергу, Рафаель Лоренте де Но (Lorente de No) припустив існування радіарних, міжшарових ланцюгів нейронів, розглядаючи їх як основу елементарної функціональної одиниці кори (Mountcastle, 2003). Зрозуміло, що, виражаючись словами Маунткасла, Лоренте де Но «не міг розпізнати різкі переходи у функціональних властивостях, які відокремлюють одну колонку від іншої» (Mountcastle, 2003). У певному сенсі суголосно цьому, інший видатний нейроморфолог, Янош Сен-

таготаї бачив у ідеї Лоренте де Но переконання щодо значущості вертикальної ланцюгової будови нейронних мереж кори без фокусування на проблемі їх тангенційного улаштування (Szentagothai, 1975). Важливо також, що Лоренте де Но для опису запропонованої ним елементарної одиниці кори вживав термін зі схожою геометричною конотацією, а саме — «циліндр» (Buxoeveden and Casanova, 2002 b; Larriva-Sahd, 2014; Casanova and Casanova, 2019). Тому не дивно, що засаднича роль Лоренте де Но у становленні концепції кіркової колонки загально визнана; відрізняються лише його праці, цитовані коментаторами у якості першоджерела цієї ідеї: 1933-го (Larriva-Sahd, 2014), 1938-го (Szentagothai, 1975; Mountcastle, 1997; Buxoeveden and Casanova, 2002 b; Casanova and Casanova, 2019; Hosoya, 2019), 1949-го (Mountcastle, 2003) і навіть 1921-го року (Rodríguez and Verkhatsky).

Тим не менш, роль Маунткасла у наповненні розглядуваної концепції конкретним фізіологічним змістом, зокрема, у з'ясуванні чітких функціональних тангенційних границь кіркових колонок — є незаперечною (Andersen, 2015; Martin, 2015; Snyder, 2015). І водночас очевидним є й основне слабке місце усієї концепції: на даний час не існує методологічних інструментів прямої візуалізації у живій корі полісинаптичних функціональних ланцюгів нейронів, котрі складають мініколонку Маунткасла чи радіарний кірковий циліндр Лоренте де Но. Саме тому пошук морфологічних корелятивів цього поки що умоглядного утворення є засадничою проблемою концепції.

Ряд дослідників розглядає у якості морфологічного підґрунтя ідеї кіркової колонки ранні спостереження радіарних стрічкоподібних скупчень тіл нейронів, виявлених звичайними оглядовими забарвленнями (Jones, 2000; Buxoeveden and Casanova, 2002 a, b; Buxoeveden, 2012; Casanova and Casanova, 2019), а також, менш яскраво, — за допомогою сучасної електронної мікроскопії (Larsen et al, 2021). Інколи цей морфологічний феномен вважають побічним наслідком радіарного онтогенезу кори, без якогось функціонального значення (Haueis, 2014). На думку Casanova та Casanova (2019), перше свідчення про існування таких рядів нейронів кори головного мозку надав Сантьяго Рамон-і-Кахаль у праці 1899-го року. Також, за свідченням цих же

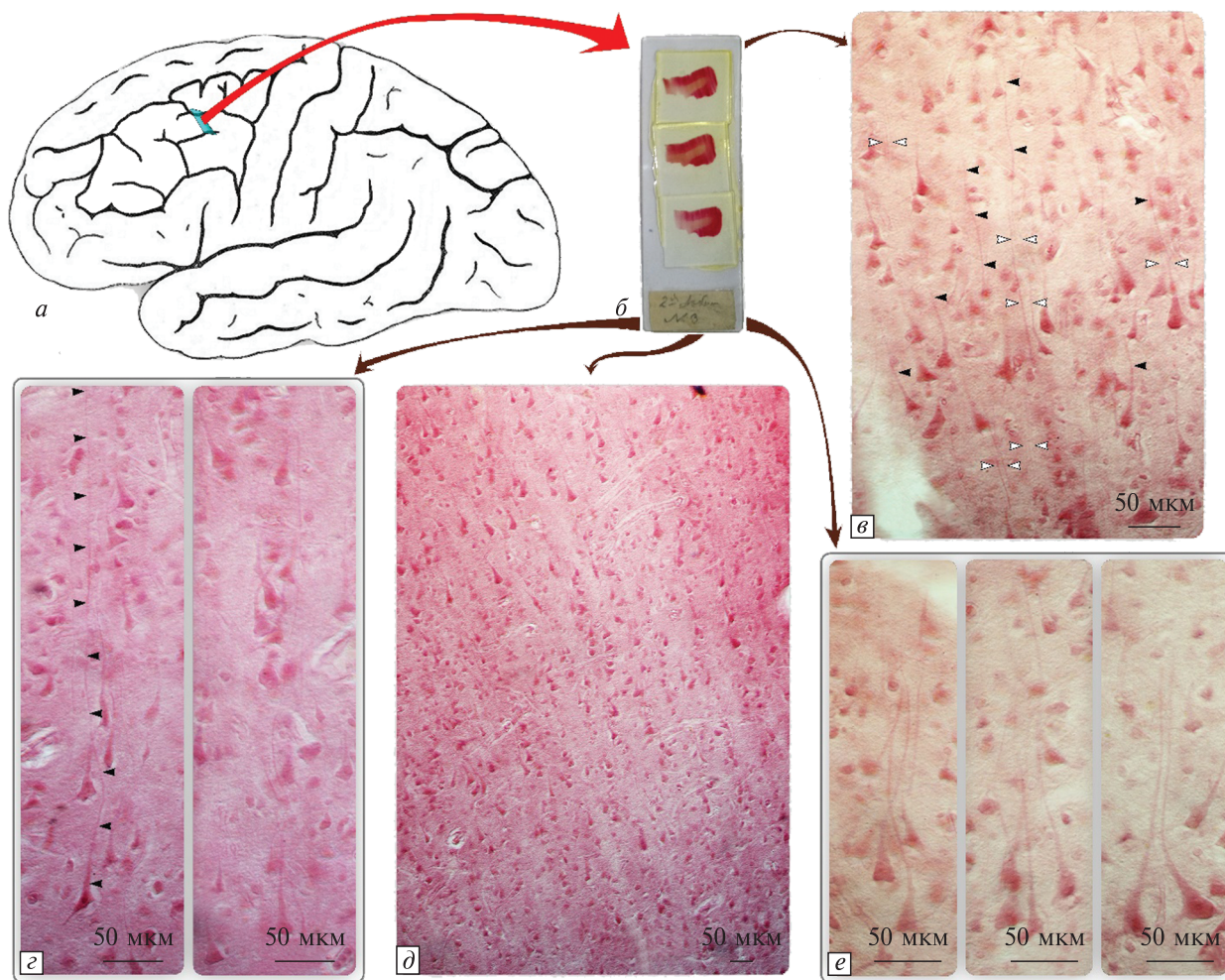


Рис. 1. Пучки апікальних дендритів у корі лобової частки на автентичних препаратах В. Беца, забарвлених карміном (методика забарвлення — Betz, 1873; методика фотофіксації — Medvediev et al, 2023). *a* — примірне розташування ділянки виконання гістологічних зрізів, наведених на рис. 1, *б*, за умови, якщо 2-га лобова звивина у термінології В. Беца відповідає середній лобовій звивині у сучасній анатомічній номенклатурі. *б* — гістологічний препарат із отриманими і забарвленими В. Бецом зрізами мозку і його власноручним підписом, який (у нашій реконструкції) свідчить: «2-я Лобн[ая] № 3». *в*, *г* (праворуч) і *д* — стрічкоподібні скупчення тіл пірамідних нейронів зазначеної ділянки кори, а також довгі апікальні дендрити (чорні стрілки) і їхні пучки (білі стрілки, спрямовані одна проти одної). *е* — пучки апікальних дендритів за значного збільшення. Джерело схематичного зображення головного мозку людини, адаптованого нами — https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ee/Precentral_gyrus.jpg (CC-BY-SA 3.0)

авторів, специфічне радіарне розташування сом нейронів описували von Economo та Koskinas у праці 1925-го року, що також підтверджується ознайомленням з роботою Koskinas (2009).

Іншими морфологічними аргументами на користь колонкової організації кори вважають своєрідне «пучкування» апікальних дендритів пірамідних нейронів і мієлінізованих аксонів кори (Mountcastle, 1997; Buxhoeveden and Casa-

nova, 2002 a, b; Rockland and Ichinohe, 2004; Buxhoeveden, 2012; Casanova and Casanova, 2019), а також ряд імуногістохімічних особливостей тангенційного розподілу нейронів (Buxhoeveden and Casanova, 2002 a, b; Rockland and Ichinohe, 2004; Horton and Adams, 2005; Innocenti and Vercelli, 2010). Наприклад, Casanova та Casanova (2019) з опису Теодора Мейнерта специфічних, схожих на олівець пучків кортикопеталь-

них і кортикофугальних нервових волокон починають усю історію концепції модульної організації кори. Стосовно ж пучків апікальних дендритів — попри спостереження Fífkova (1969) і von Bonin та Mehler (1971), про які згадують Peters і Walsh (1972) — Innocenti та Vercelli (2010) знаходять перший вичерпний опис цього морфологічного феномену у Peters і Walsh (1972) та Fleischhauer et al (1972). Пучки візуалізуються у II-му, III-му і IV-му шарі кори, до стрижневих апікальних дендритів нейронів V-го і VI-го шару у піальному напрямку долучаються апікальні дендрити нейронів поверхневих шарів, так що кількість дендритів у пучку може сягати чотирнадцяти, а відстань між сусідніми пучками — 50–150 мкм (Innocenti and Vercelli, 2010). Співвідношення між такими пучками і згадуваними вище радіарними стрічкоподібними скупченнями тіл нейронів складне: нейрони одного скупчення можуть надсилати апікальні дендрити у різні сусідні пучки і один пучок може містити апікальні дендрити нейронів різних, розташованих поряд радіарних скупчень (Innocenti and Vercelli, 2010). І все ж, Innocenti та Vercelli (2010) вважають, що саме модулярність на основі пучків апікальних дендритів краще ув'язує морфологічні, функціональні і онтогенетичні дані, отримані для кори головного мозку.

На тлі цієї інформації виглядають провіденційними деякі спостереження Володимира Беца. Наприклад, у його відомій праці (Betz, 1881, 1882) знаходимо, на наш погляд, перший серед відомих опис «пучкування» апікальних дендритів кори головного мозку: автор, описуючи мікроструктуру кори «другої частини третьої лобової звивини» зазначає, що у другому і третьому шарі цієї частини кори «маленькі довгі пірамідки з дуже довгими верховими відростками, розташовані купками по декілька разом; причому як самі клітини у цих купках, так і особливо їх довгі відростки мають особливе положення, так що вони ніби переплітаються між собою» (Betz, 1881, 1882). Схожу картину знаходимо на виготовлених В. Бецом препаратах другої (у сучасній термінології, мабуть, середньої) лобової звивини (рис. 1). Автор продовжує свій опис, повідомляючи, що «Те ж саме можна сказати

і про острівця (insula), де також групуються у купки маленькі пірамідки з довгими верховими відростками, а також клітини п'ятого шару, схожі за величиною з такими ж клітинами початку gyrus cinguli» (Betz, 1881, 1882). Важко сказати, чи означає завершальна частина цього речення, що автор мав на увазі наявність у корі острівця гігантських веретеноподібних нейронів (Medvediev et al, 2024) і групування їх у кластери.

Енторінальні острови і їх опис Володимиром Бецом

Енторінальна кора є частиною навколодавньої кори (periarchicortex; Stephan, 1975) і розташована «внутрішніше» від нюхової борозни і навколонухової кори (рис. 2, а), у зв'язку з чим, мабуть, й отримала відповідну назву. У ній на основі багатьох властивостей виокремлюють дві частини: у гризунів — медіальну (медіальна енторінальна кора — МЕК) і латеральну (латеральна енторінальна кора — ЛЕК), у людини, відповідно, — задньомедіальну (зМЕК) й передньолатеральну (пЛЕК) (Insausti and Amaral, 2012; Navarro Schroder et al, 2015; Kobro-Flatmoen, Witter, 2019; Ohara et al, 2021).

Серед великої кількості зв'язків енторінальної кори (оглянуто Medvediev et al, 2023) найвідомішим є перфорантний шлях, котрий містить здебільшого аксони нейронів II-го і III-го шару (Xu et al, 2016; Witter et al, 2017 b) обох частин енторінальної кори (Witter et al, 1989; Ferbinteanu et al, 1999). Для глутаматергічних синапсів волокон цього шляху з дендритами клітин-зерен розташованої поряд зубчастої звивини було вперше описано явище довготривалої потенціації — один із найімовірніших електрофізіологічних корелятив пам'яті і навчання (Abraham et al, 2019; Bliss and Collingridge, 2019; Dringenberg, 2020; Merlo et al, 2024).

Найцікавішою особливістю енторінальної кори є кластеризація нейронів II-го шару. Описано два види кластерів: 1) МЕК/зМЕК містить так звані клаптики, укомплектовані в основному дрібними пірамідними нейронами, тоді як 2) для ЛЕК/пЛЕК характерні так звані енторінальні острови, виповнені в основному зірчастими нейронами. Виявлення клаптиків

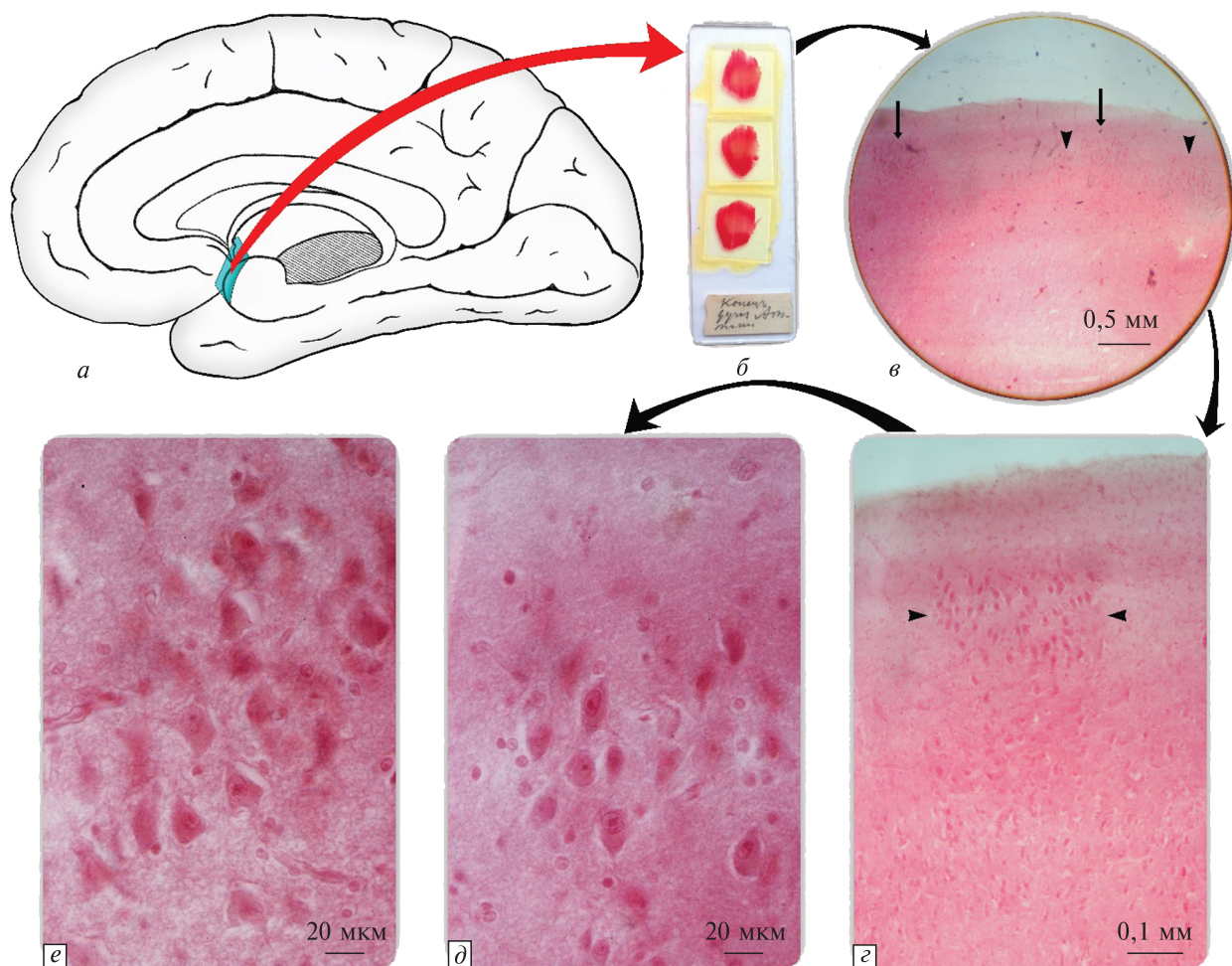


Рис. 2. Клітинні скупчення (найімовірніше — енторінальні острови) на автентичних препаратах В. Беца, забарвлених карміном (методика забарвлення — Betz, 1873; методика фотофіксації — Medvediev et al, 2023). *a* — примірне розташування зони виконання гістологічних зрізів мозку, представлених на рис. 2, *б* — гістологічний препарат із отриманими і забарвленими В. Бецом зрізами мозку і його власноручним підписом, який (у нашій реконструкції) свідчить: «Конец gyrus Ammonii». *в* — одне із полів зору у ділянці зовнішнього краю кори з нейронними кластерами, розташованими на різній глибині (чорні стрілки різної довжини), які, на наш погляд, відповідають енторінальним островам. *г* — приклад нейронного кластера на препараті В. Беца, ідентичного типовому енторінальному острову. *д* — лівий край наведеного на рис. 2, *г* скупчення за значного збільшення. *е* — фрагмент іншого нейронного кластера на препараті В. Беца, ідентичного енторінальному острову, за значного збільшення. Джерело схематичного зображення головного мозку людини, адаптованого нами — https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray-Brodman-Entorhinal_Cortex_EC_.png (CC-BY-SA 3.0)

оглядовими забарвленнями практично неможливе у гризунів і у собаки (Woźnicka et al, 2006), однак, мабуть, реальне у людини і приматів (Beall and Lewis, 1992). Натомість, енторінальні острови виявляють уже при оглядових забарвленнях (Braak, 1972) і у людини вони мають макроскопічний відповідник (Solodkin

and van Hoesen, 1996; van Hoesen et al, 2000; Simic et al, 2005) — своєрідні горбки поверхні енторінальної кори.

Острови і клаптики тангенційно практично не перекриваються, існують спорадичні спостереження у людини і вищих ссавців щодо присутності обох кластерів у межах одного по-

ля зору (Ramon у Cajal, 1901–1902), однак, найімовірніше — на різній глибині (Beall and Lewis, 1992; Suzuki, Porteros, 2002; Naumann et al, 2016).

Острівна кластеризація поверхневих шарів характерна не лише для ЛЕК/пЛЕК, а й для кори гачка, підставки, препідставки і припідставки (Hevner and Wong-Riley, 1992; Heinsen et al, 1994; von Economo, 2009 b; Insausti and Amaral, 2012; Ding, 2013; Insausti et al, 2017), а також для багатьох інших ділянок кори головного мозку тих видів ссавців, котрі не використовуються у експериментальній медицині (Hof and van der Gucht, 2009; Butti and Hof, 2010; Butti et al, 2014; Raghanti et al, 2015, 2019; оглянуто Medvediev et al, 2023).

Енторінальна кора, зокрема, МЕК найбільш відома наявністю у ній багатьох клітин навігаційної системи мозку, наприклад, — актуалізованих Нобелівською премією 2014-го року клітин решітки (Hafting et al, 2005; Fyhn et al, 2007). Ці нейрони демонструють максимальну активність при проходженні їх носієм особливих зон площини локомоції — вузлів решітки, утвореної вершинами уявних-правильних трикутників, зібраних у гексагональні фігури (Moser et al, 2017). На даний час можна з певними пересторогами стверджувати існування схожого механізму метризації оточення і у людини (оглянуто Medvediev et al, 2023).

Функція енторінальних островів залишається невивченою. Відомо (наводимо лиш окремі праці), що ЛЕК/пЛЕК бере участь у обробці нюхової (Bitzenhofer et al, 2022) і запам'ятовуванні поєднаної з нею інформації (Persson et al, 2022; Liu et al, 2023), у асоціації нюхової і слухової інформації (Wu et al, 2023), у запам'ятовуванні і відтворенні просторово-забарвленої (Luo et al, 2022; Huang et al, 2023) і темпоральної інформації (Tsao et al, 2018; Bellmund et al, 2019, 2020; Yu et al, 2021), у поєднанні просторової і темпоральної інформації (Wang et al, 2024), у суб'єктивізації просторової інформації (оглянуто Medvediev et al, 2023) і у формуванні просторово-часової мапи пережитих подій (Bellmund et al, 2019; Montchal et al, 2019; Bellmund et al, 2020), у врахуванні змін середовища поведінки (Witter et al, 2017 a; Doan et al, 2019) і у гнучкості поведінкових стратегій (Yun et al, 2023), у одноразовому запам'ятовуванні непросторової

інформації (Dorian et al, 2024), у механізмах епізодичної (Bellmund et al, 2020, Vandrey et al, 2020; Takehara-Nishiuchi, 2022; Huang et al, 2023; Tozzi et al, 2024) і соціальної (Dang et al, 2022; Lopez-Rojas et al, 2022) пам'яті, у швидкому відтворенні інформації в умовах аналогічного контексту (Pilkiw et al, 2022), у виявленні знайомості події (Mahnke et al, 2021), у запам'ятовуванні страху (East Jr et al, 2021; Liu et al, 2023), у видобуванні із пам'яті досвіду загрози і у збільшенні поведінкової активності у відповідь на появу інформації про загрозу (Hisey et al, 2023), у формуванні просторових корелятив харчової поведінки (Azevedo et al, 2019) і у формуванні просторово-об'єкт-асоційованих (Issa et al, 2024) чи об'єкт-асоційованих (Jun et al, 2024) мережових корелятив винагороди. Nilssen et al (2019) припускають наявність у ЛЕК схожої з МЕК нейронної мережі і клітин з подібною до клітин решітки активністю, котрі забезпечують метризацію специфічної для ЛЕК інформації про оточення і про місце носія цих клітин у ньому. Більш того, нейрони ЛЕК прямо впливають на активність мереж МЕК, забезпечуючи таким чином функціональну інтеграцію цих двох частин кори (Vandrey et al, 2022).

Роль енторінальної кори, зокрема ЛЕК/пЛЕК, у патології мозку найгрунтовніше досліджена у випадку хвороби Альцгеймера (Kobro-Flatmoen et al, 2021; Olajide et al, 2021; Lee et al, 2022; Tran et al, 2022), однак, не обмежується цим захворюванням (Braden and Riecken, 2019; Guida et al, 2022; Kringel et al, 2023). Хоча, висновок стосовно залежного від хвороби Альцгеймера зменшення нейронної популяції енторінальної кори підважується рядом фрагментарних даних стосовно вікової динаміки цієї нейронної популяції (оглянуто Medvediev et al, 2023).

Повертаючись до основного питання нашої статті, відмітимо, що на думку деяких авторів (Naumann et al, 2018), кластеризація нейронного складу енторінальної кори — чи не перше в історичному плані свідчення на користь модульної організації мозку. Не заперечуючи цю думку, все ж відмітимо, що концепція модульної будови була б немислимою поза нейронною теорією, а тому саме піонерське цитоархітектонічне спостереження Володимира Беца щодо кластеризації нейронів енторінальної кори слід вважати у цьому сенсі пріор-

рітетним (Medvediev et al, 2023). Зокрема, В. Бец повідомляє, що «кінець аммонової звивини і весь кінець скроневої частки (polus temporalis) мають ту особливість, що у них пірамідки третього шару, крім свого місця, поміщаються ще безпосередньо під першим шаром. Тут вони розташовуються цілком своєрідно великими круглими купками, які перебувають на значній віддалі одна від одної. Пірамідальні клітини цих купок розташовуються у найрізноманітніших напрямках одна до одної, напрямках, схожих з напрямками рядів ниток у клубку, тому я хочу їх назвати клубочками ірки (*glomerula corticalia*)» (Betz, 1881, 1882).

Нам вдалося відшукати серед колекції препаратів В. Беца такі, які віднесені, згідно з його власноручним підписом, до ділянки «кінця Аммонової звивини», і саме на цих препаратах ми знайшли нейронні кластери, ідентичні описаним автором (рис. 2; Medvediev et al, 2023). Те, що *glomerula corticalia* В. Беца відповідають сучасному поняттю енторінальних островів, можна легко бачити із праць, які складають історичний ряд визнання цього свідчення (Ramon у Cajal, 1901–1902; Stephan, 1975; Amaral et al, 1987; Insausti et al, 1995). Порівняння знайдених нами на препаратах «кінця Аммонової звивини» кластерів (рис. 2, в, г) з численними ілюстраціями енторінальних островів у сучасних, цитованих нами вище тематичних працях позбавляє сумнівів щодо їх означення. Тим не менш, відмітимо, що на представлених на рис. 2 і наведених у праці Medvediev et al (2023) препаратах за використаного В. Бецом методу забарвлення візуалізовано переважно крупні нейрони і, крім того, тривимірна форма енторінальних островів людини не сферична (Simic et al, 2005). Тому, якщо виявлені нами у В. Беца нейронні кластери відповідають енторінальним островам, відображені на зрізі кожного з них нейрони мали б складати лиш невелику частину усієї нейронної популяції кожного відповідного острова. Отже різниця між видимою кількістю нейронів у кластерах на препаратах В. Беца, і встановленою сучасними методами кількістю нейронів у одному енторінальному острові людини — 400–500 тис. (Simic et al, 2005) — не свідчить про помилковість ідентифікації клітинних скупчень, наведених на рис. 2 і у праці Medvediev et al (2023), як енторінальних островів. Також, острови енторінальної кори

людини можуть і не доповнюватися горбами її поверхні (Simic et al, 2005), тому відсутність такого поєднання на досліджених нами препаратах В. Беца теж не підважує висновку, що виявлені кластери (рис. 2; Medvediev et al, 2023) відповідають енторінальним островам. Нарешті, оскільки В. Бец не повідомляв про міжвидові і вікові дослідження феномену *glomerula corticalia*, описаного ним у «кінці Аммонової звивини», тобто, енторінальних островів — у нас немає підстав сумніватися у тому, що наявний серед колекції його препаратів матеріал цієї частини мозку належить дорослій людині.

В. Бец, аналізуючи будову мозку пацієнта Мотея, який, за словами автора, страждав ідіотією, надає також перший, оригінальний і влучний опис відомого зараз (Solodkin and van Hoesen, 1996; van Hoesen et al, 2000; Simic et al, 2005) макроскопічного відповідника енторінальних островів — енторінальної горбистості, яка, за його порівнянням «являє собою вигляд зерен риб'ячої ікри, одне біля одного розташованих» (Betz, 1881, 1882). Загальне ж на даний час переконання (van Hoesen et al, 2000; imic et al, 2005; Witter et al, 2017 а) полягає у тому, що енторінальну горбистість першим описав Густав Ретціус у праці 1896-го року, порівнявши її з поверхнею шкіри деяких амфібій (van Hoesen et al., 2000). До речі, поряд з описом енторінальної горбистості В. Бец наводить цікаву думку стосовно міелоархітектонічної природи іншої макроскопічної характеристики модульної організації енторінальної кори — відомої уже на той час білої сітчастої речовини (Арнольда).

Отже загалом, на наш погляд, ранні макроскопічні спостереження Фрідріха Арнольда і Густава Ретціуса стосовно енторінальної кори (Naumann et al, 2018) не варто вважати першосвідченнями на користь модульної організації людського мозку, тоді як нейрогістологічний опис енторінальних островів В. Бецом є пріоритетним у цьому питанні.

Кластеризація первинної рухової кори і її опис Володимиром Бецом

У контексті розглядуваної проблематики не можна минути увагою також і той факт, що Володимир Бец вперше описав кластеризацію первинної рухової кори, повідомляючи про гніздове групування гігантських пірамід (клітин

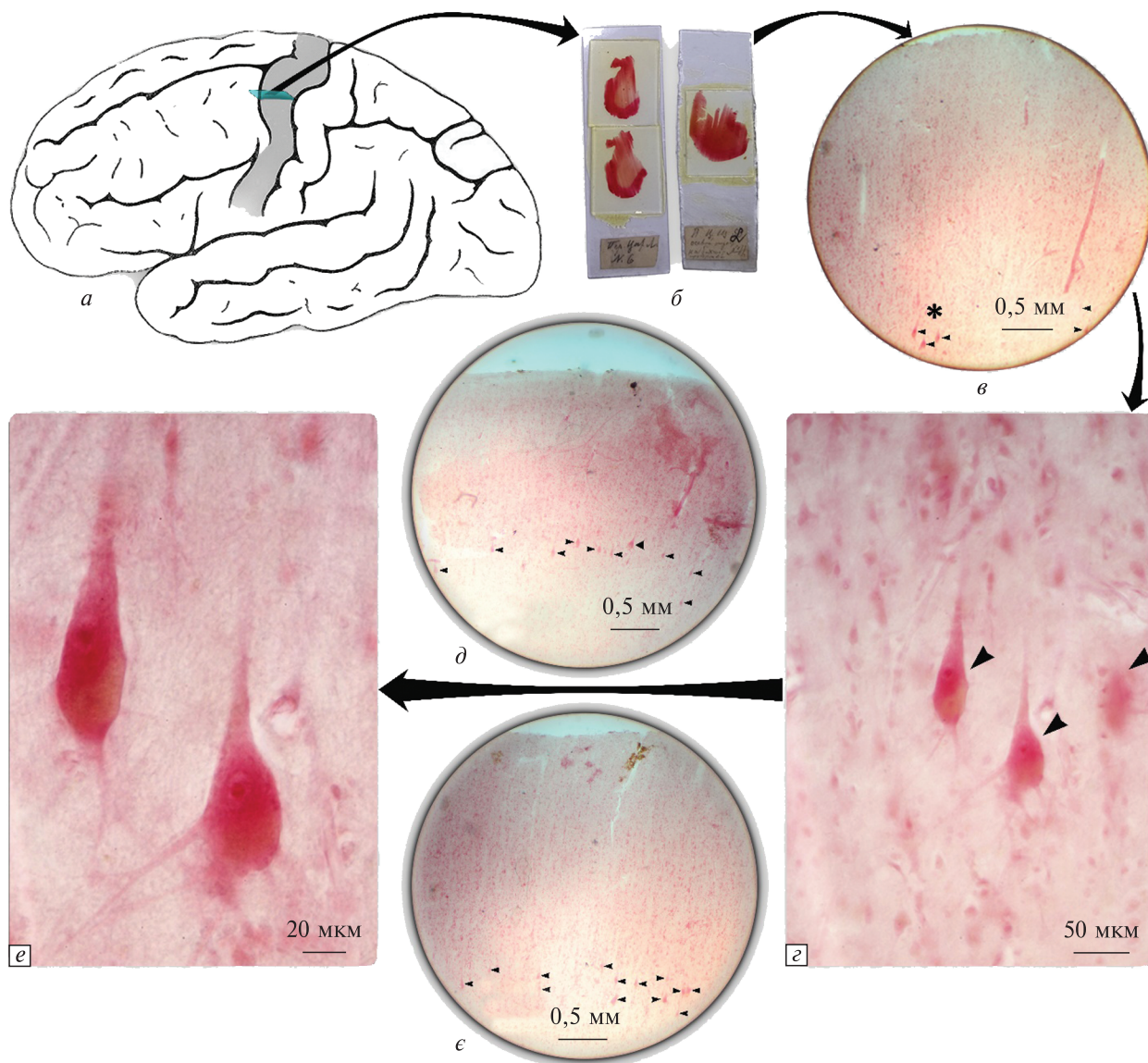


Рис. 3. Кластеризація гігантських пірамідних нейронів (клітин Беца) на його автентичних препаратах, забарвлених карміном (методика забарвлення — Betz, 1873; методика фотофіксації — Medvediev et al, 2023). *а* — первинна рухова кора людини (передцентральна звивина, зарисовано сірим) з довільно обраним місцем виконання зрізів кори, представлених на рис. 2, *б* — гістологічні препарати із отриманими і забарвленими В. Бецом зрізами мозку і його власноручними підписами, які (у нашій реконструкції) свідчать «Пер. Ц[...] Л № 6» і «П. Ц. Из. α осевой отро[...] [...] № 11» і на наш погляд, вказують на приналежність матеріалу до передцентральної звивини. *в*, *д* і *є* — оглядові мікрофотографи, отримані із представлених на рис. 3, *б* зрізів кори з присутніми гігантськими пірамідними нейронами (вказані чорними стрілками), розташованими дрібними кластерами, або гніздами (на рис. 3, *в* позначено символом «**»). *з*, *е* — кластер гігантських пірамідних нейронів (вказані чорними стрілками), позначений на рис. 3, *в*, за середнього (*з*) і значного (*е*) збільшення. Джерело схематичного зображення головного мозку людини, адаптованого нами — https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/ee/Precentral_gyrus.jpg (CC-BY-SA 3.0)

Беца у V шарі (рис. 3). За його спостереженнями, гнізда, в залежності від тангенційного розташування, можуть містити від однієї до семи таких клітин (Betz, 1874; Betz, 1881, 1882), а від-

стань між гніздами — може складати від 0,3 до 0,7 мм (Betz, 1874). Значущість цього свідчення у контексті розглядуваної теми вагомішає, якщо пригадати, що у V шарі первинної рухової кори навколо клітин Беца групуються інші нейрони (Scheibel et al, 1974; Meyer, 1987), щоправда, такі скупчення не відповідають колонковим агрегатам поверхневішого, III-го шару цієї ж частини кори (Meyer, 1987; Mountcastle, 1997).

Висновки. Сучасне розуміння функції мозку ґрунтується на переконанні щодо визначальної ролі основних його клітин — нейронів, поєднаних, зазвичай, у різноманітні повторювані модулі. Чи не найвідомішим виразником такої точки зору є запропонована Верноном Маунткаслом концепція кіркової колонки. Будучи результатом осмислення цитоархітектонічних, функціонально-топографічних і нейроонтогенетичних спостережень, ця концепція залишається впливовою, хоча й не позбавлена зерен скептичного сприйняття. Першонахненником ідеї кіркової колонки вважають Рафаеля Лоренте де Но, який запропонував поняття елементарної функціональної одиниці кори — умоглядної радіарної сукупності мікроланцюгів нейронів кількох шарів, названої ним «циліндром». Крім відомого з ранніх робіт феномену радіарних стрічкоподібних скупчень нейронів, важливим морфологічним корелятом концепції кіркової колонки вважають «пучкування» апікальних дендритів пірамідних нейронів. На наш погляд, саме Володимир Беца надав перший опис цього морфологічного явища, причому як для однорідної, так і для різнорідної кори. Іншими двома спостереженнями В. Беца, компліментарними концепції модульної будови мозку, є енторінальні острови різнорідної кори і кластеризація гігантських пірамідних нейронів однорідної, первинної рухової кори. Загалом, перелік спостережень В. Беца, контекстуальних сучасній концепції модульної організації мозку, включає описання трьох цитоархітектонічних феноменів кори і макроскопічного відповідника одного із них — енторінальної горбистості.

Автори висловлюють подяку доценту кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця М.А. Безштаньку — за допомогу у організації

роботи з нейрогістологічною колекцією Володимира Беца, головному бібліографу відділу наукової бібліографії Національної наукової медичної бібліотеки України Л.І. Самчук — за неоціненну допомогу у віднайденні повнотекстових примірників згадуваних у цій статті праць Володимира Беца, а також А.В. Медведєвій за допомогу у підготовці рисунків статті.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів у будь-якій формі; стаття не була і не буде предметом комерційного інтересу чи винагороди.

Фінансування. Це дослідження не отримувало будь-якого конкретного гранту від фінансуючих установ у державному, комерційному або некомерційному секторах.

VOLODYMYR BETZ'S CYTOARCHITECTONIC OBSERVATIONS, CONTEXTUAL TO THE MODERN CONCEPT OF THE BRAIN MODULAR ORGANIZATION

V.V. Medvediev, V.G. Cherkasov,
V.V. Vaslovych, V.I. Tsybaliuk

Bogomolets National Medical University, 13,
Tarasa Shevchenko Blv, Kyiv, 01601, Ukraine
SI «Romodanov Neurosurgery Institute, National
Academy of Medical Sciences of Ukraine», 32,
Platona Mayborody Str., Kyiv, 04050, Ukraine

E-mail: vavo2010@gmail.com,

elmicroscopy@gmail.com, tsymb777@gmail.com

Modern neurobiology is based on the neuron doctrine, recognizing the main substrate of brain function as a network of neurons organized into numerous spatial and/or functional clusters — modules. The best-known illustration of this structural principle is Mountcastle's concept of the columnar organization of the cortex, the emergence of which is associated with the idea of the vertical cortical cylinder by Lorente de No and a number of complementary cytoarchitectonic, electrophysiological, and neuroontogenetic data. In the proposed article, we present important cytoarchitectonic Betz's observations, which, from the perspective of modernity, illustrate the modular principle of brain organization. In particular, we demonstrate that Betz provided the first description of the «bundling» of cortical pyramidal neurons apical dendrites — one of the key morphological features of the brain modularity. We also demonstrate that Betz first described the entorhinal islands — another widespread example of cortex modular organization. Finally, we present Betz's pioneering evidence regarding the clustered arrangement of giant pyramidal neurons in

the primary motor cortex. In general, the list of Betz's observations, consistent with the idea of a modular brain organization, includes a description of three cytoarchitectonic phenomena of the human cerebral cortex and the macroscopic counterpart of one of them – the entorhinal tuberosity.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Abraham WC, Jones OD, Glanzman DL (2019) Is plasticity of synapses the mechanism of long-term memory storage? *NPJ Sci Learn* 4:9. <https://doi.org/10.1038/s41539-019-0048-y>
- Amaral DG, Insausti R, Cowan WM (1987) The entorhinal cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organization. *J Comp Neurol* 264(3):326–355. <https://doi.org/10.1002/cne.902640305>
- Andersen RA (2015) Vernon B. Mountcastle (1918–2015). *Curr Biol* 25(8):R310–R313. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.02.039>
- Azevedo EP, Pomeranz L, Cheng J, Schneeberger M, Vaughan R, Stern SA, Tan B, Doerig K, Greengard P, Friedman JM (2019) A Role of Drd2 Hippocampal Neurons in Context-Dependent Food Intake. *Neuron*, 102(4):873–886.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.011>
- Baratham VL, Dougherty ME, Hermiz J, Ledochowitsch P, Maharbiz MM, Bouchard KE (2022) Columnar Localization and Laminar Origin of Cortical Surface Electrical Potentials. *J Neurosci* 42(18):3733–3748. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1787-21.2022>
- Barbas H, Zikopoulos B, John YJ (2022) The inevitable inequality of cortical columns. *Front Syst Neurosci* 16:921468. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.921468>
- Barwich AS (2019) The Value of Failure in Science: The Story of Grandmother Cells in Neuroscience. *Front Neurosci* 13:1121. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01121>
- Beall MJ, Lewis DA (1992) Heterogeneity of layer II neurons in human entorhinal cortex. *J Comp Neurol* 321(2):241–266, fig. 5 A, 6 A. <https://doi.org/10.1002/cne.903210206>
- Bellmund JL, Deuker L, Doeller CF (2019) Mapping sequence structure in the human lateral entorhinal cortex. *Elife* 8:e45333. <https://doi.org/10.7554/eLife.45333>
- Bellmund J, Polti I, Doeller CF (2020) Sequence Memory in the Hippocampal-Entorhinal Region. *J Cogn Neurosci* 32(11):2056–2070. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01592
- Betz VA (1882) O podrobnostyakh stroyeniya mozgovoy korki cheloveka: Predvaritel'noye soobshcheniye (Posvyashchayetsya pamyati professora parizhskogo meditsinskogo fakul'teta Polya Broka). [On the details of the human cerebral cortex structure: A preliminary report (Dedicated to the memory of Paul Broca, professor at the Parisian Faculty of Medicine)]. *Zapiski Kievskogo Obshchestva Yestvoispytateley* [Notes of the Kiev Society of Naturalists] 6(2):165–176. <http://ukr.catalogue.nlu.org.ua/?page=2&arg2=записки киевского>
- Betz W (1873) Die Untersuchungsmethode des Centralnerven-Systems des Menschen. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* (Herausgegeben von Max Schultze; Bonn, Verlag von Max Cohen & Sohn) IX: 101–117. <https://www.biodiversitylibrary.org/item/47676#page/7/mode/1up>
- Betz W (1874) Anatomischer Nachweis zweier Gehirncentra. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften* 12(37):578–580; 12(38):595–599. https://books.google.com.ua/books?id=a8ADAAAAYAAJ&redir_esc=y
- Betz W (1881) Ueber die feinere Struktur der Gehirnrinde des Menschen. *Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften* 19(11):193–195; 19(12):209–213; 19(13):231–233. https://archive.org/details/bub_gb_acADAAAAYAAJ/page/192/mode/2up
- Bitzenhofer SH, Westeinde EA, Zhang HB, Isaacson JS (2022) Rapid odor processing by layer 2 subcircuits in lateral entorhinal cortex. *Elife* 11:e75065. <https://doi.org/10.7554/eLife.75065>
- Bliss T, Collingridge GL (2019) Persistent memories of long-term potentiation and the *N*-methyl-D-aspartate receptor. *Brain Neurosci Adv* 3:2398212819848213. <https://doi.org/10.1177/2398212819848213>
- Braak H (1972) Zur Pigmentarchitektonik der Grosshirnrinde des Menschen. I. Regio entorhinalis [Pigmentarchitecture of the human cortex cerebri. I. Regio entorhinalis]. *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie* (Vienna, Austria : 1948) 127(3):407–438, fig. 1 E, F. <https://doi.org/10.1007/BF00306883>
- Braden BB, Riecken C (2019) Thinning Faster? Age-Related Cortical Thickness Differences in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord* 64:31–38. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.03.005>
- Butti C, Hof PR (2010) The insular cortex: a comparative perspective. *Brain Struct Funct* 214(5–6):477–493. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0264-y>
- Butti C, Ewan Fordyce R, Ann Raghanti M, Gu X, Bonar CJ, Wicinski BA, Wong EW, Roman J, Brake A, Eaves E, Spocter MA, Tang CY, Jacobs B, Sherwood CC, Hof PR (2014) The cerebral cortex of the pygmy hippopotamus, *Hexaprotodon liberiensis* (Cetartiodactyla, Hippopotamidae): MRI, cytoarchitecture, and neuronal morphology. *Anat Rec (Hoboken)* 297(4):670–700. <https://doi.org/10.1002/ar.22875>
- Buxhoeveden DP (2012) Minicolumn size and human

- cortex. *Prog Brain Res* 195:219–235. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00010-6>
- Buxhoeveden DP, Casanova MF (2002 a) The minicolumn and evolution of the brain. *Brain Behav Evol* 60(3), 125–151. <https://doi.org/10.1159/000065935>
- Buxhoeveden DP, Casanova MF (2002 b) The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain* 125(Pt 5):935–951. <https://doi.org/10.1093/brain/awf110>
- Casanova MF, Casanova EL (2019) The modular organization of the cerebral cortex: Evolutionary significance and possible links to neurodevelopmental conditions. *J Comp Neurol* 527(10):1720–1730. <https://doi.org/10.1002/cne.24554>
- Crandall SR, Patrick SL, Cruikshank SJ, Connors BW (2017) Infrabarrels Are Layer 6 Circuit Modules in the Barrel Cortex that Link Long-Range Inputs and Outputs. *Cell Rep* 21(11):3065–3078. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.049>
- da Costa NM, Martin KA (2010) Whose Cortical Column Would that Be? *Front Neuroanat* 4:16. <https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00016>
- Dang R, Zhou Y, Zhang Y, Liu D, Wu M, Liu A, Jia Z, Xie W (2022) Regulation of Social Memory by Lateral Entorhinal Cortical Projection to Dorsal Hippocampal CA2. *Neurosci Bull* 38(3):318–322. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00813-6>
- Ding SL (2013) Comparative anatomy of the prosubiculum, subiculum, presubiculum, postsubiculum, and parasubiculum in human, monkey, and rodent. *J Comp Neurol* 521(18):4145–4162. <https://doi.org/10.1002/cne.23416>
- Doan TP, Lagartos-Donate MJ, Nilssen ES, Ohara S, Witter MP (2019) Convergent Projections from Perirhinal and Postrhinal Cortices Suggest a Multi-sensory Nature of Lateral, but Not Medial, Entorhinal Cortex. *Cell Rep* 29(3):617–627.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.005>
- Dorian CC, Taxis J, Golshani P (2024) Non-spatial hippocampal behavioral timescale synaptic plasticity during working memory is gated by entorhinal inputs. *bioRxiv [Preprint]*. 2024.08.27.609983. <https://doi.org/10.1101/2024.08.27.609983>
- Dringenberg HC (2020) The history of long-term potentiation as a memory mechanism: Controversies, confirmation, and some lessons to remember. *Hippocampus* 30(9):987–1012. <https://doi.org/10.1002/hipo.23213>
- East BS, Jr Brady LR, Quinn JJ (2021) Differential Effects of Lateral and Medial Entorhinal Cortex Lesions on Trace, Delay and Contextual Fear Memories. *Brain Sci* 12(1):34. <https://doi.org/10.3390/brainsci12010034>
- Ferbinteanu J, Holsinger RM, McDonald RJ (1999) Lesions of the medial or lateral perforant path have different effects on hippocampal contributions to place learning and on fear conditioning to context. *Behav Brain Res* 101(1):65–84. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(98\)00144-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(98)00144-2)
- Fifková E (1969) The effect of monocular deprivation on the synaptic contacts of the visual cortex. *J Neurobiol* 1(3):285–294. <https://doi.org/10.1002/neu.480010304>
- Fleischhauer K, Petsche H, Wittkowski W (1972) Vertical bundles of dendrites in the neocortex. *Z Anat Entwicklungsgesch* 136(2):213–223. <https://doi.org/10.1007/BF00519179>
- Fyhn M, Hafting T, Treves A, Moser MB, Moser EI (2007) Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 446(7132):190–194. <https://doi.org/10.1038/nature05601>
- Guida F, Iannotta M, Misso G, Ricciardi F, Boccella S, Tirino V, Falco M, Desiderio V, Infantino R, Pieretti G, de Novellis V, Papaccio G, Luongo L, Caraglia M, Maione S (2022) Long-term neuropathic pain behaviors correlate with synaptic plasticity and limbic circuit alteration: a comparative observational study in mice. *Pain* 163(8):1590–1602. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002549>
- Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI (2005) Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436(7052):801–806. <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Haueis P (2014) Meeting the brain on its own terms. *Front Hum Neurosci* 8:815. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00815>
- Haueis P (2016) The life of the cortical column: opening the domain of functional architecture of the cortex (1955–1981). *Hist Philos Life Sci* 38(3):2. <https://doi.org/10.1007/s40656-016-0103-4>
- Haueis P (2021) The death of the cortical column? Patchwork structure and conceptual retirement in neuroscientific practice. *Stud Hist Philos Sci* 85:101–113. <https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2020.09.010>
- Hawkins J, Ahmad S, Cui Y (2017) A Theory of How Columns in the Neocortex Enable Learning the Structure of the World. *Front Neural Circuits* 11:81. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00081>
- Heinsen H, Henn R, Eisenmenger W, Götz M, Bohl J, Bethke B, Lockemann U, Püschel K (1994) Quantitative investigations on the human entorhinal area: left-right asymmetry and age-related changes. *Anat Embryol (Berl)* 190(2):181–194. <https://doi.org/10.1007/BF00193414>
- Hevner RF, Wong-Riley MT (1992) Entorhinal cortex of the human, monkey, and rat: metabolic map as revealed by cytochrome oxidase. *J Comp Neurol* 326(3):451–469. <https://doi.org/10.1002/cne.903260310>
- Hisey E, Purkey A, Gao Y, Hossain K, Soderling SH, Ressler KJ (2023) A Ventromedial Prefrontal-to-

- Lateral Entorhinal Cortex Pathway Modulates the Gain of Behavioral Responding During Threat. *Biol Psychiatry* 94(3):239–248. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.01.009>
- Hof PR, Van der Gucht E (2007) Structure of the cerebral cortex of the humpback whale, *Megaptera novaeangliae* (Cetacea, Mysticeti, Balaenopteridae). *Anat Rec (Hoboken)* 290(1):1–31. <https://doi.org/10.1002/ar.20407>
- Horton JC, Adams DL (2005) The cortical column: a structure without a function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360(1456):837–862. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1623>
- Hosoya T (2019) The basic repeating modules of the cerebral cortical circuit. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 95(7):303–311. <https://doi.org/10.2183/pjab.95.022>
- Huang X, Schlesiger MI, Barriuso-Ortega I, Leibold C, MacLaren DAA, Bieber N, Monyer H (2023) Dis-tinct spatial maps and multiple object codes in the lateral entorhinal cortex. *Neuron* 111(19):3068–3083.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.06.020>
- Innocenti GM, Vercelli A (2010) Dendritic bundles, minicolumns, columns, and cortical output units. *Front Neuroanat* 4:11. <https://doi.org/10.3389/neuro.05.011.2010>
- Insausti R, Amaral DG (2012) Hippocampal formation. In: *The human nervous system (3rd ed.)*. J. Mai & G. Paxinos (Eds.), Elsevier, Academic Press, 1428 p., P. 896–942. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374236-0.10024-0>
- Insausti R, Mucoz-Lopez M, Insausti AM, Artacho-Piñrula E (2017) The Human Periallocortex: Layer Pattern in Presubiculum, Parasubiculum and Entorhinal Cortex. A Review. *Front Neuroanat* 11:84. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00084>
- Insausti R, Tucyn T, Sobreviela T, Insausti AM, Gonzalez LM (1995) The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *J Comp Neurol* 355(2): 171–198. <https://doi.org/10.1002/cne.903550203>
- Issa JB, Radvansky BA, Xuan F, Dombeck DA (2024) Lateral entorhinal cortex subpopulations represent experiential epochs surrounding reward. *Nat Neurosci* 27(3):536–546. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01557-4>
- Jones EG (2000) Microcolumns in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(10):5019–5021. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5019>
- Jun H, Lee JY, Bleza NR, Ichii A, Donohue JD, Igarashi KM (2024) Prefrontal and lateral entorhinal neurons co-dependently learn item-outcome rules. *Nature* 633(8031):864–871. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07868-1>
- Kobro-Flatmoen A, Witter MP (2019) Neuronal chemo-architecture of the entorhinal cortex: A comparative review. *Eur J Neurosci* 50(10):3627–3662. <https://doi.org/10.1111/ejn.14511>
- Kobro-Flatmoen A, Lagartos-Donate MJ, Aman Y, Edison P, Witter MP, Fang EF (2021) Re-emphasizing early Alzheimer's disease pathology starting in select entorhinal neurons, with a special focus on mitophagy. *Ageing Res Rev* 67:101307. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101307>
- Koskinas GN (2009) Appendix. An Outline of Cytoarchitectonics of the Adult Human Cerebral Cortex. In: C. von Economo, *Cellular Structure of the Human Cerebral Cortex*. Translated and edited by L. C. Triarhou. Basel: S. Karger AG. 245 p., P. 209.
- Kringel R, Song L, Xu X, Bitzenhofer SH, Hanganu-Opatz IL (2023) Layer-specific impairment in the developing lateral entorhinal cortex of immune-challenged *Discl^{+/-}* mice. *J Physiol* 601(4):847–857. <https://doi.org/10.1113/JP283896>
- Lara-González E, Padilla-Orozco M, Fuentes-Serrano A, Bargas J, Duhne M (2022) Translational neuronal ensembles: Neuronal microcircuits in psychology, physiology, pharmacology and pathology. *Front Syst Neurosci* 16:979680. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.979680>
- Larriva-Sahd JA (2014) Some predictions of Rafael Lorente de Ny 80 years later. *Front Neuroanat* 8: 147. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00147>
- Larsen NY, Li X, Tan X, Ji G, Lin J, Rajkowska G, Müller J, Vihrs N, Sporning J, Sun F, Nyengaard JR (2021) Cellular 3D-reconstruction and analysis in the human cerebral cortex using automatic serial sections. *Commun Biol* 4(1):1030. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02548-6>
- Lee WJ, Brown JA, Kim HR, La Joie R, Cho H, Lyoo CH, Rabinovici GD, Seong JK, Seeley WW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2022) Regional A β -tau interactions promote onset and acceleration of Alzheimer's disease tau spreading. *Neuron* 110(12):1932–1943.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.03.034>
- Leise EM (1990) Modular construction of nervous systems: a basic principle of design for invertebrates and vertebrates. *Brain Res Brain Res Rev* 15(1):1–23. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(90\)90009-d](https://doi.org/10.1016/0165-0173(90)90009-d)
- Liu P, Gao C, Wu J, Wu T, Zhang Y, Liu C, Sun C, Li A (2023) Negative valence encoding in the lateral entorhinal cortex during aversive olfactory learning. *Cell Rep* 42(10):113204. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113204>
- Lopez-Rojas J, de Solis CA, Leroy F, Kandel ER, Siegelbaum SA (2022) A direct lateral entorhinal cortex to hippocampal CA2 circuit conveys social information required for social memory. *Neuron*

- 110(9):1559–1572.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.01.028>
- Luo W, Yun D, Hu Y, Tian M, Yang J, Xu Y, Tang Y, Zhan Y, Xie H, Guan JS (2022) Acquiring new memories in neocortex of hippocampal-lesioned mice. *Nat Commun* 13(1):1601. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29208-5>
- Mahnke L, Atucha E, Pina-Fernandez E, Kitsukawa T, Sauvage MM (2021) Lesion of the hippocampus selectively enhances LEC's activity during recognition memory based on familiarity. *Sci Rep* 11(1):19085. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98509-4>
- Martin K (2015) Vernon B. Mountcastle (1918–2015). *Nature* 518(7539):304. <https://doi.org/10.1038/518304a>
- Medvediev V, Cherkasov V, Vaslovych V, Tsymbaliuk V (2023) Five discoveries of Volodymyr Betz. Part one. Betz and the islands of entorhinal cortex. *USMYJ* 136(1):30–59. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(136\).2023.30-59](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(136).2023.30-59)
- Medvediev VV, Cherkasov VG, Marushchenko MO, Vaslovych VV, Tsymbaliuk VI (2024) Giant Fusiform Cells of the Brain: Discovery, Identification, and Probable Functions. *Cytology and Genetics*. 58:411–427. <https://doi.org/10.3103/S0095452724050098>
- Merlo SA, Belluscio MA, Pedreira ME, Merlo E (2024) Memory persistence: from fundamental mechanisms to translational opportunities. *Transl Psychiatry* 14(1):98. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-02808-z>
- Meyer G (1987) Forms and spatial arrangement of neurons in the primary motor cortex of man. *J Comp Neurol* 262(3):402–428, fig. 2. <https://doi.org/10.1002/cne.902620306>
- Millhouse OE (1987) Granule cells of the olfactory tubercle and the question of the islands of Calleja. *J Comp Neurol* 265(1):1–24. <https://doi.org/10.1002/cne.902650102>
- Montchal ME, Reagh ZM, Yassa MA (2019) Precise temporal memories are supported by the lateral entorhinal cortex in humans. *Nat Neurosci* 22(2):284–288. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0303-1>
- Moser EI, Moser MB, McNaughton BL (2017) Spatial representation in the hippocampal formation: a history. *Nat Neurosci* 20(11):1448–1464. <https://doi.org/10.1038/nn.4653>
- Mountcastle VB (1957) Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 20(4):408–434. <https://doi.org/10.1152/jn.1957.20.4.408>
- Mountcastle VB (1997) The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120(Pt 4):701–722. <https://doi.org/10.1093/brain/120.4.701>
- Mountcastle VB (2003) Introduction. Computation in cortical columns. *Cereb Cortex* 13(1):2–4. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.1.2>
- Naumann RK, Preston-Ferrer P, Brecht M, Burgalossi A (2018) Structural modularity and grid activity in the medial entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 119(6):2129–2144. <https://doi.org/10.1152/jn.00574.2017>
- Naumann RK, Ray S, Prokop S, Las L, Heppner FL, Brecht M (2016) Conserved size and periodicity of pyramidal patches in layer 2 of medial/caudal entorhinal cortex. *J Comp Neurol* 524(4):783–806, fig. 8 B. <https://doi.org/10.1002/cne.23865>
- Navarro Schröder T, Haak KV, Zaragoza Jimenez NI, Beckmann CF, Doeller CF (2015) Functional topography of the human entorhinal cortex. *Elife* 4:e06738. <https://doi.org/10.7554/eLife.06738>
- Nilssen ES, Doan TP, Nigro MJ, Ohara S, Witter MP (2019) Neurons and networks in the entorhinal cortex: A reappraisal of the lateral and medial entorhinal subdivisions mediating parallel cortical pathways. *Hippocampus* 29(12):1238–1254. <https://doi.org/10.1002/hipo.23145>
- Ohara S, Yoshino R, Kimura K, Kawamura T, Tanabe S, Zheng A, Nakamura S, Inoue KI, Takada M, Tsutsui KI, Witter MP (2021) Laminar Organization of the Entorhinal Cortex in Macaque Monkeys Based on Cell-Type-Specific Markers and Connectivity. *Front Neural Circuits* 15:790116. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.790116>
- Olajide OJ, Suvanto ME, Chapman CA (2021) Molecular mechanisms of neurodegeneration in the entorhinal cortex that underlie its selective vulnerability during the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biol Open* 10(1):bio056796. <https://doi.org/10.1242/bio.056796>
- Opris I, Casanova MF (2014) Prefrontal cortical minicolumn: from executive control to disrupted cognitive processing. *Brain* 137(Pt 7):1863–1875. <https://doi.org/10.1093/brain/awt359>
- Opris I, Chang S, Noga BR (2017) What Is the Evidence for Inter-laminar Integration in a Prefrontal Cortical Minicolumn? *Front Neuroanat* 11:116. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00116>
- Persson BM, Ambrozova V, Duncan S, Wood ER, O'Connor AR, Ainge JA (2022) Lateral entorhinal cortex lesions impair odor-context associative memory in male rats. *J Neurosci Res* 100(4):1030–1046. <https://doi.org/10.1002/jnr.25027>
- Peters A, Walsh TM (1972) A study of the organization of apical dendrites in the somatic sensory cortex of the rat. *J Comp Neurol* 144(3):253–268. <https://doi.org/10.1002/cne.901440302>
- Pilkiw M, Jarovi J, Takehara-Nishiuchi K (2022) Lateral Entorhinal Cortex Suppresses Drift in Cortical Memory Representations. *J Neurosci* 42(6):1104–1118. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1439-21.2021>
- Raghanti MA, Spurlock LB, Treichler FR, Weigel SE,

- Stimmelmayer R, Butti C, Thewissen JG, Hof PR (2015) An analysis of von Economo neurons in the cerebral cortex of cetaceans, artiodactyls, and perissodactyls. *Brain Struct Funct* 220(4):2303–2314. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0792-y>
- Raghanti MA, Wicinski B, Meierovich R, Warda T, Dickstein DL, Reidenberg JS, Tang CY, George JC, Hans Thewissen JGM, Butti C, Hof PR (2019) A Comparison of the Cortical Structure of the Bowhead Whale (*Balaena mysticetus*), a Basal Mysticete, with Other Cetaceans. *Anat Rec (Hoboken)* 302(5):745–760. <https://doi.org/10.1002/ar.23991>
- Rakic P (1988) Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241(4862):170–176. <https://doi.org/10.1126/science.3291116>
- Rakic P (2008) Confusing cortical columns. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(34):12099–12100. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807271105>
- Rakic P (2009) Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci* 10(10):724–735. <https://doi.org/10.1038/nrn2719>
- Rakic P, Ayoub AE, Breunig JJ, Dominguez MH (2009) Decision by division: making cortical maps. *Trends Neurosci* 32(5):291–301. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.01.007>
- Ramon y Cajal S (1899–1900) Studies on the Human Cerebral Cortex II: Structure of the Motor Cortex of Man and Higher Mammals. In: *Cajal on the Cerebral Cortex: An Annotated Translation of the Complete Writings*. J. DeFelipe & E. G. Jones (Eds.). New York: Oxford University Press, 654 p., P. 190.
- Ramon y Cajal S (1901–1902) Studies on the Human Cerebral Cortex IV: Structure of the Olfactory Cerebral Cortex of Man and Mammals. In: *Cajal on the Cerebral Cortex: An Annotated Translation of the Complete Writings*. J. DeFelipe & E. G. Jones (Eds.). New York: Oxford University Press, 654 p., P. 294–295, 301 (fig. 15).
- Robertson JM (2018) The Gliocentric Brain. *Int J Mol Sci* 19(10):3033. <https://doi.org/10.3390/ijms19103033>
- Rockland KS (2010) Five points on columns. *Front Neuroanat* 4:22. <https://doi.org/10.3389/fnana.2010.00022>
- Rockland KS, Ichinohe N (2004) Some thoughts on cortical minicolumns. *Exp Brain Res* 158(3):265–277. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-2024-9>
- Rodríguez JJ, Verkhatsky A, Rafael Lorente de Ny (1902–1990): The pioneer of physiological neuroanatomy. The Federation of European Physiological Societies, Official website, Famous European Physiologists, 1–6. https://www.feps.org/yuklemeler/famous_european_physiologists/RafaelLorentedeNy.pdf
- Roe AW (2019) Columnar connectome: toward a mathematics of brain function. *Netw Neurosci* 3(3):779–791. https://doi.org/10.1162/netn_a_00088
- Roy A (2017) The Theory of Localist Representation and of a Purely Abstract Cognitive System: The Evidence from Cortical Columns, Category Cells, and Multisensory Neurons. *Front Psychol* 8:186. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00186>
- Scheibel ME, Davies TL, Lindsay RD, Scheibel AB (1974) Basilar dendrite bundles of giant pyramidal cells. *Exp Neurol* 42(2):307–319. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(74\)90028-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90028-4)
- Simic G, Bexheti S, Kelovic Z, Kos M, Grbic K, Hof PR, Kostovic I (2005) Hemispheric asymmetry, modular variability and age-related changes in the human entorhinal cortex. *Neuroscience* 130(4):911–925. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.040>
- Snyder SH (2015) Vernon B. Mountcastle 1918–2015. *Nat Neurosci* 18(3):318. <https://doi.org/10.1038/nn.3958>
- Solodkin A, Van Hoesen GW (1996) Entorhinal cortex modules of the human brain. *J Comp Neurol* 365(4):610–617. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960219\)365:4<610::AID-CNE8>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960219)365:4<610::AID-CNE8>3.0.CO;2-7)
- Stephan H (1975) *Allocortex*. Berlin: Springer-Verlag. 1000 p., P. 642, 666.
- Suzuki WA, Porteros A (2002) Distribution of calbindin D-28k in the entorhinal, perirhinal, and parahippocampal cortices of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 451(4):392–412, fig. 6 B, fig. 8. <https://doi.org/10.1002/cne.10370>
- Szentágothai J (1975) The ‘module-concept’ in cerebral cortex architecture. *Brain Res* 95(2-3):475–496. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90122-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90122-5)
- Takehara-Nishiuchi K (2022) Neuronal Code for Episodic Time in the Lateral Entorhinal Cortex. *Front Integr Neurosci* 16:899412. <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.899412>
- Telnykh A, Nuidel I, Shemagina O, Yakhno V (2021) A Biomorph Model of Cortical Column for Content-Based Image Retrieval. *Entropy (Basel)* 23(11):1458. <https://doi.org/10.3390/e23111458>
- Tozzi F, Guglielmo S, Paraciani C, van den Oever MC, Mainardi M, Cattaneo A, Origlia N. (2024) Involvement of a lateral entorhinal cortex engram in episodic-like memory recall. *Cell Rep* 43(10):114795. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114795>
- Tran TT, Speck CL, Gallagher M, Bakker A (2022) Lateral entorhinal cortex dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 112:151–160. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.12.008>
- Tsao A, Sugar J, Lu L, Wang C, Knierim JJ, Moser MB, Moser EI (2018) Integrating time from experience in the lateral entorhinal cortex. *Nature* 561(7721):57–62. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0459-6>

- Van Hoesen GW, Augustinack JC, Dierking J, Redman SJ, Thangavel R (2000) The parahippocampal gyrus in Alzheimer's disease. Clinical and pre-clinical neuroanatomical correlates. *Ann NY Acad Sci* 911:254–274. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06731.x>
- Vandrey B, Armstrong J, Brown CM, Garden DLF, Nolan MF (2022) Fan cells in lateral entorhinal cortex directly influence medial entorhinal cortex through synaptic connections in layer 1. *Elife*, 11:e83008. <https://doi.org/10.7554/eLife.83008>
- Vandrey B, Garden DLF, Ambrozova V, McClure C, Nolan MF, Ainge JA (2020) Fan Cells in Layer 2 of the Lateral Entorhinal Cortex Are Critical for Episodic-like Memory. *Curr Biol* 30(1):169–175.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.11.027>
- von Bonin G, Mehler WR (1971) On columnar arrangement of nerve cells in cerebral cortex. *Brain Res* 27(1):1–9. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90367-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90367-2)
- von Economo C (2009 a) Introduction. In: *Cellular Structure of the Human Cerebral Cortex*. Translated and edited by L. C. Triarhou. Basel: S. Karger AG. 245 p., P. 2.
- von Economo C (2009 b) Hippocampal (Inferior Limbic) Lobe. Hippocampal Gyrus, Dentate Gyrus and Uncus. In: *Cellular Structure of the Human Cerebral Cortex*. Translated and edited by L. C. Triarhou. Basel: S. Karger AG. 245 p., P. 150-169.
- Wang C, Lee H, Rao G, Knierim JJ (2024) Multiplexing of temporal and spatial information in the lateral entorhinal cortex. *Nat Commun* 15(1):10533. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54932-5>
- Witter MP, Doan TP, Jacobsen B, Nilssen ES, Ohara S (2017 a) Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes. *Front Syst Neurosci* 11:46. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00046>
- Witter MP, Groenewegen HJ, Lopes da Silva FH, Lohman AH (1989) Functional organization of the extrinsic and intrinsic circuitry of the parahippocampal region. *Prog Neurobiol* 33(3):161–253. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(89\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0301-0082(89)90009-9)
- Witter MP, Kleven H, Kobro Flatmoen A (2017 b) Comparative Contemplations on the Hippocampus. *Brain Behav Evol* 90(1):15–24. <https://doi.org/10.1159/000475703>
- Woźnicka A, Malinowska M, Kosmal A (2006) Cytoarchitectonic organization of the entorhinal cortex of the canine brain. *Brain Res Rev* 52(2):346–367. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.04.008>
- Wu T, Li S, Du D, Li R, Liu P, Yin Z, Zhang H, Qiao Y, Li A (2023) Olfactory-auditory sensory integration in the lateral entorhinal cortex. *Prog Neurobiol* 221:102399. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102399>
- Xu X, Sun Y, Holmes TC, Lypetz AJ (2016) Noncanonical connections between the subiculum and hippocampal CA1. *J Comp Neurol* 524(17):3666–3673. <https://doi.org/10.1002/cne.24024>
- Yu XT, Yu J, Choi A, Takehara-Nishiuchi K. (2021) Lateral entorhinal cortex supports the development of prefrontal network activity that bridges temporally discontinuous stimuli. *Hippocampus* 31(12):1285–1299. <https://doi.org/10.1002/hipo.23389>
- Yun S, Soler I, Tran FH, Haas HA, Shi R, Bancroft GL, Suarez M, de Santis CR, Reynolds RP, Eisch AJ (2023) Behavioral pattern separation and cognitive flexibility are enhanced in a mouse model of increased lateral entorhinal cortex-dentate gyrus circuit activity. *Front Behav Neurosci* 17:1151877. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1151877>
- Yuste R (2015) From the neuron doctrine to neural networks. *Nat Rev Neurosci* 16(8):487–497. <https://doi.org/10.1038/nrn3962>

Надійшла в редакцію 05.11.2024

Після доопрацювання 21.11.2024

Прийнята до друку 18.03.2025