

Интегративные функции ретроспленальной коры: данные анатомии, коннектомики и клеточной электрофизиологии у крыс

О.А. Минеева^{1,2}, Д.В. Безряднов^{1,2}, С.А. Чехов¹, О.Е. Сварник³, К.В. Анохин^{1,4,5}

¹ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия;

³ФГБНУ «Институт психологии РАН», Москва, Россия; ⁴НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Обзор посвящен интегративным функциям ретроспленальной коры, значительная доля нейронов которой обладает специализацией относительно положения и перемещения организма в пространстве. Разбираются современные данные об анатомии и связях ретроспленальной коры у крыс, а также о поведенческой специализации ее нейронов, обнаруженной с помощью мультиэлектродной регистрации клеточной активности. Паттерн связей ретроспленальной коры позволяет рассматривать ее как своеобразное связующее звено между областями мозга, специфически ответственными за пространственную навигацию, и ассоциативными областями коры, не имеющими пространственной настройки. Этой уникальной особенностью анатомических связей ретроспленальной коры, по-видимому, объясняется присутствие в ней нейронов не только с пространственными, но и с более сложными поведенческими специализациями, которые рассмотрены в данном обзоре. Подобные сложно специализированные клетки, вероятно, должны ассоциировать комбинацию пространственной и непространственной информации, и раскрытие механизмов этой ассоциации может привести к новому пониманию принципов организации когнитивных функций коры головного мозга.

Ключевые слова: ретроспленальная кора, коннектомика, нейронная активность, поведенческая специализация нейронов, пространственная память, интеграция информации.

Адрес для корреспонденции: 125315, Москва, Балтийская ул., д. 8. ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина». E-mail: o.mineyeva@gmail.com. Минеева О.А.

Для цитирования: Минеева О.А., Безряднов Д.В., Чехов С.А., Сварник О.Е., Анохин К.В. Интегративные функции ретроспленальной коры: данные анатомии, коннектомики и клеточной электрофизиологии у крыс. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 47–54.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.6

Integrative functions of the retrosplenial cortex in rats: anatomy, connectomics, and cellular electrophysiology

Olga A. Mineeva^{1,2}, Dmitrii V. Bezryadnov^{1,2}, Sergey A. Chekhov¹, Olga E. Svarnik³, Konstantin V. Anokhin^{1,4,5}

¹P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; ²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia;

³Institute of Psychology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ⁴National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia;

⁵M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Current review is focused on the integrative functions of the retrosplenial cortex, which neurons are largely involved in spatial orientation and ambulation of an organism. We discuss anatomy and connectivity of the retrosplenial cortex in rats as well as the most recent findings concerning the behavioral specialization of its neurons observed using multielectrode recordings. Pattern of connections of the retrosplenial cortex allows to consider its interfacing role in linking brain regions specifically involved in spatial navigation and memory with areas of the associative cortex which lack spatial tuning. In this paper, we touch upon that unique anatomical connectivity which is reflected in the peculiar behavioral specialization of the retrosplenial cortex neurons. Complex spatial tuning of retrosplenial neurons is likely to represent the association of spatial and nonspatial information, and provides a clue to principles of information integration in the cerebral cortex.

Keywords: retrosplenial cortex, connectomics, neuronal activity, behavioral specialization of neurons, spatial memory, information integration.

For correspondence: 125315, Moscow, Baltiyskaya ul., 8. P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology. E-mail: o.mineyeva@gmail.com. Mineeva O.A.

For citation: Mineeva O.A., Bezryadnov D.V., Chekhov S.A., Svarnik O.E., Anokhin K.V. Integrative functions of retrosplenial cortex: anatomy, connectomics, and cellular electrophysiology in rats. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 47–54. (In Russ.) DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.6

Современное направление исследований мозга характеризуется двумя обогащающими друг друга тенденциями. С одной стороны, необычайное развитие в последние годы получают методы исследования и управления деятельностью отдельных нервных клеток в бодрствующем мозге – новые способы мультieleктродной и оптической регистрации активности сотен и тысяч нейронов в поведении и когнитивной деятельности, генетически кодируемые сенсоры электрической, кальциевой и биохимической активности нейронов, методы структурной и функциональной клеточной коннектомики, опто-, хемо- и термогенетические технологии управления активностью избирательных популяций нейронов бодрствующего головного мозга [1–4]. С другой стороны, этот богатый арсенал аналитических клеточных и молекулярных технологий получает распространение в исследовании все более и более высокоорганизованных свойств нервной системы. Последнее можно проследить, в частности, по эволюции тем Нобелевских премий, шедших в изучении головного мозга от принципов организации моторных и сенсорных функций к таким комплексным способностям мозга, как пространственная ориентация и пространственная память [5–7].

Расшифровку нейрональных механизмов пространственной навигации, в явном виде использующих иерархическое взаимодействие сложно специализированных нервных клеток, не случайно сравнивают с попыткой найти универсальный ключ для объяснения механизмов высших когнитивных функций и интегрированной работы целого мозга. Фундаментальные принципы обеспечения мозгом пространственной ориентации и памяти были раскрыты как раз с помощью тонких методов клеточной электрофизиологии, примененных к моделям пространственного поведения животных, главным образом крыс. Именно за счет синхронизации активности отдельных нейронов разных структур головного мозга с четко выделяемыми дискретными фрагментами поведения и контролируемыми параметрами пространства в экспериментах на животных удалось открыть различные типы пространственно настроенных клеток головного мозга: «клетки места» (КМ) в гиппокампе [8], «клетки направления головы» (КНГ) в разных областях мозга [9] и «клетки координатной решетки» и «клетки границ» в медиальной энторинальной коре [10]. Эти данные электрофизиологии, полученные в мозге грызунов, открыли доступ к общим принципам кодирования пространственной информации – настройке специализированных нейронов и структуре их сетей. Сравнительные исследования нервной системы обеспечения навигации расширили эти принципы с мозга животных на нервную систему человека, а изучение активности этих систем здорового и поврежденного мозга людей расширило понимание функции областей и структур, активных при навигации, в частности в автобиографической памяти и мысленном моделировании будущего [11].

Мы можем принять эту модель успешного использования аналитических клеточных подходов к изучению высших когнитивных функций мозга, чтобы задаться вопросом о перспективах дальнейшего продвижения по этому пути –

в направлении изучения функций других интегративных структур головного мозга. Следующей высокоорганизованной структурой, привлекающей внимание в системе пространственной навигации и памяти, является ретроспленальная область коры (РСК) больших полушарий головного мозга.

Структуры мозга, содержащие пространственно специализированные клетки, можно представить в виде иерархической ассоциативной архитектуры с гиппокампом на вершине и с энторинальной корой на уровне ниже [12]. Среди многочисленных и разнообразных входов в энторинальную кору [13] своей специализацией к кодированию пространственной информации выделяется РСК. Разрушение РСК показало принадлежность этой структуры к кодированию памяти в пространственных задачах с выраженными аллоцентричными [14–16] и эгоцентричными компонентами [17, 18]. Помимо связей с медиальной энторинальной корой РСК имеет также связи с парагиппокампальной извилиной и с множеством других кортикальных и субкортикальных областей. Поэтому расположение и паттерн связей РСК позволяет рассматривать ее как своеобразное связующее звено между областями мозга, специфически ответственными за пространственную память, и ассоциативными областями коры, не имеющими преимущественной пространственной специализации [19]. Возможно, именно этой специфической особенностью анатомических связей РСК может объясняться то, что в ней обнаруживаются нейроны не только с пространственными, но и с более сложными поведенческими специализациями, которые будут отдельно рассмотрены в данном обзоре. Подобные сложно специализированные клетки, вероятно, должны ассоциировать комбинации определенных типов информации, а раскрытие механизмов такой ассоциации может привести новое в понимание устройства высокоорганизованных когнитивных функций человека.

Безусловно, необходимый для этого переход от поведенческой и когнитивной специализации отдельных нейронов в мозге животных к интерпретации данных об активности целых структур мозга у человека остается затрудненным из-за низкого разрешения метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Тем не менее с помощью фМРТ было подтверждено отношение активации областей РСК к аллоцентрической и эгоцентрической навигации у людей, специфичность РСК к кодированию фрагментов пространства и его конкретных атрибутов, а также отношение активации РСК к воспроизведению эпизодической памяти [11, 20]. Это дополняют и данные о повреждении РСК. Травмы, затрагивающие РСК, действительно нарушают ориентацию в пространстве и автобиографическую память [11, 21]. Кроме того, по невыясненным пока причинам именно РСК наряду с гиппокампом находится среди первых структур мозга, в которых развиваются нарушения при болезни Альцгеймера [22–30]. Все это обуславливает не только фундаментальную, но и медицинскую значимость раскрытия тонких интегративных функций РСК. Однако дальнейшее развитие этих исследований на людях пока возможно только с существенным усовершенствованием технологий МРТ – увеличение разрешения полу-

чаемых изображений томограммы и создание мобильных МРТ-установок, позволяющих человеку активно исследовать окружающее физическое пространство. Однако даже этот технологический прогресс не позволит подойти к интегративным процессам в отдельных корковых нейронах и изучить причины и механизмы нарушения организации функциональных сетей мозга при нейродегенерации РСК и гиппокампа.

Поэтому для понимания сложной обработки и интеграции пространственной информации в РСК в нашем обзоре сконцентрированы сведения об анатомии и коннектомике этой области коры головного мозга у крыс и данные об электрофизиологической регистрации активности отдельных нейронов РСК в контексте поведения животных, прежде всего навигационного. Обсуждаемые данные свидетельствуют об особой и, возможно, уникальной роли РСК в интеграции пространственной и непространственной информации.

Анатомия РСК и ее связи

РСК является медиальной областью неокортекса крыс, имеющей протяженность около 8 мм (bregma – 1,73 – bregma – 9,36). Анатомически она разделена на гранулярную (гРСК) и агранулярную РСК (аРСК) [31]. гРСК, или

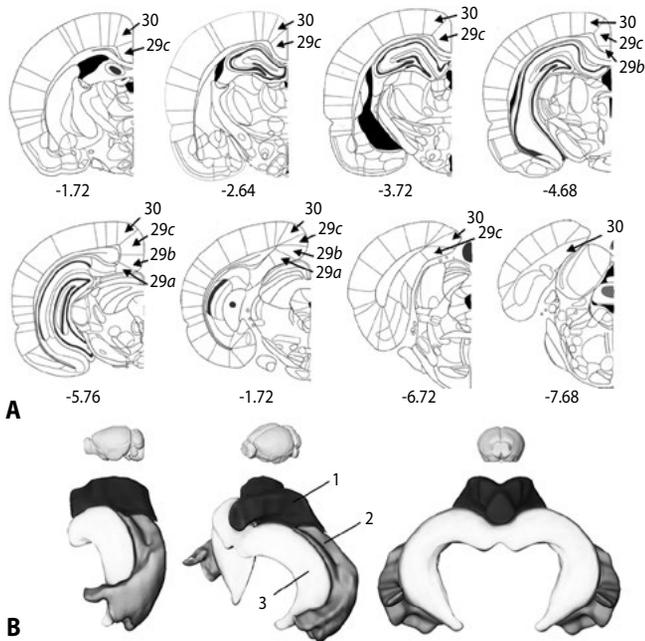


Рис. 1. Относительное расположение РСК и ее областей.
А – схема анатомических границ на фронтальных срезах мозга крысы (по [29] с изменениями). Координаты указаны по брегме, мм; В – расположение областей РСК (1) относительно парагиппокампальной извилины (2) и гиппокампальной формации (3). Слева направо: латеральный, промежуточный и фронтальный виды. Угол поворота структур соответствует положению мозга сверху. Трехмерные реконструкции получены с помощью программы «BrainExplorer 2», использующей атлас мозга мыши [33]

Fig. 1. Location of the retrosplenial cortex and its regions in the brain.
A, anatomical boundaries on frontal sections of the rat brain (modified from [29]). Coordinates are relative to bregma, mm. B, location of the retrosplenial cortex subdivisions (1) in relation to parahippocampal gyrus (2) and hippocampal formation (3). Left to right: lateral, intermediate and frontal view. The relative angle of the structures corresponds to the orientation of the brain on the picture above. 3D reconstructions were obtained using «BrainExplorer 2» and the mouse brain atlas [33]

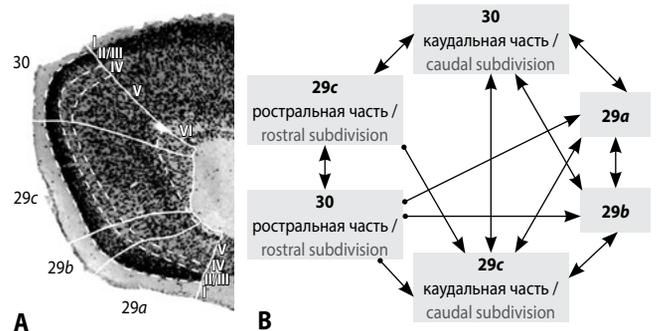


Рис. 2. Анатомия и внутренние связи областей РСК.
А – иммуногистохимическая окраска белка NeuN. Границы областей и слоев обозначены белыми линиями (по [35] с изменениями); В – схема внутренних связей областей РСК

Fig. 2. Anatomy and internal connectivity of different areas of retrosplenial cortex.
A, brain section immunohistochemically stained for NeuN protein. Area boundaries are indicated with white lines (modified from [35]). B, internal connections within the retrosplenial cortex. Areas 29c and 30 are subdivided into rostral and caudal subdivisions

поле 29, включает области *a*, *b* и *c*, а РСК представлена единым регионом, который иногда обозначают как поле 30 (рис. 1А) [32]. На каудальных уровнях корональных срезов мозга крыс РСК является непосредственным продолжением гиппокампа, а именно, регион СА1 переходит в дорсальный субикулум, затем – в области гРСК (*a*, *b* и *c*) и, наконец, в аРСК. Расположение РСК относительно гиппокампа и парагиппокампа показано на рис. 1В.

Морфология отдельных областей РСК изменяется постепенно, при этом области, близкие к гиппокампаму, имеют большее анатомическое сходство с парагиппокампаальной извилиной, а области дистальнее – меньше. Яркая морфологическая особенность всех областей РСК – выраженный второй слой, содержащий плотно упакованные тела небольших пирамидных нейронов (рис. 2А) [34].

Индивидуальные регионы РСК (области гРСК, *a*, *b* и *c*) взаимодействуют друг с другом за счет большого числа внутренних связей (рис. 2В) [35, 36]. Комиссуральные связи отдельных областей РСК оканчиваются в соответствующих областях РСК противоположной полушария [37].

Обобщая, можно сказать, что внутренняя связанность РСК высока за счет множества реципрокных внутренних проекций и может быть описана как тесная связь всех ее областей. Исключение составляет отдельный регион – роstralная часть области гРСК 29с, проекции которой в соседние области гранулярной коры однонаправленные. Такая высокая реципрокность внутренних связей позволяет предположить, что специфические функции РСК должны являться продуктом координированной деятельности множества ее областей [35].

Внешние связи РСК указывают на ее принадлежность к системе структур, обрабатывающих пространственную информацию. Обобщенная схема связей представлена на рис. 3. РСК реципрокно связана с дорсомедиальными областями коры больших полушарий, передним ядром таламуса и гиппокампом. гРСК и аРСК различаются своими внешними связями: гРСК имеет больше связей с лимбическими регионами и передним ядром таламуса, а аРСК – с парагиппо-

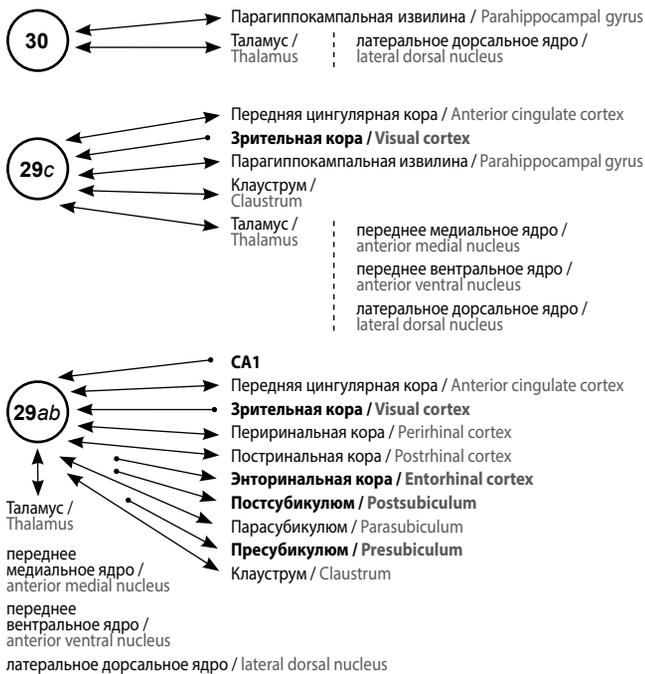


Рис. 3. Схема внешних связей областей РСК.

Реципрокные связи обозначены двунаправленными стрелками, нереципрокные связи – однонаправленными стрелками, соответствующие им структуры выделены жирным шрифтом

Fig. 3. External connections of the retrosplenial cortex.
Reciprocal connections are indicated using bidirectional arrows, non-reciprocal connections are indicated with unidirectional arrows, the corresponding structures are in bold font

камповальной извилиной, постериорной париетальной корой и зрительной корой [19]. Наиболее подробно исследованы связи с парагиппокампальной извилиной и с гиппокампом.

Все упомянутые области РСК посылают прямые проекции во все области парагиппокампальной извилины – пресубикулюм, парасубикулюм, медиальную и латеральную энторинальную, периринальную и постринальную кору [31]. Среди всех проекций гРСК 29a и 29b к парагиппокампальной извилине реципрокными являются только связи с пресубикулюмом [38] и с энторинальной корой [39]. Все связи гРСК 29c и аРСК с разными областями парагиппокампальной извилины – реципрокны. Таким образом, проекции только двух областей РСК к парагиппокампальной извилине – гРСК 29a и 29b, идущие к парасубикулюму, периринальной и постринальной коре, не имеют обратных связей.

Связи РСК с другими отделами гиппокампальной формации представляются более однородными. Все регионы гРСК посылают проекции к субикулюму [38, 40], который является единственной описанной на сегодняшний день исходящей проекцией РСК к гиппокампальной формации [31]. Субикулюм посылает обратные проекции и в гРСК [39, 41], и в аРСК [42, 43]. Единственная обратная проекция от собственно гиппокампа (*hippocampus proper*) идет от септальной части CA1 к областям гРСК [37, 39, 41]. Дополнительно известно, что CA1 и субикулюм посылают к гРСК и возбуждающие, и тормозные волокна [39].

Приведенные сходства в паттернах связей у разных областей РСК говорят о том, что эти области, первоначально выделенные по анатомическим критериям, могут выпол-

нять схожие функции. Тем не менее некоторые из областей отличаются своими внутренними или внешними связями, что может быть основой и их функциональных отличий. Например, при рассмотрении внутренних связей обращает на себя внимание область гРСК 29c, имеющая меньше реципрокных связей. По однонаправленности внешних связей с парагиппокампальной извилиной выделяются области гРСК 29a и 29b, а по связям с гиппокампом – также гранулярная кора, единственная имеющая вход из CA1. Интерпретация подобных различий осложнена тем, что в большинстве работ по коннектомике не выделяют типы нейронов, образующие связи. В то же время наиболее детальные сведения о специализации накапливаются в электрофизиологических исследованиях, о которых пойдет речь дальше. Как и для других областей мозга, данные о связях и специализации нейронов РСК получены разными методами, что затрудняет их сопоставление. Возможно, что в дальнейшем взаимное влияние специализаций нейронов РСК и специализации клеток других областей будет возможно оценить или за счет нового подхода, объединяющего коннектомику и клеточную электрофизиологию, или за счет замены коннектомики значительно усовершенствованным методом мультиэлектродной регистрации (например, технология «нейропиксель» [44]).

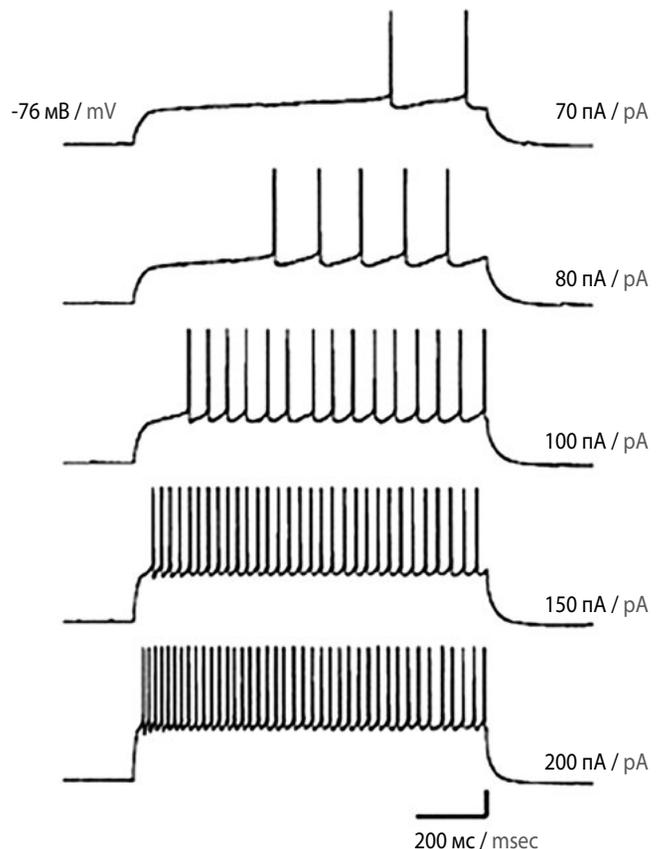


Рис. 4. «Отложенная активация» части пирамидных клеток II и III слоев РСК.

Ответ клетки с потенциалом покоя -76 мВ на инъекцию подпорогового тока. Величина инъектированного тока указана в конце каждой записи (по [47] с изменениями)

Fig. 4. "Delayed activation" of the portion of the retrosplenial cortex cells in layers II and III.

Responses of the cell with resting potential of -76 mV injections of subthreshold current. The magnitude of the injected current is indicated at the end of each recording (modified from [47])

Электрофизиологические особенности нейронов РСК

Понимание функций РСК и специфики ее вовлечения в кодирование информации о пространстве может быть получено из изучения электрофизиологических свойств и поведенческой специализации ее нейронов.

Прежде всего необходимо отметить, что часть нейронов РСК имеет выраженные электрофизиологические особенности эндогенного характера. На переживающих срезах РСК активность большинства пирамидных нейронов второго слоя и некоторых пирамидных нейронов третьего слоя характеризуется «отложенной активацией» [47]. Она проявляется в том, что инъекция надпороговых деполярирующих токов приводит к возбуждению, за которым после задержки длительностью более 500 мс следуют залпы потенциалов действия (рис. 4). Увеличение интенсивности тока приводит к укорочению задержки и увеличению частоты разрядов. Подобный паттерн отложенной активации обычно не наблюдается у пирамидных нейронов в остальном неокортексе, за исключением пирамидных нейронов периринальной коры [45–47]. К возможным особенностям нейрональной пластичности, эксплуатирующим такую задержанную активность, могут относиться более длительное интегрирование дендритных входов и продолжительное или отсроченное ассоциативное обучение. Однако связь такого типа активации с определенной поведенческой или когнитивной специализацией нейронов или сложностью этой специализации пока не прослежена.

Связь активности нейронов РСК с кодированием пространственной информации

Немногочисленные, по сравнению с гиппокампом, электрофизиологические исследования активности нейронов РСК в поведении позволяют выявить новые и пока недостаточно охарактеризованные закономерности сложных и разнообразных специализаций нейронов этой области коры головного мозга.

Существенная доля нейронов РСК кодирует свойства пространства и может участвовать в навигации. Например, классические КНГ найдены в большинстве работ, исследующих пространственную селективность нейронов РСК [48–51]. Часть этих клеток по своей активности не отличалась от КНГ из других областей мозга [9, 52], т.е. имела единственный пик активации в одном направлении в пространстве и почти нулевой фоновый уровень разрядов. КНГ составляют 6–10% всех нейронов, записанных в РСК, и их пропорция в гРСК и аРСК одинакова [49, 52, 53]. Однако эти клетки относят к части системы эгоцентрической навигации, которая опирается преимущественно на внутренние стимулы и использует информацию от внешних сенсорных входов лишь для коррекции накапливающейся ошибки. Например, большинство КНГ, записанных в комнате с выраженными ориентирами, не изменяли своего предпочтительного направления после существенных манипуляций с дистантными стимулами [50]. Это отличает КНГ в РСК от классических клеток этого типа [9], поскольку те меняют свое предпочтительное направление вслед за изменением дистантного стимула. Интересно, что в работе [50] были также обнаружены и классические клетки, меняющие свое направление вслед за ориентиром, и клетки со смешанным ответом. Такая неоднородность уникальна для системы «внутреннего компаса» и, вероятно, является отражением конвергенции различных систем навигации на нейронах РСК.

Еще одна нейрональная специализация, похожая на КНГ, была недавно обнаружена в РСК, но не в таламусе или постсубикулуме [52]. Клетки этого типа специализировались не к одному, а к двум направлениям в пространстве. Эти ориентации были противоположны и ассоциированы с локальными ориентирами, в противоположность независимому постоянному глобальному направлению классических КНГ. В дополнение, локальные ориентиры были заданы запаховыми стимулами, а значит, для подобной специализации может использоваться не одна модальность и не только информация из зрительной коры. Двухнаправленные клетки встречались в двух вариантах, различающихся симметрией репрезентации и электрофизиологическими параметрами. Доля этих двухнаправленных клеток, вероятно, более сложная по специализации, чем классические КНГ, в РСК была сопоставима с долей КНГ – 11%.

Принципиально другой тип специализации, характерный в первую очередь для гиппокампа, – КМ. Примерно 20% клеток РСК увеличивают частоту разрядов в конкретном месте пространства [51, 54] – свойство, соответствующее концепции «поля места». Эти КМ РСК отличались от классических КМ гиппокампа по нескольким параметрам. Во-первых, точность полей места в РСК, определенная как отношение между частотой спайков внутри и вне поля места, – примерно в 5 раз ниже, чем в гиппокампе [54]. Это отличие КМ РСК в большей степени связано с усиленными фоновыми разрядами, чем с уменьшенными разрядами внутри КМ [51, 54]. Во-вторых, разряды в точных полях места, обуславливающих пространственную специфичность гиппокампальных КМ, могут модулироваться различными факторами. КМ РСК вместо этого имеют относительную и менее специфичную пространственную принадлежность и лишь инерционно модулируются различными аспектами движения, такими как угловая скорость [48] и направление головы [51]. В-третьих, КМ гиппокампа показывают стабильные поля места, начиная с первого обследования [55], в то время как доля нейронов РСК со свойствами КМ увеличивается по мере обучения на протяжении нескольких дней [54]. Упомянутые различия показывают, что в отличие от КНГ специализация, в точности соответствующая классическим КМ, не найдена в РСК.

КМ РСК способны кодировать сегменты пространства [53]. Разделение пройденного в крестообразном лабиринте пути на сегменты различного масштаба кодируется с помощью повторяющегося паттерна активности клеток. Более того, симметрия подобных паттернов активности относительно точек пространства автоматически обеспечивала механизм кодирования новой метрики пространства – расстояния. Эти результаты оказались переносимы с крестообразного лабиринта на круглый, что дополнительно подтверждало модуляцию активности клеток РСК локальными свойствами пространства, а не вариациями угловой скорости или сменой локомоторных актов. Таким образом, для клеток уже двух специализаций – КНГ и КМ РСК описано несение положения животного и с локальными (направлениями в границах лабиринта), и с дистантными ориентирами (направлениями в границах всего экспериментального помещения).

Другой тип специализации клеток РСК – поворот-селективные клетки, которые увеличивают частоту спайков при повороте туловища животного вправо или влево [48]. Эти клетки составляли примерно половину от всех записанных клеток РСК и, по-видимому, непосредственно вовлечены

в процесс обработки эгоцентрической информации. Активность половины «клеток поворота» (20% всех записанных клеток) модулировалась также по мере продвижения животного по пути, при этом некоторые из них разряжались больше при первом повороте и меньше – при втором повороте в ту же сторону.

В РСК были также записаны клетки, которые при отсутствии соответствующих контролей можно было ошибочно отнести к КМ. Это клетки, активность которых коррелировала только с продвижением по треку и не изменялась в ответ на перемещение лабиринта внутри комнаты относительно дистантных ключей. Их доля составляла более половины записанных нейронов РСК [48]. Такая независимость от дистантных ориентиров еще больше акцентирует роль РСК в эгоцентрической навигации.

Хотя выше было представлено достаточно подробное описание различных типов клеток РСК, в целом эти сведения еще только начинают накапливаться и содержат немало противоречий.

В частности, подобные противоречия касаются КНГ. Так, некоторые авторы не выявили специализации нейронов РСК к направлению в пространстве [54]. Несогласованность этих данных в сравнении с другими работами [49, 51] была объяснена записью в них активности нейронов из более ростральных участков РСК и различием связей у ростральной и дорсальной РСК. Такого рода несоответствия могут объясняться также различиями в поведенческих задачах, делающих выявление некоторых специализаций более вероятным. Например, модуляция КНГ угловой скоростью зарегистрирована у 46% клеток РСК крысы в W-образном лабиринте [48] и только у 2 из 120 клеток в работе, где запись проводилась у животного, находящегося в небольшом цилиндре диаметром 74 см [51].

Аналогичные неясности существуют и в отношении данных по КМ РСК. Так, хотя в более ранних работах обнаружено, что доля клеток РСК, обладающих полями места, достигала 20% при записи в цилиндрическом лабиринте [51] или крестообразном лабиринте [54], запись активности нейронов РСК крысы в W-образном лабиринте не выявила клеток с обособленными полями места [48]. Несовпадения в этих наблюдениях, вероятнее всего, связаны с методом определения КМ среди нейронов с разнобразной пространственной специализацией. Как уже упоминалось, условные КМ РСК значительно отличались по своим специализациям от классических КМ в гиппокампе. Так, поля места этих клеток в одной из работ имели столь необычную форму и расположение, что это делало их похожими на КНГ с очень грубой настройкой [51]. В другой работе большинство из полей места занимали весь рукав крестообразного лабиринта [54], что тоже необычно для полей места у клеток гиппокампа. Исследование, которое дифференцировало клетки с активностью, зависимой от пройденного расстояния и направления в лабиринте (эгоцентрическая навигация), от клеток, пространственная активность которых была связана с дистантными ориентирами (аллоцентрическая навигация), обнаружило распространенность в РСК первых и недостаток вторых [48]. Однако отсутствие

классических КМ в этой работе не означало недостаточную выраженность аллоцентрического кодирования в РСК. Когда были сопоставлены профили частоты импульсов всех записанных нейронов в двух идентичных лабиринтах, расположенных в разных частях одной комнаты, выяснилось, что в совокупности клетки РСК были способны дифференцировать эти два местоположения. Если же анализ ограничивался исключительно клетками с полями места, то такой дифференциации не наблюдалось [42]. Таким образом, аллоцентрическое кодирование в РСК может основываться на других, пока еще не установленных популяционных принципах, чем в гиппокампе.

В пользу этого предположения свидетельствует то, что профили популяционной активности нейронов РСК клеток были значительно более схожими, когда крысу помещали в одно место дважды, чем когда животное помещали в одинаковые лабиринты, расположенные в разных частях одного экспериментального помещения [48]. Коэффициенты корреляции для повторного помещения в один лабиринт в одном месте для клеток РСК и клеток области CA1 были похожи, что указывает на существование аллоцентрической репрезентации в РСК. Примечательно, что описанная выше специфичность относительно места в комнате была характерна для более чем 70% проанализированных клеток РСК. Это указывает на то, что большинство нейронов РСК вовлечены в аллоцентрическую репрезентацию, но это не отражается на четкости формы полей места этих клеток.

В совокупности приведенные данные свидетельствуют, что в отличие от классических КНГ, электрофизиологические характеристики которых в РСК, скорее всего, похожи на клетки этой же специализации в других областях мозга, свойства условных КМ в РСК заметно отличаются от свойств классических КМ в гиппокампе. Возможно, дальнейшее исследование механизмов пространственного кодирования в РСК приведет к выделению нового типа ее клеток, которые пока что приходится называть КМ. Не исключено также, что в будущем и остальные выявленные специализации клеток РСК, характеризующиеся специфическими особенностями связи их активности с поведением, тоже подвергнутся рекатегоризации в соответствии с уникальными когнитивными функциями данного отдела коры в интеграции пространственной и непространственной информации.

*Авторы указывают на отсутствие конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

Финансирование. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 16-15-00294, РФФИ № 14-15-00685, РФФИ № 17-15-01426, РФФИ № 17-29-01037, РФФИ № 15-29-01305, Минобрнауки России 11.G34.31.0071 и Госзадания № 0159-2018-0002.

Funding. The study was supported by grants № 16-15-00294, № 14-15-00685, and № 17-15-01426 from Russian Science Foundation, grants № 17-29-01037 and № 15-29-01305 from Russian Foundation for Basic Research, grant № 11.G34.31.0071 from Russian Ministry of Education and Science, and State Assignment № 0159-2018-0002.

Список литературы / References

1. Alivisatos A.P., Andrews A.M., Boyden E.S. et al. Nanotools for neuroscience and brain activity mapping. *ACS Publications* 2013; 7: 1850–1866. DOI: 10.1021/nn4012847. PMID: 23514423.
2. Kim C.K., Adhikari A., Deisseroth K. Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18: 222–235. DOI: 10.1038/nrn.2017.15. PMID: 28303019.
3. Luo L., Callaway E.M., Svoboda K. Genetic dissection of neural circuits: a decade of progress. *Neuron* 2018; 98: 256–281. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.05.004. PMID: 29772206.
4. Rivnay J., Wang H., Fenno L. et al. Next-generation probes, particles, and proteins for neural interfacing. *Sci Adv* 2017; 3: P. e1601649. DOI: 10.1126/sciadv.1601649. PMID: 28630894.
5. Kandel E. A place and a grid in the sun. *Cell* 2014; 159: 1239–1242. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.033. PMID: 25480286.
6. Langmoen I.A., Apuzzo M.L. The brain on itself: nobel laureates and the history of fundamental nervous system function. *Neurosurgery* 2007; 61: 891–908. DOI: 10.1227/01.neu.0000303185.49555.a9. PMID: 18091266.
7. Yuste R. From the neuron doctrine to neural networks. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 487–497. DOI: 10.1038/nrn3962. PMID: 26152865.
8. O'Keefe J., Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971; 34: 171–175. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1). PMID: 5124915.
9. Taube J.S., Muller R.U., Ranck J.B. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci* 1990; 10: 420–435. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-02-00420.1990>. PMID: 2303851.
10. Hafting T., Fyhn M., Molden S. et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005; 436: 801–806. DOI: 10.1038/nature03721. PMID: 15965463.
11. Mitchell A.S., Czajkowski R., Zhang N. et al. Retrosplenial cortex and its role in spatial cognition. *Brain Neurosci Adv* 2018; 2: 2398212818757098. DOI: <https://doi.org/10.1177/2398212818757098>. PMID: 30221204.
12. Lavenex P., Amaral D.G. Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 2000; 10: 420–430. DOI: 10.1002/1098-1063(2000)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5. PMID: 10985281.
13. Seward T.V., Seward M.A. Input and output stations of the entorhinal cortex: superficial vs. deep layers or lateral vs. medial divisions? *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42: 243–251. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00175-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00175-9). PMID: 12791442.
14. Harker K.T., Whishaw I.Q. Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats. *Hippocampus* 2004; 14: 224–231. DOI: 10.1002/hipo.10159. PMID: 15098727.
15. Pothuizen H.H.J., Davies M., Aggleton J.P., Vann S.D. Effects of selective granular retrosplenial cortex lesions on spatial working memory in rats. *Behav Brain Res* 2010; 208: 566–575. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.01.001. PMID: 20074589.
16. Vann S.D., Aggleton J.P. Extensive cytotoxic lesions of the rat retrosplenial cortex reveal consistent deficits on tasks that tax allocentric spatial memory. *Behav Neurosci* 2002; 116: 85–94. DOI: 10.1037//0735-7044.116.1.85. PMID: 11895186.
17. Cooper B.G., Mizumori S.J. Retrosplenial cortex inactivation selectively impairs navigation in darkness. *Neuroreport* 1999; 10: 625–630. PMID: 10208601.
18. Elduayen C., Save E. The retrosplenial cortex is necessary for path integration in the dark. *Behav Brain Res* 2014; 272: 303–307. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.009. PMID: 25026093.
19. Miller A.M.P., Vedder L.C., Law L.M., Smith D.M. Cues, context, and long-term memory: the role of the retrosplenial cortex in spatial cognition. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 586. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00586. PMID: 25140141.
20. Epstein R.A., Patai E.Z., Julian J.B., Spiers H.J. The cognitive map in humans: spatial navigation and beyond. *Nat Neurosci* 2017; 20: 1504–1513. DOI: 10.1038/nn.4656. PMID: 29073650.
21. Epstein R.A. Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 388–396. DOI: 10.1016/j.tics.2008.07.004. PMID: 18760955.
22. An Y., Varma V.R., Varma S. et al. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 318–329. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.09.011. PMID: 29055815.
23. Minoshima S., Giordani B., Berent S. et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85–94. DOI: 10.1002/ana.410420114. PMID: 9225689.
24. Nestor P.J., Fryer T.D., Ikeda M., Hodges J.R. Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *Eur J Neurosci* 2003; 18: 2663–2667. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02999.x>. PMID: 14622168.
25. Pengas G., Hodges J.R., Watson P., Nestor P.J. Focal posterior cingulate atrophy in incipient Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 25–33. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.014. PMID: 18455838.
26. Pengas G., Williams G.B., Acosta-Cabrero J. et al. The relationship of topographical memory performance to regional neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2012; 4: 17. DOI: 10.3389/fnagi.2012.00017. PMID: 22783190.
27. Teipel S., Grothe M.J., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Does posterior cingulate hypometabolism result from disconnection or local pathology across preclinical and clinical stages of Alzheimer's disease? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 526–536. DOI: 10.1007/s00259-015-3222-3. PMID: 26555082.
28. Tu S., Wong S., Hodges J.R. et al. Lost in spatial translation – A novel tool to objectively assess spatial disorientation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2015; 67: 83–94. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.03.016. PMID: 25913063.
29. Villain N., Desgranges B., Viader F. et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2008; 28: 6174–6181. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1392-08.2008. PMID: 18550759.
30. Yasuno F., Kazui H., Yamamoto A. et al. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2145–2152. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.006. PMID: 25862421.
31. Sugar J., Witter M.P., van Strien N.M., Cappaert N.L. The retrosplenial cortex: intrinsic connectivity and connections with the (para)hippocampal region in the rat. An interactive connectome. *Front Neuroinformatics* 2011; 5: 7. DOI: 10.3389/fninf.2011.00007. PMID: 21847380.
32. Paxinos G., Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* in Stereotaxic Coordinates. London: Elsevier, 2007.
33. Lau C., Ng L., Thompson C. et al. Exploration and visualization of gene expression with neuroanatomy in the adult mouse brain. *BMC Bioinformatics* 2008; 9: 153. DOI: 10.1186/1471-2105-9-153. PMID: 18366675.
34. Wyss J.M., Van Groen T., Sripanidkulchai K. Dendritic bundling in layer I of granular retrosplenial cortex: intracellular labeling and selectivity of innervation. *J Comp Neurol* 1990; 295: 33–42. DOI: 10.1002/cne.902950104. PMID: 2341634.
35. Jones B.F., Groenewegen H.J., Witter M.P. Intrinsic connections of the cingulate cortex in the rat suggest the existence of multiple functionally segregated networks. *Neuroscience* 2005; 133: 193–207. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.01.063. PMID: 15893643.
36. Shibata H., Honda Y., Sasaki H., Naito J. Organization of intrinsic connections of the retrosplenial cortex in the rat. *Anat Sci Int* 2009; 84: 280–292. DOI: 10.1007/s12565-009-0035-0. PMID: 19322631.
37. Van Groen T., Wyss J.M. Connections of the retrosplenial granular b cortex in the rat. *J Comp Neurol* 2003; 463: 249–263. DOI: 10.1002/cne.10757. PMID: 12820159.
38. Van Groen T., Wyss J.M. Connections of the retrosplenial granular a cortex in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 300: 593–606. DOI: 10.1002/cne.903000412. PMID: 2273095.
39. Miyashita T., Rockland K.S. GABAergic projections from the hippocampus to the retrosplenial cortex in the rat. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 1193–1204. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05745.x. PMID: 17767498.
40. Shibata H. Terminal distribution of projections from the retrosplenial area to the retrohippocampal region in the rat, as studied by anterograde transport of biotinylated dextran amine. *Neurosci Res* 1994; 20: 331–336. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(94\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0168-0102(94)90055-8). PMID: 7532841.
41. Naber P.A., Witter M.P. Subicular efferents are organized mostly as parallel projections: a double-labeling, retrograde-tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 1998; 393: 284–297. PMID: 9548550.
42. Köhler C. Intrinsic projections of the retrohippocampal region in the rat brain. I. The subicular complex. *J Comp Neurol* 1985; 236: 504–522. DOI: 10.1002/cne.902360407. PMID: 3902916.
43. Vögt B.A., Miller M.W. Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices. *J Comp Neurol* 1983; 216: 192–210. DOI: 10.1002/cne.902160207. PMID: 6863602.
44. Jun J.J., Steinmetz N.A., Siegle J.H. et al. Fully integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature* 2017; 551: 232–236. DOI: 10.1038/nature24636. PMID: 29120427.
45. Beggs J.M., Moyer J.R., McGann J.P., Brown T.H. Prolonged synaptic integration in perirhinal cortical neurons. *J Neurophysiol* 2000; 83: 3294–3298. DOI: 10.1152/jn.2000.83.6.3294. PMID: 10848549.
46. McGann J.P., Moyer J.R., Brown T.H. Predominance of late-spiking neurons in layer VI of rat perirhinal cortex. *J Neurosci* 2001; 21: 4969–4976. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-14-04969.2001>. PMID: 11438572.
47. Kurotani T., Miyashita T., Wintzer M. et al. Pyramidal neurons in the superficial layers of rat retrosplenial cortex exhibit a late-spiking firing property. *Brain Struct Funct* 2013; 218: 239–254. DOI: 10.1007/s00429-012-0398-1. PMID: 22383041.
48. Alexander A.S., Nitz D.A. Retrosplenial cortex maps the conjunction of internal and external spaces. *Nat Neurosci* 2015; 18: 1143–1151. DOI: 10.1038/nn.4058. PMID: 26147532.
49. Chen L.L., Lin L.H., Green E.J. et al. Head-direction cells in the rat posterior cortex. I. Anatomical distribution and behavioral modulation. *Exp Brain Res* 1994; 101: 8–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00243212>. PMID: 7843305.

50. Chen L.L., Lin L.H., Barnes C.A., McNaughton B.L. Head-direction cells in the rat posterior cortex. II. Contributions of visual and ideothetic information to the directional firing. *Exp Brain Res* 1994; 101: 24–34. DOI: 10.1007/BF00243213. PMID: 7843299.
51. Cho J., Sharp P.E. Head direction, place, and movement correlates for cells in the rat retrosplenial cortex. *Behav Neurosci* 2001; 115: 3–25. PMID: 11256450.
52. Jacob P.-Y., Casali G., Spieser L. et al. An independent, landmark-dominant head-direction signal in dysgranular retrosplenial cortex. *Nat Neurosci* 2017; 20: 173–175. DOI: 10.1038/nn.4465. PMID: 27991898.
53. Alexander A.S., Nitz D.A. Spatially periodic activation patterns of retro-

- splenial cortex encode route sub-spaces and distance traveled. *Curr Biol* 2017; 27: 1551–1560.e4. DOI: 10.1016/j.cub.2017.04.036. PMID: 28528904.
54. Smith D.M., Barredo J., Mizumori S.J.Y. Complimentary roles of the hippocampus and retrosplenial cortex in behavioral context discrimination. *Hippocampus* 2012; 22: 1121–1133. DOI: 10.1002/hipo.20958. PMID: 21630374.
55. Navratilova Z., Hoang L.T., Schwindel C.D. et al. Experience-dependent firing rate remapping generates directional selectivity in hippocampal place cells. *Front Neural Circuits* 2012; 6: 6. DOI: 10.3389/fncir.2012.00006. PMID: 22363267.

Поступила / Received 28.08.2018
Принята в печать / Accepted 13.12.2018

Информация об авторах: Минеева Ольга Александровна – м.н.с., ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия;
Безряднов Дмитрий Васильевич – к.б.н., главный специалист, ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия;
Чехов Сергей Александрович – м.н.с., ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия;
Сварник Ольга Евгеньевна – к.б.н., с.н.с., ФГБУН «Институт психологии РАН», Москва, Россия;
Анохин Константин Владимирович – д.м.н., проф. член-корр. РАН, рук. лаб. нейробиологии памяти, ФГБНУ «Институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия; рук. отдела нейронаук, НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия; директор Центра нейронаук и когнитивных наук МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Information about the authors: Olga A. Mineeva, junior research fellow, P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; Dmitrii V. Bezryadnov, PhD (Biol.), senior specialist, P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; senior research fellow, Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia; Sergey S. Chekhov, junior research fellow, P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, 125315, Moscow, Russia; Olga E. Svarnik, PhD (Biol.), senior research fellow, Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Konstantin V. Anokhin, D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, head of the Laboratory of neurobiology of memory, P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia; head of the Neuroscience department, Kurchatov Institute, Moscow, Russia; director of the Center for neuroscience and cognitive science, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia