

ГІГАНТСЬКІ ВЕРЕТЕНОПОДІБНІ КЛІТИНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ: ВІДКРИТТЯ, ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ЙМОВІРНІ ФУНКЦІЇ

В.В. МЕДВЕДЄВ ^{1*}, В.Г. ЧЕРКАСОВ ¹, М.О. МАНУЩЕНКО 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*, miroslavam2006@ukr.net, elmicroscopy@gmail.com, tsymb777@gmail.com

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

Стаття присвячена гігантським веретеноподібним клітинам головного мозку, або гігантським веретенам – нейронам, котрі, як припускають, відіграють важливу роль у реалізації найскладніших форм психіки людини. У роботі детально оглянуто актуальні дані щодо розташування, морфологічних і морфометричних особливостей, молекулярного фенотипу цих нейронів, а також щодо величини, тангенційної, радіарної і міжвидової поширеності, онтогенетичної і вікової динаміки їх популяції. Детально висвітлено проблему означення й ідентифікації гігантських веретен як окремого виду нейронів головного мозку. Розглянуто можливі функції гігантських веретен, особливо з точки зору функції ділянок їх преферентного розташування – передньої, чи лобової частини острівця і передньої поясної кори. Також, зібрано наявні дані щодо можливої участі гігантських веретен у психічній і неврологічній патології. У другій частині статті детально розглянуто питання відкриття гігантських веретен, ролі видатних нейроморфологів – В. Беца, С. Рамон-і-Кахаль і К. фон Економо у описанні цих клітин. На основі аналізу наявних праць і свідчень сучасних дослідників, ми демонструємо, що В. Бець надав перший лаконічний опис локалізації і морфології гігантських веретен, який з точки зору сучасності можна вважати достатнім для означення цих клітин як окремої популяції веретеноподібних нейронів головного мозку.

Ключові слова: гігантські веретеноподібні клітини головного мозку, кора головного мозку, цитоархітек-

тоніка, порівняльна біологія, історія нейронауки, Володимир Бець, Сантьяго Рамон-і-Кахаль, Константин фон Економо.

Вступ

Сучасне розуміння будови і функції мозку ґрунтується на нейронній доктрині (Fodstad, 2001; Guillery, 2005; Guillery, 2007; Bock, 2013; Yuste, 2015), котра у контексті клітинної теорії (Ribatti, 2018) стала семантичним хребтом сучасної нейробіології. Згідно з цією концепцією основною морфологічною і функціональною одиницею мозку, як відомо, є нейрон (Fodstad, 2001; Guillery, 2005; Bock, 2013; Yuste, 2015). Формулюванню нейронної доктрини, без сумніву, сприяли гістологічні дослідження мозку, виконані у другій половині 19-го століття, серед яких одними із ключових були праці Володимира Беца (Betz, 1874, 1881). У них автором вперше описано ряд морфологічних феноменів мозку, наприклад, енторінальні острови, або *glomerula corticalia* (Medvediev et al, 2023) і гігантські пірамідні нейрони, відомі зараз як клітини Беца (Ramon y Cajal, 1988, с. 190; von Economo, 2009, с. 2). Одним із таких яскравих феноменів є гігантські веретеноподібні нейрони, про які йтиметься у цій статті.

Гігантські веретеноподібні нейрони, або простіше – гігантські веретена передньої поясної кори і передньої частини кори острівця, відомі віднедавна як нейрони фон Економо,

близько двох десятиліть тому повернули до себе увагу багатьох дослідників як виразна цитоархітектонічна ознака мозку *H. sapiens sapiens*. Зважаючи на роль двох зазначених ділянок кори у реалізації вищих психічних функцій, з'явилися припущення щодо участі гігантських веретен у міжособистісній комунікації і навіть у реалізації феномену свідомості. На тлі новіших даних ці припущення втратили первинну контрастність, однак функція гігантських веретен залишається однією із найзагадковіших проблем нейробіології. Не менш цікавою є історія відкриття цих клітин, у якій центральна роль належить Володимиру Бецу.

У запропонованій статті ми наводимо сучасні уявлення про цитологічні, цитоархітектонічні, порівняльно-видові і функціональні особливості гігантських веретен, а також розкриваємо історичне значення першоспостереження цих клітин Володимиром Бецом.

Розташування, частка і морфологія гігантських веретен

Традиційно двома ділянками преферентного розташування гігантських веретен вважають передню частину поясної кори (англ. anterior cingulate cortex, ACC) і так звану лобово-острівцеву кору (Butti et al, 2013) (рис. 1, рис. 2). За даними Nimchinsky et al (1995), цей вид нейронів у ACC людини трапляється виключно у шарі Vb, де вони зібрані у дрібні кластери по 2–3 клітини, частота котрих більша поблизу країв поясної звивини. Дві третини усіх гігантських веретен зосереджено у ділянці BA 24 b (тут і надалі BA — *Brodmann area*), п'ята частина — у BA 24 c, найменше — у BA 24 a, а до початку задньої поясної кори, тобто, на межі ділянок BA 24 і BA 23 клітини різко рідшають (Nimchinsky et al, 1995).

За даними Allman et al (2002), середній об'єм соми гігантського веретена ACC людини складає $\sim 21 \cdot 10^3$ мкм³, тоді як пірамідного нейрона того ж шару — у 4,6 разів менше. Evrard et al (2012) повідомляють, що середній об'єм соми гігантського веретена передньої острівцевої кори людини становить $\sim 15,5 \cdot 10^3$ мкм³.

Ядерна частина гігантського веретена V-го шару ACC людини дуже виструнчена, завдовжки 150–200 мкм і товщиною 10–21 мкм,

плавню продовжується у базальний і апікальний вирости — початкові ділянки відповідних частин дендритної системи (Banovac et al, 2019). Від соми відгалужуються численні тонкі, зі значною кількістю шипиків, горизонтальні дендрити; базальний виріст закінчується пензликоподібною (англ. brushlike) арборизацією — місцем появи численних дендритних стовбурів меншого калібру (Banovac et al, 2019). На думку Banovac et al (2019), відходження аксона у зоні пензликоподібною арборизації є найвагомішою морфологічною рисою гігантських веретен. Апікальний виріст гігантського веретена за топологічними властивостями нагадує аналогічний виріст пірамідного нейрона (Banovac et al, 2019). Крім того, апікальний і базальний дендрити гігантського веретена людини практично симетричні, схожі за розміром, способом арборизації, кількістю розгалужень і загальною довжиною дендритних стовбурів (Watson et al, 2006). У більшості спостережень апікальний дендрит клітин проходить через III-й шар кори, базальний — поширюється на 25–50 мкм перед галузінням на невидимі при імуногістохімічному забарвленні дрібні стовбури у шарі VI (Nimchinsky et al, 1995).

Середня загальна довжина дендритних стовбурів одного гігантського веретена складає $815,8 \pm 66,75$ мкм, тоді як у пірамідного нейрона того ж шару — $2044,3 \pm 157,1$ мкм (Watson et al, 2006). Згідно з іншими даними (Banovac et al, 2019), гігантські веретена V-го шару ACC людини за показником загальної довжини дендритних стовбурів можна розділити на малі і великі, зі значенням цього показника, відповідно, $\sim 1,5$ – $2,5$ мм і ~ 5 – 6 мм.

На думку Allman et al (2005), великий розмір соми гігантських веретен свідчить про значний калібр їхніх аксонів, що обумовлює швидке проведення ними збудження у віддалені ділянки мозку. З цієї ж точки зору важливо, що гігантські веретена експресують два типи для проєкційних нейронів кори фактори транскрипції (Cobos & Seeley, 2015) — FEZF2 (forebrain embryonic zinc finger-like protein 2) і CTIP2 (chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor-interacting protein 2), а аксони гігантських веретен присутні у товщі пучка поясної звивини (Nimchinsky et al, 1995).

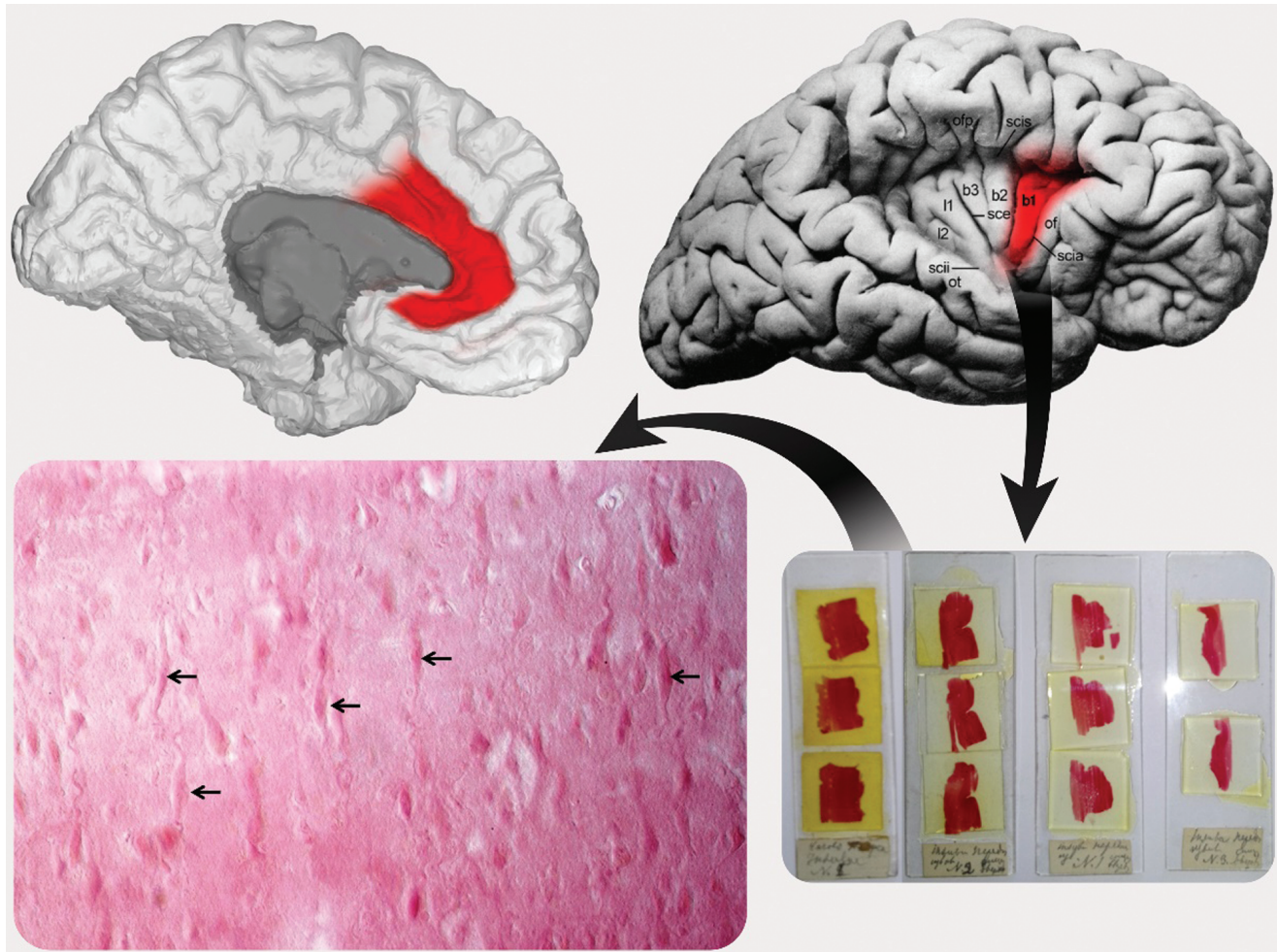


Рис. 1. Ділянки преферентного розташування гігантських веретен у корі головного мозку людини, а також відібрані препарати Беца і ймовірні гігантські веретена на одному із них (вказано стрілками). Гігантські веретена зосереджені у передній пояській корі (зображення півкулі головного мозку, розміщене ліворуч) і у передній частині кори острівця (зображення півкулі головного мозку, розміщене праворуч). Із колекції нейрогістологічних препаратів Беца відібрано чотири, які містять забарвлені карміном зрізи кори острівця. Власноручні підписи Беца на препаратах (подаємо згідно із нашою реконструкцією): на першому ліворуч — «Начало Insulae N. ...», на решті трьох — «insula передняя извил снизу вверх N 1», «insula передняя извил снизу вверх N 2», «insula передняя извил снизу вверх N 3». Звертає на себе увагу виверткова форма (англ. — corkscrew-like, нім. — korkzieherartig) багатьох веретеноподібних нейронів, описана von Economo (Butti et al, 2013) і характерна як для незрілого мозку людини (Butti et al, 2013), так і для певних видів психічної патології (Seeley et al, 2006; Butti et al, 2013). Джерела зображень медіальної (ліворуч) і латеральної (праворуч) поверхні півкулі головного мозку людини: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/eb/Caudal_Anterior_Cingulate_-_DK_ATLAS.png; https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a1/Rostral_Anterior_Cingulate_-_DK_ATLAS.png; https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/9c/Human_Insular_Anatomy.png

Evrard (2019), посилаючись на Horn et al (2017) і Saleh et al (2019), повідомляє про ретроградне забарвлення нейронів макака, які на думку автора належать до гігантських веретен, при введенні барвників у центральну сіру речовину

і у парабрахіальний ядерний комплекс. Однак, формат обох першоджерел не дозволяє оцінити достовірність цих даних. Тому спектр зв'язків гігантських веретен на даний час залишається, фактично, не з'ясованим.

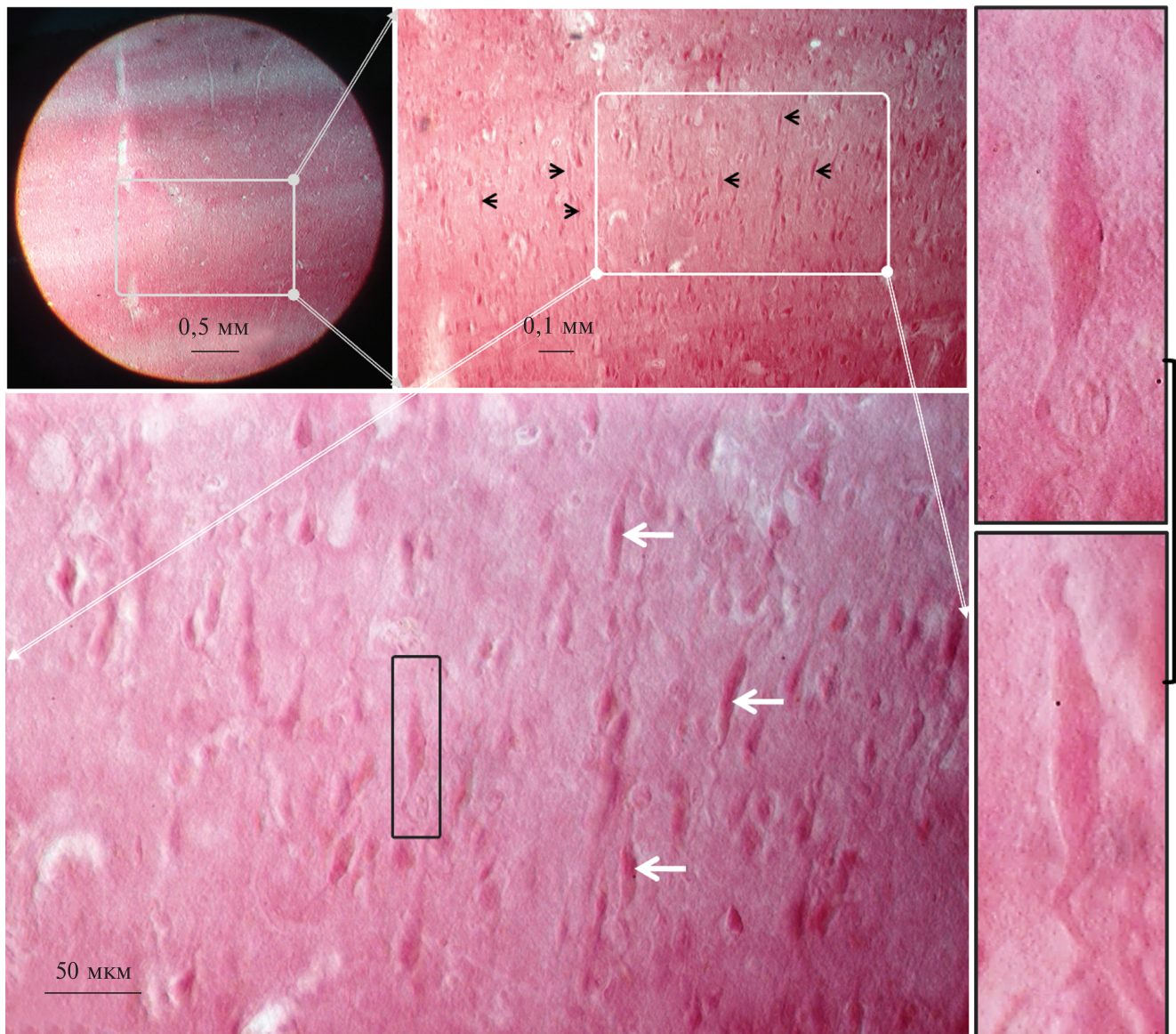


Рис. 2. Ділянка кори острівця на препараті Беца з веретеноподібними нейронами у глибокому шарі при різному збільшенні. Нейрони, що можуть відповідати гігантським веретенам, позначено чорними і білими стрілками. Зображення одного з таких нейронів, обведеного на оглядовому мікрофото прямокутною темно-сірою рамкою, подано праворуч у збільшеному вигляді при різній глибині фокусування. Препарати — з колекції Беца кафедри описової та клінічної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Методика виготовлення препаратів описана автором у спеціальній праці (Betz, 1873). Методику фотофіксації, масштабування і колористичної оптимізації зображень описано у праці Medvediev et al (2023)

Величина, онтогенетична і вікова динаміка популяції гігантських веретен

Ранні морфометричні дослідження подавали середню кількість гігантських веретен у головному мозку новонародженої людини на рівні ~28 тис., у мозку 4-річної дитини — на рівні ~180 тис., а у мозку дорослої людини —

на рівні ~190 тис. (Allman et al, 2005). У подальшому ці цифри суттєво змінилися (оглянуто Allman et al, 2011): у лобово-острівцевій ділянці обох півкуль дорослої людини нараховували уже ~150 тис. гігантських веретен, а в обох ACC — ~320 тис. На думку Butti et al (2013), загальна кількість гігантських веретен у лобо-

во-острівцевій корі і АСС однієї півкулі дорослої людини перебуває у інтервалі 80–120 тис. Отже, загалом популяція гігантських веретен у мозку дорослої людини може сягати півмільйонної. Для порівняння: лобово-острівцева кора обох півкуль зрілого головного мозку у інших гомінід містить у середньому ~10 тис. клітин з морфологією гігантських веретен, передня частина лімбічної кори — ~90 тис., загалом — ~100 тис. (Allman et al, 2010, 2011). А за іншими даними, права лобово-острівцева кора у західної рівнинної горили (*Gorilla gorilla gorilla*) містить ~9,5 тис. клітин з морфологією гігантських веретен, і у шимпанзе звичайного (*Pan troglodytes*) їх нараховують ~11 тис. (Butti et al, 2013). За даними Issa et al (2019), у АСС (слід думати, обох півкуль) шимпанзе звичайного (*Pan troglodytes*) і шимпанзе карликового (*Pan paniscus*) міститься ~23–24 тис. цих нейронів, у лобово-острівцевій корі — ~11–12 тис. Крім того, у передній острівцевій корі однієї півкулі головного мозку дорослого макака виявляють ~1,5 тис. (*Macaca fascicularis*) чи ~2 тис. (*Macaca mulatta*) нейронів з морфологією гігантських веретен (Evrard et al, 2012).

Згідно з Allman et al (2005), котрі посилаються на Weickert et al (2000), гігантські веретена у мозку людини з'являються в онтогенезі пізно. Станом на 35-й тиждень внутрішньоутробного розвитку констатують невелику їх кількість, на момент народження — лише близько 15 % від кількості у дорослих осіб, причому після 4-х років життя їх популяція залишається сталою (Allman et al, 2005). Подальші дослідження кількості клітин, котрі відносять до категорії гігантських веретен, у лобово-острівцевій ділянці кори праворуч виявили наступне: через 34 тиж. гестації відзначають появу поодиноких клітин цього виду, впродовж 38–40-го тижня гестації — ~10 тис., на момент народження — ~40–45 тис., через 4 міс. постнатального життя — ~35–40 тис., через 7 міс. — ~60–65 тис., через 8 міс. — ~320 тис., через 19 міс. — ~100 тис., через 4 роки — 135–140 тис., через 8 років постнатального життя — ~70 тис., у зрілому віці — ~80 тис. цих нейронів (Allman et al, 2010; 2011). Порівняння пре- і постнатальних показників демонструє суттєвий приріст кількості клітин з морфологією гігантських веретен навіть поза враху-

ванням асимптотичного показника 8-го місяця (Allman et al, 2011). Allman et al (2005), з посиланням на Weickert et al (2000), вважають, що постнатальний приріст цієї нейронної популяції людини здійснюється за рахунок диференціації резидентних чи поступово мігруючих із субвентрикулярної зони незрілих клітин.

Додамо, що у гомінід і людини у період новонародженості кількість нейронів, які зараховують до категорії гігантських веретен, у правій лобово-острівцевій корі на ~6 % більша, ніж у лівій; у подальшому асиметрія зростає до ~30 % (Allman et al, 2005). Деякі автори пов'язують це зі спеціалізацією правої півкулі у формуванні соціально-афективної сфери і співвідносять з виявною за допомогою МРТ перевагою об'єму сірої речовини правої лобово-острівцевої кори (Allman et al, 2005).

Кількість гігантських веретен у АСС несуттєво змінюється впродовж зрілого періоду життя осіб зі збереженими когнітивними функціями (Gefen et al, 2018). Більш того, ймовірно, за рахунок істотнішого зменшення популяцій інших нейронів кори, у осіб віком понад 80 років спостерігають значнішу питому щільність (англ. density) гігантських веретен, ніж у віковій групі 20–60-ти років (Gefen et al, 2018).

Молекулярний фенотип гігантських веретен

Нейрони з морфологією гігантських веретен експресують пептиди NMB (neuromedin B) і GRP (gastrin-releasing peptide), фактор транскрипції ATF3 (activating-transcription factor 3), елемент рецептора інтерлейкіну-4 (interleukin 4 receptor, α chain), фактор DISC1 (disrupted in schizo-phrenia 1) (Allman et al, 2010; Butti et al, 2011; Stimpson et al, 2011; Cauda et al, 2014), VMAT2 (vesicular monoamine transporter 2), субодиницю ГАМК-рецептора GABRQ (γ -aminobutyric acid receptor subunit θ) і адренорецептор α_{1A} (Dijkstra et al, 2016), VAT1L (vesicle amine transport 1 like), CHST8 (carbohydrate sulfotransferase 8), LYPD1 (lymphocyte antigen-6/plasminogen activator, urokinase receptor domain containing 1) і сульфатазу2 (Yang et al, 2019), фактори транскрипції FEZF2 і CTIP2 (Cobos & Seeley, 2015), рецептор вазопресину 1a (Allman et al,

2005, з посиланням на Insel & Young, 2001) і ще ряд генів, продукти експресії яких беруть участь у формуванні дендритів, мієлінізації аксонів і асоційовані з психічними та невротичними розладами (Yang et al, 2019). Водночас, за даними Nimchinsky et al (1995), гігантські веретена не експресують кальційзв'язувальні білки парвальбумін, кальбіндин чи кальретинін, що вказує на їхню істотну відмінність від гігантських пірамід.

Тангенційна, радіарна і міжвидова поширеність гігантських веретен

За словами Butti et al (2013), уже у праці Ngowyang (1936) описано гігантські веретена у підставці (*subiculum*) та в енторінальній корі людини (з цим, однак, не погоджуються Banovac et al, 2021). Станом на даний час, окрім ділянки ВА 24 та лобово-острівцевої кори людини, клітини з морфологією гігантських веретен виявлено також у ділянці ВА 9 (Fajardo et al, 2008), ВА 10 (González-Acosta et al, 2018) і ВА 7 (Fuentealba-Villarreal et al, 2022). Крім того, у людини й у інших гомінід такі клітини описано не лише у V-му, а й у III-му шарі АСС та острівцевої кори (Raghanti et al, 2019). У медіальній лобовополярній частині ВА 10 людини клітини з морфологією гігантських веретен — поодинокі й розсіяні, їх кількість щонайменше у 7 разів більша праворуч, причому популяція у 2,5 рази чисельніша у ділянці гребеня, ніж у ділянці стінки дрібної звивини, котра входить до складу медіальної частини ВА 10 (González-Acosta et al, 2018).

Nimchinsky et al (1999) обмежували видовий перелік носіїв клітин з ознаками гігантських веретен людиною й іншими представниками родини гомінід. Однак, на даний час нейрони зі схожою морфологією описано ще й у макака (*Macaca mulatta*, *Macaca fascicularis*; Evrard et al, 2012), у багатьох китоподібних (Hof & van der Gucht, 2007; Butti et al, 2009; Butti & Hof, 2010; Butti et al, 2014; Raghanti et al, 2019), а також у інших ссавців, включаючи ламантина (*Trichechus manatus latirostris*; Butti & Hof, 2010), моржа атлантичного (*Odobenus rosmarus rosmarus*; Butti & Hof, 2010), африканського та індійського слона (*Loxodonta africana* et *Elephas maximus*; Hakeem et al, 2009), бегемота карликового

(*Hexaprotodon liberiensis*; Butti & Hof, 2010; Butti et al, 2014), чорного носорога (*Diceros bicornis michaeli*; Butti et al, 2011), зебри бурчеллової (*Equus burchellii*; Butti & Hof, 2010), свині свійської (*Sus scrofa domesticus*; Butti et al, 2014), вівці свійської (*Ovis aries*; Raghanti et al, 2015), бика свійського (*Bos taurus*; Butti et al, 2014), коня свійського (*Equus ferus caballus*; Raghanti et al, 2015), оленя білохвостого (*Odocoileus virginianus*; Raghanti et al, 2015) і навіть у невеликого ссавця дамана капського (*Procavia capensis*; Raghanti et al, 2019). Важливо, що на відміну від людини, у інших ссавців тангенційна (Hof & van der Gucht, 2007; Butti et al, 2014; Raghanti et al, 2015, 2019) і радіарна (Raghanti et al, 2015, 2019) поширеність нейронів з морфологією гігантських веретен у корі головного мозку істотно більша.

Загалом, частка нейронів з ознаками гігантських веретен у V-му шарі кори АСС orangutan складає 0,6 %, у горили — 2,3 %, у шимпанзе — 3,8 %, у бонобо — 4,8 %, у людини — 5,6 % (Nimchinsky et al, 1999). Популяція ж цих нейронів у негомінід вимірюється кількома десятками тисяч (Butti et al, 2009; див. також Raghanti et al, 2015; Butti et al, 2013), а їх частка у китів (Hof & van der Gucht, 2007) і розмір соми у гомінід (Butti et al, 2009) позитивно корелює з розміром мозку.

Усі ці дані нібито вказують на помилковість філогенетичних інтерпретацій факту існування гігантських веретен у людини й гомінід (Butti et al, 2013). Щоправда, лише за умови, якщо усі описані у наведеному переліку спостережень нейрони є дійсно гігантськими веретенами (див. далі).

Проблема означення та ідентифікації гігантських веретен

Згадані вище дані стосовно поширеності гігантських веретен деякими авторами сприймаються критично (Banovac et al, 2019, 2021). Приміром, Banovac et al (2021) справедливо зазначають, що гігантські веретена — особлива популяція кіркових нейронів, яка, на відміну від усіх інших, ординарних веретеноподібних нейронів кори, віднесена von Economo до переліку особливих, спеціальних клітин (von Economo, 2009, с. 201, 203). На думку Banovac et al (2019, 2021), до категорії цих нейронів можна помилково зарахувати і

пірамідні нейрони, котрі зазнали так званої «веретеноподібної трансформації» чи згадані уже ординарні веретеноподібні нейрони кори. У зв'язку з цим Banovac et al (2019, 2021) наполягають, що ідентифікацію гігантських веретен слід здійснювати на основі наступних морфологічних ознак: 1) форма і 2) розмір соми, 3) особливе тангенційне та радіарне розташування у корі, 4) спосіб відходження аксона і 5) морфологія дендритного дерева. Дві останні ознаки виявні лише шляхом забарвлення нейронів за Гольджі.

На жаль, виходячи із матеріалу, наведеного Banovac et al (2019, 2021), можна констатувати, що практичне використання такої схеми утруднене. Приміром, сучасна трансляція даних von Economo (1926) стосовно ключового критерію — місця відходження аксона — неможлива через обмежену релевантність методу забарвлення, використаного цим автором (Banovac et al, 2021, с. 12). А дослідження дендритного дерева з використанням забарвлення за Гольджі виявляють гетерогенність популяції нейронів з ознаками гігантських веретен щонайменше у поясній звивині людини (Correa-Júnior et al, 2020). За словами Banovac et al (2021), суми наведених ними критеріїв верифікації не дотримуються навіть автори тих нечисленних досліджень, котрі використовують метод візуалізації веретеноподібних нейронів на основі забарвлення за Гольджі. Отже, вдосконалення методології ідентифікації гігантських веретен залишається актуальним (Banovac et al, 2021, с. 13).

На нашу думку, результати майбутніх морфологічних, молекулярно-генетичних, нейрохімічних, конектомних, електрофізіологічних і функціональних досліджень нейронів головного мозку (Bakken et al, 2021; Kalmbach et al, 2021; Rasia-Filho et al, 2021) дозволять створити нову конвенційну схему класифікації цих клітин. Чи буде у ній місце виокремленій популяції нейронів, котрі відповідатимуть наведеним Banovac et al (2021) критеріям гігантських веретен, — не відомо. Приміром, Correa-Júnior et al (2020) згадують припущення інших дослідників, згідно з якими гігантські веретена могли б бути модифікованими пірамідними нейронами чи навіть примітивно організованими клітинами Беца передньо-колін-

ної області кінцевого мозку людини. Існування певного ряду перехідних форм між класичними пірамідними і найвиструнченішими веретеноподібними нейронами припускають також Nimchinsky et al (1995) і цієї позиції приримуються Correa-Júnior et al (2020). До речі, саме «веретеноподібну трансформацію» вважав причиною появи гігантських веретен von Economo (von Economo, 1926, с. 250).

Можливі функції гігантських веретен

На даний час єдиним способом хоча б приблизного окреслення можливої функції гігантських веретен є з'ясування функцій ділянок їхнього преферентного розташування.

Відомо, що ділянка ВА 24 тісно комунікує з багатьма іншими ділянками головного мозку (Apps et al, 2016), і АСС відіграє важливу роль у реалізації вольової, емоційно-мотиваційної і когнітивної сфери (Allman et al, 2002), зокрема, у функції уваги (Wu et al, 2017), самоуваги і самоконтролю, у функції вирішення проблеми і розпізнання помилки, у реалізації мімічної соціальної комунікації (Allman et al, 2002), у функції соціального пізнання (Apps et al, 2016), у реалізації аксіологічних і моральних аспектів поведінки (Takesue et al, 2017), у контролі агресії (van Heukelum et al, 2021), у оптимізації поведінки в умовах змінного контексту (Allman et al, 2002; Monosov et al, 2020), у різноманітних аспектах поведінкового підкріплення винагородою (Umemoto et al, 2017; Hunt, 2021; Jauhar et al, 2021), у механізмах психосоціального стресу (Muscatell et al, 2022), у детекції емоційної складової естетичного сприйняття (Ishizu & Zeki, 2017), у функції оперативної пам'яті (Kobayashi et al, 2021) і у навчанні (Holroyd & Verguts, 2021), у механізмах гіпнозу і медитації (De Benedittis, 2021), а також у контролі вегетативних функцій і навіть у функції вокалізації (Allman et al, 2002).

АСС разом з островцем відіграє важливу роль у регуляції вегетативних функцій (Benarroch, 2020; Seamans & Floresco, 2022), у формуванні стану ситості (Althubeati et al, 2022), у механізмах нудоти і блювання (Wickham, 2020), у функції ноцицепції (Gamal-Eltrabily et al, 2021) і, можливо, нюхового сприйняття (Hura et al, 2022), у формуванні

мережевих корелятивів емпатії (Lockwood, 2016), в усвідомленні власної помилки (Dali et al, 2022), а також у реалізації функції морального судження, усвідомлення соціальних норм і детекції девіацій соціальної поведінки (Decety & Yoder, 2017; Sevinc et al, 2017; Zinchenko & Arsalidou, 2018).

Крім того, АСС є важливим кірковим локусом формування хронічного болю (Galhardoni et al, 2019; Xiao et al, 2021; Moon & Park, 2022) й депресивного чи тривожного розладу на його тлі (Sellmeijer et al, 2018), а також соціофобії (Elsaid et al, 2022), шизофренії (Akdeniz et al, 2016; Ochi et al, 2022), біполярного афективного розладу (Gong et al, 2021), великого депресивного розладу (Zhou et al, 2024), розладу, пов'язаного із вживанням психоактивних речовин (Zhao et al, 2020; Manza et al, 2023), відеоігрової залежності (Gao et al, 2021; Mestre-Bach & Potenza, 2023), посттравматичного стресового розладу (Kunimatsu et al, 2020; Yang et al, 2024), розладів аутистичного спектру (Sciara et al, 2020; Ong & Fan, 2023), афективних розладів на тлі патології травної системи (Matisz & Gruber, 2022), поведінкової форми лобово-скроневої деменції (Kamalian et al, 2022), синдрому не-нейрогенного гіперактивного сечового міхура (Bou Kheir et al, 2022), а також у механізмах лікувального ефекту нейромоделювання при епілепсії (Vetkas et al, 2022).

Острівець — непересічне у багатьох аспектах утворення, що відповідає лише 2 % площі кори головного мозку (Nieuwenhuys, 2012), однак володіє великою кількістю цитоархитектонічних, функціонально-топографічних та проєкційних зон (Nieuwenhuys, 2012; Ghaziri et al, 2017; Uddin et al, 2017; Evrard, 2019; Sypré et al, 2024), вираженою широтою зв'язків (Cabeen et al, 2020) і функцій (див. далі), у зв'язку із чим заслуговує статусу окремої частки головного мозку (Von Economo, 2009; Nieuwenhuys, 2012). Ця ділянка мозку бере участь у обробці і формуванні вищої психічної репрезентації інтероцептивної, смакової, нюхової, соматосенсорної, слухової, вестибулярної, зорової та больової інформації (Park & Tallon-Baudry, 2014; Uddin et al, 2017; Evrard, 2019; Fallon et al, 2020), у контролі автономних функцій (Benarroch, 2020; Nagai et al, 2022), у формуванні апетиту і стану ситості

(Althubeati et al, 2022), у механізмах нудоти і блювання (Wickham, 2020), у механізмах фізіологічного й психосоціального стресу (Muscattell et al, 2022; Qiu et al, 2022) і агресії (Cupaioli et al, 2021), у формуванні емоцій і настрою (Uddin et al, 2017; Evrard, 2019), у механізмах підкріплення винагородою (Jauhar et al, 2021; Weinstein, 2023), у формуванні емпатії та у функції соціального пізнання (Uddin et al, 2017; Fallon et al, 2020), у формуванні співчуття (Novak et al, 2022) і материнської поведінки (Gholampour et al, 2020), у функції прийняття рішення (Uddin et al, 2017; Ortiz-Teran et al, 2021) і у механізмах поведінкової гнучкості (Rogers-Carter & Christianson, 2019), у функції уваги і у з'ясуванні значущості (Uddin et al, 2017), в усвідомленні себе й інших (Allman et al, 2011; Park & Blanke, 2019), у суб'єктивізації функції сприйняття (Tallon-Baudry et al, 2018; Evrard, 2019), в усвідомленні власної помилки (Dali et al, 2022), у функції виконавчого контролю (Molnar-Szakacs & Uddin, 2022), у функції мови і у мовленні (Uddin et al, 2017; Di Stefano et al, 2021), у забезпеченні рухової пластичності (Nieuwenhuys, 2012) тощо.

При цьому, передня, тобто лобова частина кори острівця відіграє центральну роль у реалізації функції самоусвідомлення (Critchley & Seth, 2012), у інтероцептивному усвідомленні серцевої активності (Haruki & Ogawa, 2023), в усвідомленні власного фізичного болю (Garcia-Larrea & Bastuji, 2018) і у інших видах усвідомлення (Allman et al, 2011), зокрема, у формуванні відчуття розуміння смислу (Allman et al, 2011; Cauda et al, 2014), у осягненні смислу (Allman et al, 2011), а також в упізнанні власного обличчя (Allman et al, 2011) і у моральній інтуїції (Mendez, 2023).

Острівець також відіграє важливу роль у патогенезі різноманітних психічних розладів, зокрема біполярного афективного розладу (Gong et al, 2021; Zhu et al, 2022) і шизофренії (Tran The et al, 2021; Zhao et al, 2022), розладу, пов'язаного із вживанням психоактивних речовин (Gibson et al, 2022; Manza et al, 2023), у тому числі алкоголізму (Sommer et al, 2022), у патогенезі відеоігрової залежності (Gao et al, 2021; Mestre-Bach & Potenza, 2023), депресивних розладів (Zhang et al, 2022; Hu et al, 2023), дементивних розладів (Hengstschläger

et al, 2022; Kamalian et al, 2022), посттравматичного стресового розладу (Kunimatsu et al, 2020; Yang et al, 2024), соціофобії (Elsaid et al, 2022), розладів аутистичного спектру (Nomi et al, 2019; Ong & Fan, 2023), педофільії (Ponseti et al, 2018; Lett et al, 2018), а також синдрому не-нейрогенного сечового міхура (Bou Kheir et al, 2022) і синдрому подразненої товстої кишки (Nistic et al, 2022) тощо.

Конкретні ж функції гігантських веретен залишаються предметом припущень. Приміром, оскільки гігантські веретена мають ознаки проєкційних нейронів (Nimchinsky et al, 1995; Allman et al, 2005; Cobos & Seeley, 2015; Hodge et al, 2020), припускають їхню роль у забезпеченні швидкої і широкої комунікації АСС і передньої острівцевої кори з іншими ділянками мозку під час реалізації перелічених вище складних психічних функцій (Allman et al, 2011). Allman et al (2005) припускають участь гігантських веретен у формуванні соціальних зв'язків особи, а також у формуванні швидких інтуїтивних рішень на тлі складного й мінливого соціокультурного контексту. Butti et al (2011) натякають на участь цих нейронів у функції соціальної взаємодії, у формуванні мережових корелятив отримання винагороди і покарання, у регуляції травлення й імунної відповіді. На думку Hof & van der Gucht (2007), гігантські веретена можуть брати участь у реалізації функції розуміння іншого, у формуванні соціальної поведінки і у функції соціального пізнання, у механізмах інтуїції і у формуванні суджень. Cauda et al (2014) припускають участь цих нейронів у мережі з'ясування значимості й у лобовотім'яній мережі виконавчого контролю, що обумовлює їхню роль у моніторингу помилки, в оцінці несподіваних стимулів, у формуванні поведінки в ситуації невизначеності, в усталенні міжособистісних зв'язків та у функції розуміння іншого. А більша товщина АСС і питома щільність гігантських веретен у АСС осіб старшого віку, у так званих «суперейджерів» (Rogalski et al, 2013; Gefen et al, 2015) деякими авторами (Cook Maher et al, 2017) розглядається як передумова характерного для цієї популяційної групи «вищого рівня позитивних соціальних відносин».

Оскільки у пацієнтів з ураженням ростральної дорсолатеральної частини покривки

мосту, котра преферентно пов'язана з передколінною частиною АСС і передньовентральною частиною кори острівця, спостерігають коматозний стан, Fischer et al (2016) припускають участь гігантських веретен у формуванні свідомості. Це суголосно моделям свідомості, у котрих гігантським веретеном відводять центральне місце, як ключовим довгопроекційним асоціативним нейронам, залученим до функції тілесного самоусвідомлення (Manuello et al, 2016).

Якщо гігантські веретена беруть участь у взаємодії відповідних ділянок кори з мигдалеподібним комплексом, гіпоталамусом, парабрахіальним ядерним комплексом і центральною сірою речовиною, вони можуть відігравати важливу роль у налаштуванні системи автономної регуляції, у поточному коригуванні інтероцептивних передбачень і в ув'язуванні феномену психічної активації (англ. arousal) у контекст свідомості (Evrard, 2019) або у механізмах єднання емоційних станів і рухових патернів, приміром, вокалізаційного і мімічного, а також у реалізації фонаційної і мовної комунікації (Nimchinsky et al, 1999).

Важливо відмітити, що зміни популяції нейронів, котрі відносять до гігантських веретен, притаманні різноманітній психічній і неврологічній патології (Butti et al, 2013; Cauda et al, 2014; Lypez-Ojeda, Hurley, 2022), зокрема, шизофренії (Krause et al, 2017; Gaus et al, 2023), біполярному розладу (Butti et al, 2013), різним видам деменції (Blanc et al, 2016; Fathy et al, 2019; Gami-Patel et al, 2022), розладам аутистичного спектра (Uppal et al, 2014; Lypez-Ojeda, Hurley, 2022), хворобі Паркінсона (Fathy et al, 2019) й бічному аміотрофічному склерозу (Braak, Del Tredici, 2018).

Відкриття гігантських веретен

Спостереження Беца і його визнання. З огляду на усі наявні дані, можна констатувати, що перший цитоархітектонічний опис гігантських веретен було запропоновано Бецом (Betz, 1881; Betz, 1882). Зокрема, стосовно будови поясної звивини, автор зазначає, що біля свого початку, під передньою частиною кінцевої пластинки (lamina terminalis) кора цієї звивини складається фактично лиш з двох шарів — верхнього і п'ятого, причому від-

мінною особливістю п'ятого шару є те, що «клітини його розташовуються не по основі звивини, як це буває скрізь, а йдуть уздовж розрізу звивини, як клітини третього шару інших звивин. Ці веретеноподібні клітини дугоподібної звивини набагато більші за клітини п'ятого шару — удвічі, навіть іноді втричі. Ближче до коліна мозолистого тіла клітини ці ніби відсуваються вниз значно збільшеним другим шаром, густо розташованим» (Betz, 1881; Betz, 1882). У острівці автор теж описує «клітини п'ятого шару, схожі за величиною з такими ж клітинами початку gyrus cinguli» (Betz, 1881; Betz, 1882). А у вступній частині цієї ж праці (Betz, 1881; Betz, 1882) Бец серед ділянок кори, які, на його думку, володіють непересічною будовою, згадує і поясну звивину, відносячи таким чином факт наявності у ній гігантських веретен до категорії диференційних ознак цієї частини кори.

Історичний пріоритет опису Бецом гігантських веретен визнається більшістю сучасних дослідників цих нейронів (Nimchinsky et al 1995, 1999; Hof & van der Gucht, 2007; Allman et al, 2010; Pauc & Young, 2010; Seeley et al, 2012; Butti et al, 2013; Gefen et al, 2018; Banovac et al, 2019).

Назва клітин і авторство епоніма. У своїх працях Ramon y Cajal (1888) для позначення гігантських веретен використовував терміни «large fusiform cells» (с. 282, 283), «large fusiform cells» і «giant fusiform cells» (с. 347), а також «long fusiform cells» (с. 282, 347). З матеріалу ряду публікацій (Pauc & Young, 2010; Butti et al, 2013; Seeley et al, 2012) можна зробити висновки, що епонім «нейрони фон Економо» для позначення гігантських веретен уведено у вжиток Allman et al (2005). Власне, Allman et al (2010), окрім визнання непересічного вкладу von Economo у описання гігантських веретен, мотивують використання епоніму ще й прагненням уникнути плутанини з іншими значеннями терміну «веретеноподібні клітини», зокрема, як уточнюють Pauc & Young (2010), зі значенням цього терміну в онкології. Згідно з іншою думкою (Nieuwenhuys, 2012; Banovac et al, 2021), сучасна епонімічна назва гігантських веретен була вперше використана Ngowyang у праці 1932 року.

Статус спостереження Беца з точки зору сучасності. Як уже зазначалося, Banovac et al (2019, 2021) розглядають п'ять ознак гігантських веретен як одного із виду «спеціальних клітин» за von Economo. Після ознайомлення з працею Беца (Betz, 1881; Betz, 1882), не важко бачити, що ним наведено перші три із п'яти перерахованих ознак і при цьому ув'язано непересічність передньої частини поясної кори та кори острівця з присутністю у них гігантських веретен. Зокрема, Бец 1) констатував веретеноподібну форму цих нейронів, 2) звернув увагу на їхній значний розмір у межах відповідного кіркового шару, 3) вказав їхнє розташування саме у глибокому шарі і саме передньої поясної кори і острівцевої кори людини.

Знаючи це, викликає подив переконання Banovac et al (2021) у тому, що спостереження Беца стосовно гігантських веретен передньої частини поясної звивини є лише одним із багатьох відомих ранніх описів ординарних убівіторних веретеноподібних нейронів кори (Banovac et al, 2021). Адже, як уже зазначалося, Бец, окрім опису у передній поясній і у острівцевій корі неординарних за розміром нейронів веретеноподібної форми — особливої ознаки обох цих кіркових ділянок (Betz, 1881; Betz, 1882), вважав загальною ознакою кори головного мозку людини наявність у її п'ятому шарі веретеноподібних нейронів (Betz, 1881; Betz, 1882), тобто, окрім неординарних гігантських веретен визнавав існування цілком ординарних й убівіторних веретеноподібних нейронів глибоких шарів кори загалом.

Верифікаційна вага інших двох ознак гігантських веретен — способу відходження аксона і морфології дендритного дерева — як уже зазначалось вище, на наш погляд, залишається дискусійною, що обмежує їх використання у з'ясуванні значущості свідчення Беца. Тим не менш, цікаво відмітити, що за словами Banovac et al (2021), унікальну сомато-дендритну і аксональну морфологію гігантських веретен описав Ramon y Cajal (1888), так що вони називають ці нейрони як «спеціальні клітини, визначені von Economo й описані Cajal» і критикують переважну більшість сучасних тематичних праць через неврахування у них диференційних властивостей гігантських веретен,

запропонованих Ramon у Cajal. Із визначною роллю Ramon у Cajal у описанні гігантських веретен неможливо не погодитись, оскільки його опис з використанням методу Гольджі (острівцева кора одномісячної дитини) містить інформацію про форму соми, про галузіння низхідного дендритного стовбура, мабуть, відоме зараз як «пензликоподібне» (див. вище), про розповсюдження і галузіння апікального дендритного стовбура, про наявність делікатних горизонтальних дендритів, які відходять від соми і початкових відділів обох дендритних стовбурів, про відходження аксона від нижньої частини низхідного дендритного стовбура і про подальший хід аксона (Ramon у Cajal, 1988, с. 282). Цьому фрагменту передуює опис досліджуваної ділянки кори, забарвленої за Ніслем, де гігантські веретена описані як довгі веретеноподібні клітини з двома потужними полярними радіарними відростками і довгастим ядром, які інколи, як фібробласти, мають форму «малої палички» (Ramon у Cajal, 1988, с. 282). У іншій праці Ramon у Cajal (1988, с. 347, fig. 60) описує гігантські веретена у четвертому шарі шестишарової передньої (у оригіналі — нижньої) поясної кори людини, забарвленої за Ніслем. Дослідження ж поясної кори людини з використанням забарвлення за Гольджі автор, виходячи з його слів, не здійснював (Ramon у Cajal, 1988, с. 348).

Роль von Economo у дослідженні гігантських веретен. У підсумковій, на думку Seeley et al (2012), праці за темою гігантських веретен von Economo (1926) наводить опис кількох спостережень цих клітин: 1) ймовірно, у поясній і острівцевій корі зрілих осіб з використанням забарвлення тіоніном, толуїдиновим синім тощо; 2) ймовірно, у поясній і острівцевій корі зрілих осіб з використанням імпрегнації сріблом за Bielschowsky; 3) у передній поясній корі 8-річної дитини з використанням імпрегнації сріблом за Bielschowsky; 4) ймовірно, у передній поясній корі 12-річної дитини з використанням імпрегнації сріблом за Bielschowsky. Автор свідчить, що на момент виявлення ним гігантських веретен опубліковані повідомлення про їх існування були йому невідомі (von Economo, 1926). І все ж, у іншій праці (von Economo, 2009, с. 14, 137, 139) він двічі наводить перелік нейрогістологів, котрі, на

його думку, долучилися до вивчення гігантських веретен (щоправда, за виключенням Беца). При цьому і von Economo (von Economo, 1926; von Economo, 2009, с. 14), і його співавтор — Koskinas (von Economo, 2009, с. 203) демонструють усвідомлення власної першості у відкритті цих клітин, що не залишається не поміченим (Nieuwenhuys, 2012). Усе це нашо́вхує на думку про свого роду «повторне відкриття» von Economo феномену гігантських веретен.

Згідно з припущенням von Economo, специфічна форма гігантських веретен є результатом певного вікового чи філогенетичного перетворення. По-перше, на його думку, «неймовірно вузькі і нездорові пропорції» гігантських веретен у дорослих, їх «патологічний вигляд» пов'язані з «веретеноподібною трансформацією» внаслідок «розтягу» на тлі дозрівання мозку, тобто, слід думати, під час онтогенетичного збільшення його розмірів. По-друге, автор припускає вторинне філогенетичне набуття передньої частиною поясної кори функції симпатичної регуляції на тлі згасання нюхової здатності людини, з чим автор мабуть пов'язує потовщення цієї ділянки кори і появу у ній «розтягнутих», веретеноподібних нейронів. До речі, схожа гіпотеза — «механічного» генезу радіарно розтягнутої форми гігантських веретен на тлі бічного стискання кіркових ділянок їхнього розташування, свого часу заперечувалась Ramon у Cajal (Ramon у Cajal, 1988, с. 282).

Загалом, на наш погляд, ретельний опис морфології гігантських веретен із залученням кількох вікових спостережень, спроби осмислення їхнього онтогенезу і функцій передньої поясної та острівцевої кори, наявність ознак «повторного відкриття» цих клітин — усе це надає підстави вважати роль von Economo у вивченні гігантських веретен непересічною.

Позиція Ramon у Cajal стосовно спостереження Беца. У Nimchinsky et al (1995) можна знайти твердження, згідно з яким Ramon у Cajal у праці 1899-го року приписував перші спостереження гігантських веретен Бецу (Betz, 1881) і Hammarberg (1895, реквізит праці не наводимо). У збірці найвідоміших праць Ramon у Cajal (1988) та у його праці, на яку посилаються Nimchinsky et al (у її виданні 1904 р.),

у місцях, присвячених розглядуваному питанню, легко знайти кілька цитувань праці Беца (Betz, 1881), однак усі вони не містять інформації Беца стосовно гігантських веретен.

Перше місце стосується опису цитоархітектоніки скроневої кори, де Ramon y Cajal повідомляє, що згідно з Бецом, для кори трьох скроневих звивин характерний у тому числі товстий п'ятий шар веретеноподібних клітин (Ramon y Cajal, 1988, с. 252). У праці Беца у місці, присвяченому будові скроневої кори, знаходимо лише згадку про значний розмір 5-го шару (Betz, 1881; Betz, 1882), однак, про наповнення цього шару веретеноподібними клітинами можна припускати лише беручи до уваги інше місце цієї ж праці, де описано загальну пошарову будову кори головного мозку людини (Betz, 1881, № 11, с. 194; Betz, 1882, с. 166).

У другому місці, присвяченому опису будови острівцевої кори, Ramon y Cajal пише, що відповідно до праці Беца 1881 р. однією з особливих ознак острівця є «наявність у п'ятому шарі товстих мультиполярних клітин, подібних до тих, що розташовані в огорожі» (Ramon y Cajal, 1988, с. 280). Однак, у праці Беца (Betz, 1881; Betz, 1882) знаходимо іншу ін-формацію: описавши у товщі другого і третього шару другої частини 3-ї лобової звивини розташовані «купками» дрібні довгі пірамідні нейрони з дуже довгими апікальними відростками, які «ніби переплітаються між собою», а також клітини останньої частини 3-ї лобової звивини, характерні для 5-го шару кори загалом і за величиною найближчі до клітин огорожі (*claustrum*), автор зазначає, що «Те ж саме можна сказати і про острівець (*insula*), де також групуються в купки маленькі пірамідки з довгими верхівковими відростками, а також клітини п'ятого шару, схожі за величиною з такими ж клітинами початку *gyrus cinguli*». Отже, Ramon y Cajal звернув увагу на опис Бецом п'ятого шару острівця, котрий (опис) у Беца не містить згадки про «мультиполярні» клітини і про огорожу, натомість, містить відсилання до нейронів поясної звивини — і легко бачити (див. вище), що єдиними нейронами передньої частини поясної звивини, для яких Бец описує особливий розмір, є гігантські веретена. Навіть якщо вважати, що Бец

розглядає клітини 5-го шару острівця схожими до клітин того ж шару 3-ї лобової звивини і до клітин огорожі, з його праці зрозуміло, що йдеться про типові клітини п'ятого шару кори, які, як він описує для кори загалом, є веретеноподібними. І сам Ramon y Cajal, абзацом вище, посилаючись на Meunert, свідчить, що огорожа «складається з веретеноподібних клітин».

У третьому місці, присвяченому будові поясної кори, Ramon y Cajal (1988, с. 346–348), згадуючи Hammarberg першим, хто описав структуру цієї частини мозку людини, свідчить, що другий її шар містить «глобулярні» нейрони, які «Бец вважав веретеноподібними» (с. 347). Припускаємо що, таке тлумачення Ramon y Cajal ґрунтується на фрагменті праці Беца, де після опису передньої і середньої частини поясної звивини, у задній її половині, у місці прилягання до мозолистого тіла у структурі кори Бец описує появу трьох шарів, не характерних для передньої і середньої частини поясної звивини, і третій із цих шарів «складається з клітин то пірамідальних, то веретеноподібних значного калібру» (Betz, 1881; Betz, 1882).

Загалом, наведені факти свідчать про відсутність рецепції Ramon y Cajal спостереження Беца стосовно гігантських веретен.

Позиція Von Economo стосовно спостереження Беца. Як ми уже зазначали вище, зізнання von Economo у підсумковій праці, присвяченій гігантським веретенам (von Economo, 1926), переконує у «повторному відкритті» ним цих клітин. У інших працях, наполягаючи на пріоритеті власних спостережень, von Economo цитує тематичні праці інших авторів, однак обходить мовчанням доробок Беца (von Economo, 2009, с. 14, 137, 139). На наш погляд, однією з причин такої ситуації (чи позиції von Economo) може бути відсутність рефлексії Ramon y Cajal на спостереження Беца щодо гігантських веретен. До такого, поки що єдиного раціонального пояснення спонукають факти, котрі свідчать про ознайомленість von Economo з публікацією Беца 1881 р.: про це повідомляє Stephan (1975, с. 666), цитуючи місце праці von Economo та Koskinas 1925 р., де автори фактично дослівно переказують оригінальний опис Бецом острівців енторінальної

кори (англ. *entorhinal islands*, лат. *glomerula corticalia*), присутній у його праці 1881 р. Крім того, von Economo цитує цю працю Беца у місці, присвяченому історії дослідження цитоархітекτονіки кори головного мозку (von Economo, 2009, с. 1).

Висновки

Гігантські веретена — одні із найбільших нейронів головного мозку людини, причому розмір їх соми у людини — найбільший серед усіх досліджених на даний час видів. Преферентним розташуванням гігантських веретен у людини і у гомінід вважають глибокі шари передньої частини поясної кори і передньої частини острівцевої кори. Вельми схожі нейрони описано як у зазначених двох ділянках мозку у інших ссавців, так і у інших ділянках мозку людини й інших ссавців, і у інших шарах кори людини й гомінід. Популяція гігантських веретен серед усіх ссавців найбільша у мозку людини і може сягати півмільйона клітин. Гігантські веретена у мозку людини з'являються в онтогенезі пізно, величина їх популяції демонструє істотну онтогенетичну динаміку і правобічну асиметрію. Ймовірно, щонайменше у людини кількість цих нейронів, на відміну від кількості пірамідних нейронів кори, зменшується з віком помірно. Беручи до уваги актуальні уявлення щодо функції ділянок розташування гігантських веретен, підозрюють їх важливу роль у реалізації найвищих психічних функцій і у патогенезі більшості психічних розладів. Ідентифікація гігантських веретен як окремого виду нейронів головного мозку, на думку деяких авторів, вимагає залучення методу забарвлення за Гольджі і повинна враховувати щонайменше 5 критеріїв: дуже видовжену форму і велику довжину соми цих клітин, особливе тангенційне і радіарне їх розташування, спосіб відходження аксона і морфологію дендритного дерева. Оскільки наявні дані щодо молекулярного профілю і функції гігантських веретен вкрай обмежені, не відомо чи видаватиметься доцільним класифікаційне виокремлення цих клітин на тлі результатів майбутніх молекулярно-генетичних, конектомних, функціональних й інших досліджень. Беца надав перший лаконічний опис локалізації і морфо-

логії гігантських веретен, який з точки зору сучасності можна вважати достатнім для виділення цих клітин серед решти веретеноподібних нейронів головного мозку людини. Зокрема, Беца навів три із п'яти перерахованих вище морфологічних ознак цих клітин — констатував веретеноподібну форму і значний розмір їхньої соми, а також визначив їх розташування у п'ятому шарі передньої поясної і острівцевої кори людини. Не зважаючи на відсутність ознак рецепції цих спостережень у працях Ramon у Cajal та von Economo, пріоритет Беца у описанні гігантських веретен визнається більшістю сучасних дослідників. Наявність ознак «повторного відкриття» гігантських веретен, ретельний опис їх морфології, у тому числі у віковому аспекті, спроби осмислення функції ділянок преферентного розташування цих клітин — все це надає підстави вважати роль von Economo у вивченні гігантських веретен непересічною.

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 В. 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 В. 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.

GIANT FUSIFORM CELLS OF THE BRAIN:
DISCOVERY, IDENTIFICATION
AND PROBABLE FUNCTIONS

V.V. Medvediev, V.G. Cherkasov,
M.O. Marushchenko, 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, miroslavam2006@ukr.net, elmicroscopy@gmail.com, tsymb777@gmail.com

The article is devoted to giant fusiform cells of the brain, or more simply, giant spindles — neurons, which are believed to play an essential role in implementing the most complex forms of the human psyche. The paper reviews in detail the current data on the location, morphological and morphometric features, and molecular phenotype of these neurons, as well as on the size, tangential, radial, and interspecific distribution, ontogenetic, and age dynamics of their population. The problem of designation and identification of giant spindles as a separate type of brain neurons is covered in detail. The possible functions of giant spindles are considered, especially, taking into account the function of the cortical areas where these neurons are located, i.e. fronto-insular and anterior cingulate cortex. Also, the article collects available data on the possible involvement of giant spindles in mental and neurological pathology. In the second part of the article, the issue of the discovery of giant spindles, the role of prominent neuromorphologists — V. Betz, S. Ramon y Cajal, and C. von Economo — in the description of these cells were discussed in details. Based on the analysis of existing works and the data of modern researchers, we demonstrate that Volodymyr Betz provided the first concise description of the localization and morphology of giant spindles, which, from the point of view of modernity can be considered sufficient to define these cells as a separate morphological population of spindle-shaped brain neurons.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Akdeniz C, Schäfer A, Streit F, Haller L, Wüst S, Kirsch P, Tost H, Meyer-Lindenberg A (2017) Sex-Dependent Association of Perigenual Anterior Cingulate Cortex Volume and Migration Background, an Environmental Risk Factor for Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* 43(4):925–934. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw138>
- Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Goubert V, Hof PR (2011) The von Economo neurons in the fronto-insular and anterior cingulate cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1225:59–71. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06011.x>
- Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Goubert V, Hof PR (2010) The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain structure & function* 214(5–6): 495–517. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0254-0>
- Allman JM, Watson KK, Tetreault NA, Hakeem AY (2005) Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cognitive Sci* 9 (8):367–373. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.06.008>
- Allman J, Hakeem A, Watson K (2002) Two phylo-genetic specializations in the human brain. *Neurosci A Review J Bring Neurobiol Neurol Psychiatry* 8(4):335–346. <https://doi.org/10.1177/107385840200800409>
- Althubeati S, Avery A, Tench CR, Lobo DN, Salter A, Eldeghaidy S (2022) Mapping brain activity of gut-brain signaling to appetite and satiety in healthy adults: A systematic review and functional neuroimaging meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 136:104603. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104603>
- Apps MA, Rushworth MF, Chang SW (2016) The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. *Neuron* 90(4):692–707. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.018>
- Banovac I, Sedmak D, Džaja D, Jalšovec D, Jovanov Milošević N, Rašin MR, Petanjek Z (2019) Somatodendritic morphology and axon origin site specify von Economo neurons as a subclass of modified pyramidal neurons in the human anterior cingulate cortex. *J Anatomy* 235(3):651–669. <https://doi.org/10.1111/joa.13068>
- Banovac I, Sedmak D, Judaš M, Petanjek Z (2021) Von Economo Neurons — Primate-Specific or Commonplace in the Mammalian Brain? *Front Neural Circuits* 15:714611. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.714611>
- Benarroch E E (2020) Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 26(1):12–24. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000817>
- Betz VA (1882) О подробностях строения мозговой корки человека: Предварительное сообщение (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)]. In *Zapiski Knevskogo Obshestva Yestestvoispytateley* [Notes of the Kiev Society of Naturalists] (6(2):165–176). Kyiv: Printing House Ern. Perlis. [http://ukr.catalogue.nlu.org.ua/?page=2&arg2=записки киевского](http://ukr.catalogue.nlu.org.ua/?page=2&arg2=записки%20киевского)
- 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=a8ADAAAYAAJ&redir_esc=y
- Betz W (1873) Die Untersuchungsmethode des Centralnerven-Systems des Menschen. *Archiv für Mikrosko-*

- pische Anatomie (Herausgegeben von Max Schultze; Bonn, Verlag von Max Cohen & Sohn), IX:101–117. <https://www.biodiversitylibrary.org/item/47676#page/7/mode/1up>. Abridged reprint version: Betz W (1874) Die Untersuchungsmethode des Centralnerven-systems des Menschen. Centralblatt fur die medicinischen Wissenschaften 12(1):4–7. https://books.google.com.ua/books?id=a8ADAAAAAYAAJ&redir_esc=y
- Betz W (1881) Ueber die feinere Struktur der Gehirnrinde des Menschen. Centralblatt fur die medicinischen Wissenschaften 19(11):193–195; 19(12):209–213; 19(13):231–233. https://archive.org/details/bub_gb_acADAAAAAYAAJ/page/192/mode/2up
- Bakken T E, Jorstad N L, Hu Q et al (2021) Comparative cellular analysis of motor cortex in human, marmoset and mouse. *Nature* 598(7879):111–119. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03465-8>
- Blanc F, Colloby SJ, Cretin B et al (2016) Grey matter atrophy in prodromal stage of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy* 8:31. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0198-6>
- Bock O (2013) Cajal, Golgi, Nansen, Schaffer and the neuron doctrine. *Endeavour* 37(4):228–234. <https://doi.org/10.1016/j.endeavour.2013.06.006>
- Bou Kheir G, Verbakel I, Hervé F et al (2022) OAB supraspinal control network, transition with age, and effect of treatment: A systematic review. *Neurourol Urodynam* 41(6):1224–1239. <https://doi.org/10.1002/nau.24953>
- Butti C, Ewan Fordyce R, Ann Raghanti M et al (2014) The cerebral cortex of the pygmy hippopotamus, *Hexaprotodon liberiensis* (Cetartiodactyla, Hippopotamidae): MRI, cytoarchitecture, and neuronal morphology. *Anatomical Record* 297(4):670–700. <https://doi.org/10.1002/ar.22875>
- Butti C, Hof PR (2010) The insular cortex: a comparative perspective. *Brain Structure Function* 214(5–6):477–493. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0264-y>
- Butti C, Raghanti MA, Sherwood CC, Hof PR (2011) The neocortex of cetaceans: cytoarchitecture and comparison with other aquatic and terrestrial species. *Ann New York Acad Sci* 1225:47–58. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05980.x>
- Butti C, Santos M, Uppal N, Hof PR (2013) Von Economo neurons: clinical and evolutionary perspectives. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 49(1):312–326. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.10.004>
- Butti C, Sherwood CC, Hakeem AY, Allman JM, Hof PR (2009) Total number and volume of Von Economo neurons in the cerebral cortex of cetaceans. *J Comp Neurology* 515(2):243–259. <https://doi.org/10.1002/cne.22055>
- Cabeen RP, Glass L, Erwin JM, Hof PR, Toga AW, Allman JM (2020) The connections of the insular VEN area in great apes: A histologically-guided ex vivo diffusion tractography study. *Progress Neurobiol* 195:101941. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101941>
- Cauda F, Geminiani GC, Vercelli A (2014) Evolutionary appearance of von Economo's neurons in the mammalian cerebral cortex. *Frontiers Human Neurosci* 8:104. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00104>
- Cobos I, Seeley WW (2015) Human von Economo neurons express transcription factors associated with Layer V subcerebral projection neurons. *Cerebral cortex (New York, N.Y.:1991)* 25(1):213–220. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht219>
- Cook Maher A, Kielb S, Loyer E et al (2017) Psychological well-being in elderly adults with extraordinary episodic memory. *Plos One* 12(10):e0186413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186413>
- Correa-Júnior ND, Renner J, Fuentelba-Villarreal F, Hilbig A, Rasia-Filho AA (2020) Dendritic and Spine Heterogeneity of von Economo Neurons in the Human Cingulate Cortex. *Front Synaptic Neurosci* 12:25. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.00025>
- Critchley H, Seth A (2012) Will studies of macaque insula reveal the neural mechanisms of self-awareness?. *Neuron* 74(3):423–426. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.012>
- Cupaioli FA, Zucca FA, Caporale C, Lesch KP, Passamonti L, Zecca L (2021) The neurobiology of human aggressive behavior: Neuroimaging, genetic, and neurochemical aspects. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry* 106:110059. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110059>
- Dali G, Brosnan M, Tiego J et al (2022) Examining the neural correlates of error awareness in a large fMRI study. *Cerebral cortex (New York, N.Y.:1991)* 33(2):458–468. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac077>
- De Benedittis G (2021) Neural Mechanisms of Hypnosis and Meditation-Induced Analgesia: A Narrative Review. *Inter J Clin Exp Hypnosis* 69(3):363–382. <https://doi.org/10.1080/00207144.2021.1917294>
- Decety J, Yoder KJ (2017) The Emerging Social Neuroscience of Justice Motivation. *Trends Cognitive Sci* 21(1):6–14. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.10.008>
- Di Stefano V, De Angelis MV, Montemitro C (2021) Clinical presentation of strokes confined to the insula: a systematic review of literature. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 42(5):1697–1704. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05109-1>
- Dijkstra AA, Lin LC, Nana AL, Gaus SE, Seeley WW (2018) Von Economo Neurons and Fork Cells: A Neurochemical Signature Linked to Monoaminergic

- Function. Cerebral cortex (New York, N.Y.:1991) 28(1):131–144. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw358>
- Elsaid S, Rubin-Kahana DS, Kloiber S, Kennedy SH, Chavez S, Le Foll B (2022) Neurochemical Alterations in Social Anxiety Disorder (SAD): A Systematic Review of Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Studies. *Inter J Mol Sci* 23(9):4754. <https://doi.org/10.3390/ijms23094754>
- Evrard HC (2019) The Organization of the Primate Insular Cortex. *Front Neuroanat* 13:43. <https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00043>
- Evrard HC, ForroT, Logothetis NK (2012) Von Economo neurons in the anterior insula of the macaque monkey. *Neuron* 74(3):482–489. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.003>
- Fajardo C, Escobar MI, Buriticá E, Arteaga G, Umbarella J, Casanova MF, Pimienta H (2008) Von Economo neurons are present in the dorsolateral (dysgranular) prefrontal cortex of humans. *Neurosci Letters* 435(3):215–218. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.02.048>
- Fallon N, Roberts C, Stancak A (2020) Shared and distinct functional networks for empathy and pain processing: a systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *Social Cognitive Affect Neurosci* 15(7):709–723. <https://doi.org/10.1093/scan/nsaa090>
- Fathy YY, Jonker AJ, Oudejans E et al (2019) Differential insular cortex subregional vulnerability to α -synuclein pathology in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 45(3):262–277. <https://doi.org/10.1111/nan.12501>
- Fischer DB, Boes A D, Demertzi A et al (2016) A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology* 87(23):2427–2434. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003404>
- Fodstad H (2001) The neuron theory. *Stereotactic Func Neurosurg* 77(1–4):20–24. <https://doi.org/10.1159/000064596>
- Fuentealba-Villarreal FJ, Renner J, Hilbig A, Bruton OJ, Rasia-Filho AA (2022) Spindle-Shaped Neurons in the Human Posteromedial (Precuneus) Cortex. *Front Synaptic Neurosci* 13:769228. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.769228>
- Galhardoni R, Aparecida da Silva V, García-Larrea L et al (2019) Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain. *Neurology* 92(18):e2165–e2175. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007396>
- Gamal-Eltrabily M, Martínez-Lorenzana G, González-Hernández A, Condés-Lara M (2021) Cortical Modulation of Nociception. *Neurosci* 458:256–270. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.01.001>
- Gami-Patel P, Scarioni M, Bouwman FH et al (2022) The severity of behavioural symptoms in FTD is linked to the loss of GABRG-expressing VENs and pyramidal neurons. *Neuropathol Appl Neurobiol* 48(4):e12798. <https://doi.org/10.1111/nan.12798>
- Gao X, Zhang M, Yang Z et al (2021) Structural and Functional Brain Abnormalities in Internet Gaming Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comparative Meta-Analysis. *Front Psychiatry* 12:679437. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.679437>
- García-Larrea L, Bastuji H (2018) Pain and consciousness. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 87(Pt B):193–199. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.007>
- Gaus R, Popal M, Heinsen H et al (2023) Reduced cortical neuron number and neuron density in schizophrenia with focus on area 24: a post-mortem case-control study. *Europ Archiv Psychiatry Clin Neurosci* 273(6):1209–1223. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01513-6>
- Gefen T, Papastefan ST, Rezvani A et al (2018) Von Economo neurons of the anterior cingulate across the lifespan and in Alzheimer's disease. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 99:69–77. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.10.015>
- Gefen T, Peterson M, Papastefan ST et al (2015). Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. *J* 35(4):1781–1791. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2998-14.2015>
- Gibson BC, Claus ED, Sanguinetti J, Witkiewitz K, Clark VP (2022) A review of functional brain differences predicting relapse in substance use disorder: Actionable targets for new methods of noninvasive brain stimulation. *Neurosci Biobehavioral Rev* 141:104821. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104821>
- Ghaziri J, Tucholka A, Girard G et al (2017) The Corticocortical Structural Connectivity of the Human Insula. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 27(2):1216–1228. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw308>
- Gholampour F, Riem MME, van den Heuvel MI (2020) Maternal brain in the process of maternal-infant bonding: Review of the literature. *Soc Neurosci* 15(4):380–384. <https://doi.org/10.1080/17470919.2020.1764093>
- Gong J, Wang J, Chen P, Qi Z, Luo Z, Wang J, Huang L, Wang Y (2021) Large-scale network abnormality in bipolar disorder: A multimodal meta-analysis of resting-state functional and structural magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disorders* 292:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.052>
- González-Acosta CA, Escobar MI, Casanova MF, Pimienta HJ, Buriticá E (2018) Von Economo Neurons in the Human Medial Frontopolar Cortex.

- Front Neuroanatomy 12:64. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00064>
- Guillery RW (2005) Observations of synaptic structures: origins of the neuron doctrine and its current status. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 360 (1458):1281–1307. <https://doi.org/10.1098/rstb.2003.1459>
- Guillery RW (2007) Relating the neuron doctrine to the cell theory. Should contemporary knowledge change our view of the neuron doctrine? *Brain Res Rev* 55(2):411–421. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.01.005>
- Hakeem AY, Sherwood CC, Bonar CJ et al (2009) Von Economo neurons in the elephant brain. *Anatomical record (Hoboken, N.J.:2007)* 292(2):242–248. <https://doi.org/10.1002/ar.20829>
- Haruki Y, Ogawa K (2023) Cardiac and Gastric Interoceptive Awareness Have Distinct Neural Substrates. *eNeuro* 10(1), ENEURO.0157-22.2023. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0157-22.2023>
- Hengstschlger A, Sommerlad A, Huntley J (2022) What Are the Neural Correlates of Impaired Awareness of Social Cognition and Function in Dementia? A Systematic Review. *Brain Sci* 12(9):1136. <https://doi.org/10.3390/brainsci12091136>
- Hodge RD, Miller JA, Novotny M et al (2020) Transcriptional evidence that von Economo neurons are regionally specialized extratelencephalic-projecting excitatory neurons. *Nat Commun* 11(1):1172. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14952-3>
- Hof PR, Van der Gucht E (2007) Structure of the cerebral cortex of the humpback whale, *Megaptera novaeangliae* (Cetacea, Mysticeti, Balaenopteridae). *Anatomical record (Hoboken, N.J.:2007)* 290(1):1–31. <https://doi.org/10.1002/ar.20407>
- Holroyd CB, Verguts T (2021) The Best Laid Plans: Computational Principles of Anterior Cingulate Cortex. *Trends Cognitive Sci* 25(4):316–329. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.01.008>
- Horn F, Saleh T, Logothetis N, Evrard H (2017) Insular projections to the parabrachial nucleus in the macaque monkey. Poster presented at 47th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2017), Washington, DC, USA. <https://hdl.handle.net/21.11116/0000-0000-C3DF-9>
- Hu L, He H, Roberts N, Chen J, Yan G, Pu L, Song X, Luo C (2023) Insular dysfunction of interoception in major depressive disorder: from the perspective of neuroimaging. *Front Psychiatry* 14:1273439. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1273439>
- Hunt LT (2021) Frontal circuit specialisations for decision making. *Europ J Neurosci* 53(11):3654–3671. <https://doi.org/10.1111/ejn.15236>
- Hura N, Yi JS, Lin SY, Roxbury CR (2022) Magnetic Resonance Imaging as a Diagnostic and Research Tool in Patients with Olfactory Dysfunction: A Systematic Review. *Amer J Rhinol Allergy* 36(5):668–683. <https://doi.org/10.1177/19458924221096913>
- Insel TR, Young LJ (2001) The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2(2):129–136. <https://doi.org/10.1038/35053579>
- Ishizu T, Zeki S (2017) The experience of beauty derived from sorrow. *Human brain mapping* 38(8):4185–4200. <https://doi.org/10.1002/hbm.23657>
- Issa HA, Staes N, Diggs-Galligan S et al (2019) Comparison of bonobo and chimpanzee brain microstructure reveals differences in socio-emotional circuits. *Brain Struct Funct* 224(1):239–251. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1751-9>
- Jauhar S, Fornea L, Solanes A et al (2021) Brain activations associated with anticipation and delivery of monetary reward: A systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *Plos One* 16(8):e0255292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255292>
- Kamalian A, Khodadadifar T, Saberi A et al (2022) Convergent regional brain abnormalities in behavioral variant frontotemporal dementia: A neuroimaging meta-analysis of 73 studies. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)* 14(1):e12318. <https://doi.org/10.1002/dad2.12318>
- Kalmbach BE, Hodge RD, Jorstad NL et al (2021) Signature morpho-electric, transcriptomic, and dendritic properties of human layer 5 neocortical pyramidal neurons. *Neuron* 109(18):2914–2927.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.08.030>
- Kobayashi Y, Morizumi T, Nagamatsu K et al (2021) Persistent Working Memory Impairment Associated with Cerebral Infarction in the Anterior Cingulate Cortex: A Case Report and a Literature Review. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 60(21):3473–3476. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6927-20>
- Krause M, Theiss C, Вгне М (2017) Ultrastructural Alterations of Von Economo Neurons in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia. *Anatomical record (Hoboken, N.J.:2007)* 300(11):2017–2024. <https://doi.org/10.1002/ar.23635>
- Kunimatsu A, Yasaka K, Akai H, Kunimatsu N, Abe O (2020) MRI findings in posttraumatic stress disorder. *JMRI* 52(2):380–396. <https://doi.org/10.1002/jmri.26929>
- Lett TA, Mohnke S, Amelung T et al (2018). Multimodal neuroimaging measures and intelligence influence pedophile child sexual offense behavior. *Europ Neuropsychopharmacol: J Europ Colleg Neuropsychopharmacol* 28(7):818–827. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.002>
- Lockwood PL (2016) The anatomy of empathy: Vicarious experience and disorders of social cognition. *Behavioural Brain Res* 311:255–266. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.048>
- Manuello J, Vercelli U, Nani A, Costa T, Cauda F (2016) Mindfulness meditation and consciousness: An in-

- tegrative neuroscientific perspective. *Consciousness Cognit* 40:67–78. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.12.005>
- Manza P, Tomasi D, Shokri-Kojori E et al (2023) Neural circuit selective for fast but not slow dopamine increases in drug reward. *Nature Commun* 14(1):6408. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41972-6>
- Matisz CE, Gruber AJ (2022) Neuroinflammatory remodeling of the anterior cingulate cortex as a key driver of mood disorders in gastrointestinal disease and disorders. *Neurosci Biobehavioral Rev* 133:104497. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.020>
- Medvediev V, Cherkasov V, Vaslovych V, Tymbaliuk V (2023) Five discoveries of Volodymyr Betz. Part one. Betz and the islands of entorhinal cortex. *Ukr Scientific Med Youth J* 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)
- Mendez MF (2023) The Implications of Moral Neuroscience for Brain Disease: Review and Update. *Cognitive and behavioral neurology:official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology* 36(3):133–144. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000344>
- Mestre-Bach G, Potenza MN (2023) Neuroimaging correlates of internet gaming disorder: Can we achieve the promise of translating understandings of brain functioning into clinical advances?. *Canad J Add* 14(3):7–17. <https://doi.org/10.1097/cxa.0000000000000178>
- Molnar-Szakacs I, Uddin LQ (2022) Anterior insula as a gatekeeper of executive control. *Neurosci Biobehavioral Rev* 139:104736. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104736>
- Monosov IE, Haber SN, Leuthardt EC, Jezzini A (2020) Anterior Cingulate Cortex and the Control of Dynamic Behavior in Primates. *Current Biol:CB*, 30(23):R1442–R1454. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.10.009>
- Moon HC, Park YS (2022) Optogenetic Stimulation of the Anterior Cingulate Cortex Modulates the Pain Processing in Neuropathic Pain: A Review. *J Mol Neurosci* : MN 72(1):1–8. <https://doi.org/10.1007/s12031-021-01898-4>
- Muscatell KA, Merritt CC, Cohen JR, Chang L, Lindquist KA (2022) The Stressed Brain: Neural Underpinnings of Social Stress Processing in Humans. *Curr Top Behavioral Neurosci* 54:373–392. https://doi.org/10.1007/7854_2021_281
- Nagai M, Furster CY, Dote K (2022) Sex Hormone-Specific Neuroanatomy of Takotsubo Syndrome: Is the Insular Cortex a Moderator?. *Biomolecules* 12(1):110. <https://doi.org/10.3390/biom12010110>
- Nieuwenhuys R (2012) The insular cortex: a review. *Progr Brain Res* 195:123–163. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6>
- Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR (1999) A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Nat Acad Sci USA* 96(9):5268–5273. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.9.5268>
- Nimchinsky EA, Vogt BA, Morrison JH, Hof PR (1995) Spindle neurons of the human anterior cingulate cortex. *J Comparat Neurol* 355(1):27–37. <https://doi.org/10.1002/cne.903550106>
- Nisticò V, Rossi RE, D'Arrigo AM, Priori A, Gambini O, Demartini B (2022) Functional Neuroimaging in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review Highlights Common Brain Alterations With Functional Movement Disorders. *J Neurogastroenterol Motility* 28(2):185–203. <https://doi.org/10.5056/jnm21079>
- Nomi JS, Molnar-Szakacs I, Uddin LQ (2019) Insular function in autism: Update and future directions in neuroimaging and interventions. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biolog Psychiatry* 89:412–426. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.015>
- Novak L, Malinakova K, Mikoska P, van Dijk JP, Tavel P (2022) Neural correlates of compassion – An integrative systematic review. *Inter J Psychophysiol: Official J Inter Organizat Psychophysiol* 172:46–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.12.004>
- Ochi R, Plitman E, Patel R et al (2022) Investigating structural subdivisions of the anterior cingulate cortex in schizophrenia, with implications for treatment resistance and glutamatergic levels. *J Psychiatry Neurosci:JPN* 47(1):E1–E10. <https://doi.org/10.1503/jpn.210113>
- Ong LT, Fan SWD (2023) Morphological and Functional Changes of Cerebral Cortex in Autism Spectrum Disorder. *Innovat Clin Neurosci* 20(10–12):40–47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38193097/>
- Ortiz-Teran E, Diez I, Lopez-Pascual J (2021). An ALE Meta-Analysis on Investment Decision-Making. *Brain Sci* 11(3):399. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030399>
- Park HD, Blanke O (2019) Coupling Inner and Outer Body for Self-Consciousness. *Trends n Cognitive Sci* 23(5):377–388. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.02.002>
- Park HD, Tallon-Baudry C (2014) The neural subjective frame: from bodily signals to perceptual consciousness. *Philosoph Transactions Royal Soc London. Series B, Biological sciences*, 369(1641):20130208. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0208>
- Pauc R, Young A (2010) Little-known neurons of the medial wall: a literature review of pyramidal cells of the cingulate gyrus. *J Chiropractic Med* 9(3):115–120. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2010.05.001>
- Ponseti J, Bruhn D, Nolting J et al (2018) Decoding Pedophilia: Increased Anterior Insula Response to Infant Animal Pictures. *Front Human Neurosci* 11:645. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00645>
- Qiu Y, Fan Z, Zhong M et al (2022) Brain activation

- elicited by acute stress: An ALE meta-analysis. *Neurosci Biobehavioral Rev* 132:706–724. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.020>
- Raghanti MA, Spurlock LB, Treichler FR et al (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 et al (2019) A Comparison of the Cortical Structure of the Bowhead Whale (*Balaena mysticetus*), a Basal Mysticete, with Other Cetaceans. *Anatomical record (Hoboken, N.J.:2007)* 302(5):745–760. <https://doi.org/10.1002/ar.23991>
- Ramon y Cajal S (1988) 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
- Ramon y Cajal S (1904) *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados : estudios sobre el plan estructural y composiciyn histologica de los centros nerviosos adicionados de consideraciones fisiologicas fundadas en los nuevos descubrimientos*. Tomo II, Segunda Parte. Madrid:Nicolás Moya, 1211 p. <https://digibug.ugr.es/handle/10481/69715>
- Rasia-Filho AA, Guerra KTK, Vásquez CE et al (2021) The Subcortical-Allocortical-Neocortical continuum for the Emergence and Morphological Heterogeneity of Pyramidal Neurons in the Human Brain. *Front Synaptic Neurosci* 13:616607. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.616607>
- Ribatti D (2018) An historical note on the cell theory. *Experim Cell Res* 364(1):1–4. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.01.038>
- Rogalski EJ, Gefen T, Shi J, Samimi M, Bigio E, Weintraub S, Geula C, Mesulam MM (2013) Youthful memory capacity in old brains: anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. *J Cognitive Neurosci* 25(1):29–36. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00300
- Rogers-Carter MM, Christianson JP (2019) An insular view of the social decision-making network. *Neurosci Biobehavioral Rev* 103:119–132. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.06.005>
- Saleh T, Logothetis NK, Evrard H (2019) Insular projections to brainstem homeostatic centers in the macaque monkey. *Front. Neurosci. Conference Abstract: 12th National Congress of the Belgian Society for Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/conf.fnins.2017.94.00006>.
- Sciara AN, Beasley B, Crawford JD et al (2020) Neuroinflammatory Gene Expression Alterations in Anterior Cingulate Cortical White and Gray Matter of Males With Autism Spectrum Disorder. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Res* 13(6):870–884. <https://doi.org/10.1002/aur.2284>
- Seamans JK, Floresco SB (2022) Event-based control of autonomic and emotional states by the anterior cingulate cortex. *Neurosci Biobehavioral Rev* 133:104503. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.026>
- Seeley WW, Merkle FT, Gaus SE, Craig AD, Allman JM, Hof PR (2012) Distinctive neurons of the anterior cingulate and frontoinsula cortex: a historical perspective. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.:1991)* 22(2):245–250. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr005>
- Sellmeijer J, Mathis V, Hugel S et al (2018) Hyperactivity of Anterior Cingulate Cortex Areas 24a/24b Drives Chronic Pain-Induced Anxiodepressive-like Consequences. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 38(12):3102–3115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3195-17.2018>
- Sevinc G, Gurvit H, Spreng RN (2017) Salience network engagement with the detection of morally laden information. *Soc Cognitive Affective Neurosci* 12(7):1118–1127. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx035>
- Sommer WH, Canals S, Bifone A, Heilig M, Hyytiä P (2022) From a systems view to spotting a hidden island: A narrative review implicating insula function in alcoholism. *Neuropharmacology* 209:108989. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.108989>
- Stephan H (1975) *Allocortex*. Berlin: Springer-Verlag, 1000 p
- Stimpson CD, Tetreault NA, Allman JM, Jacobs B, Butti C, Hof PR, Sherwood CC (2011) Biochemical specificity of von Economo neurons in hominoids. *Amer J Human Bio: Official J Hum Biol Council* 23(1):22–28. <https://doi.org/10.1002/ajhb.21135>
- Sypre L, Sharma S, Mantini D, Nelissen K (2024) Intrinsic functional clustering of the macaque insular cortex. *Front Integrat Neurosci* 17:1272529. <https://doi.org/10.3389/fnint.2023.1272529>
- Takesue H, Miyauchi CM, Sakaiya S, Fan H, Matsuda T, Kato J (2017) Human pursuance of equality hinges on mental processes of projecting oneself into the perspectives of others and into future situations. *Scientific Reports* 7(1):5878. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05469-9>
- Tallon-Baudry C, Campana F, Park HD, Babo-Rebelo M (2018) The neural monitoring of visceral inputs, rather than attention, accounts for first-person perspective in conscious vision. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 102:139–149. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.05.019>
- Tran The J, Magistretti PJ, Ansermet F (2021) Interception Disorder and Insular Cortex Abnormalities in Schizophrenia: A New Perspective Between Psychoanalysis and Neuroscience. *Front Psychol* 12:628355. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.628355>

- Uddin LQ, Nomi JS, Hébert-Seropian B, Ghaziri J, Boucher O (2017) Structure and Function of the Human Insula. *Journal of clinical neurophysiology: official publication of the Amer Electroencephalog Soc* 34(4):300–306. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>
- Umemoto A, HajiHosseini A, Yates ME, Holroyd CB (2017) Reward-based contextual learning supported by anterior cingulate cortex. *Cognitive Affective Behavioral Neurosci* 17(3):642–651. <https://doi.org/10.3758/s13415-017-0502-3>
- Uppal N, Wicinski B, Buxbaum JD, Heinsen H, Schmitz C, Hof PR (2014) Neuropathology of the anterior midcingulate cortex in young children with autism. *J Neuropathol Experim Neurol*, 73(9), 891–902. <https://doi.org/10.1097/NEN.0000000000000108>
- van Heukelum S, Tulva K, Geers FE et al (2021) A central role for anterior cingulate cortex in the control of pathological aggression. *Curr Biol: CB* 31(11):2321–2333.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.03.062>
- Vetkas A, Germann J, Elias G et al (2022). Identifying the neural network for neuromodulation in epilepsy through connectomics and graphs. *Brain Communications* 4(3):fcac092. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac092>
- von Economo C (2009) *Cellular Structure of the Human Cerebral Cortex*. Translated and edited by L. C. Triarhou. Basel: S. Karger AG. 245 p
- von Economo C (1926) Eine neue Art Spezialzellen des Lobus cinguli und Lobus insulae. *Z Ges Neurol Psychiatr* 100:706–712. / Seeley WW, Merkle FT, Gaus SE, Craig AD, Allman JM, Hof PR (2012) Distinctive neurons of the anterior cingulate and frontoinsular cortex: a historical perspective. *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991) 22(2):245–250. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr005>
- Watson KK, Jones TK, Allman JM (2006) Dendritic architecture of the von Economo neurons. *Neuroscience* 141(3):1107–1112. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.04.084>
- Weickert CS, Webster MJ, Colvin SM et al (2000). Localization of epidermal growth factor receptors and putative neuroblasts in human subependymal zone. *J Comparat Neurol* 423(3):359–372. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000731\)423:3<359::aid-cne1>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000731)423:3<359::aid-cne1>3.0.co;2-0)
- Weinstein AM (2023) Reward, motivation and brain imaging in human healthy participants – A narrative review. *Front Behavioral Neurosci* 17:1123733. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1123733>
- Wickham RJ (2020) Revisiting the physiology of nausea and vomiting-challenging the paradigm. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 28(1):13–21. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05012-8>
- Wu D, Deng H, Xiao X, Zuo Y, Sun J, Wang Z (2017) Persistent Neuronal Activity in Anterior Cingulate Cortex Correlates with Sustained Attention in Rats Regardless of Sensory Modality. *Scientific Rep* 7: 43101. <https://doi.org/10.1038/srep43101>
- Xiao X, Ding M, Zhang YQ (2021) Role of the Anterior Cingulate Cortex in Translational Pain Research. *Neurosci Bull* 37(3):405–422. <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00615-2>
- Yang J, Huggins AA, Sun D et al (2024). Examining the association between posttraumatic stress disorder and disruptions in cortical networks identified using data-driven methods. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 49(3):609–619. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01763-5>
- Yang L, Yang Y, Yuan J, Sun Y, Dai J, Su B (2019) Transcriptomic Landscape of von Economo Neurons in Human Anterior Cingulate Cortex Revealed by Microdissected-Cell RNA Sequencing. *Cerebral cortex* (New York, N.Y.: 1991) 29(2):838–851. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy286>
- Yuste R (2015) From the neuron doctrine to neural networks. *Nature reviews. Neuroscience* 16(8):487–497. <https://doi.org/10.1038/nrn3962>
- Zhang Z, Huang P, Li S et al (2020) Anterior Cingulate Cortex in Addiction: New Insights for Neuromodulation. *Neuromodulation : J Inter Neuromodulat Soc*. <https://doi.org/10.1111/ner.13291>
- Zhao Y, Zhang Q, Shah C, Li Q, Sweeney JA, Li F, Gong Q (2022) Cortical Thickness Abnormalities at Different Stages of the Illness Course in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 79(6):560–570. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0799>
- Zhou Z, Gao Y, Bao W et al (2024) Distinctive intrinsic functional connectivity alterations of anterior cingulate cortex subdivisions in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehavioral Rev* 159:105583. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105583>
- Zhu Z, Zhao Y, Wen K et al (2022) Cortical thickness abnormalities in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affective Disorders* 300:209–218. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.080>
- Zinchenko O, Arsalidou M (2018) Brain responses to social norms: Meta-analyses of fMRI studies. *Human Brain Mapping* 39(2):955–970. <https://doi.org/10.1002/hbm.23895>

Надійшла в редакцію 30.03.2024
Після доопрацювання 18.04.2024
Прийнята до друку 18.09.2024