

in the male posterodorsal medial amygdala // Eur. J. Neurosci. 2017. Vol. 45, № 4. P. 572–580. doi: 10.1111/ejn.13460

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION AND GENOARCHITECTONICS OF THE MEDIAL AMYGDALOID NUCLEUS

A. V. Akhmadeev, Z. A. Yangurazova, L. Z. Tel'tsova, L. B. Kalimullina

The review summarizes for the first time the literature of the last decade describing cytoarchitectonics, neural organization, electron-microscopic characteristics of the neurons of the medial nucleus (ME) of the corpus amygdaloideum (CA), and the representation of neurotransmitter systems in it. The data are provided that indicate the involvement of ME in functional processes associated with instinctive behavior — feeding, aggressive-defensive

and reproductive, which are implemented with the participation of the hypothalamus. The data on the genoarchitecture of the nucleus shows that ME is formed as a derivative of subpallial (anterior peduncular region), pallial (ventral pallium) and extratelencephalic (preoptic region) progenitor domains. The multiplicity of and differences in the histogenetic domains involved in the formation of ME give evidence of complex multi-stage rearrangements that occurred in CA during the evolution of the brain.

Key words: medial nucleus of the corpus amygdaloideum, structural and functional organization of the brain, genoarchitectonics of the medial nucleus

Department of Ecology and Life Safety, Bashkir State University, 32 Zaki Validi St., Ufa 450000, Russia

© Коллектив авторов, 2019
УДК 611.82.018.8(048)

В. В. Порсева¹, В. В. Шилкин, П. М. Маслюков², А. Д. Ноздрачев³

ПРЕМОТОРНЫЕ ИНТЕРНЕЙРОНЫ СПИННОГО МОЗГА: ТОПОГРАФИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

¹ Кафедра патологической физиологии (зав. — проф. В. П. Михайлов), ² кафедра нормальной физиологии с биофизикой (зав. — проф. П. М. Маслюков), ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль; ³ кафедра общей физиологии (зав. — проф. А. Г. Марков), Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

В статье представлены результаты морфофункциональных исследований групп ассоциативных нейронов, рассматриваемых в качестве премоторных интернейронов (ПИ) спинного мозга. Освещаются вопросы их топографии, анализируется структурно-функциональное разнообразие этого типа интернейронов, ориентация отростков и их нейрохимические характеристики. Показано, что различия между ПИ обусловлены генетически. Также представлены результаты изучения в этой группе нейронов активности глутамата, ГАМК, АХЭ, ХАТ, КАБ, NOS и НАДФ-диафоразы, подкрепленные собственными исследованиями. Приводятся разноречивые сведения о модульном строении спинного мозга. Анализируемые в обзоре данные позволяют авторам постулировать существование сложного кластера премоторных интернейронов, оказывающих влияние на мотонейроны и автономные (вегетативные) нейроны в составе ядер спинного мозга.

Ключевые слова: премоторный интернейрон, спинной мозг, иммуногистохимия

Известным является морфофункциональное подразделение нейронов спинного мозга на ассоциативные, комиссуральные, некомиссуральные, а также нейроны «внутренней системы» — intrinsic system [45, 48, 62, 59, 76]. При этом часть ассоциативных нейронов (интернейронов) выделяют в популяцию премоторных интернейронов [30, 43, 47, 54], которые осуществляют непосредственные влияния на двигательные нейроны (мотонейроны) спинного мозга. Именно они являются ключевыми в нейронных сетях, формирующих двигательные модули [14, 30, 32]. Последние обеспечивают локомоторную активность и синергию мышечного сокращения [53].

Общая характеристика всех групп премоторных интернейронов (ПИ) спинного мозга (СМ), изученных на сегодняшний день, заключается в том, что они получают комплексный мультисенсорный вход от афферентных волокон различного типа и происхождения [37, 48]. Они образуют вокруг мотонейронов ацетилхолинэстеразопозитивные (АХЭ-позитивные) и холинацетилтрансферазопозитивные (ХАТ-позитивные) бутоноподобные структуры, содержащие везикулярный переносчик ацетилхолина, ВПА) [28, 33, 35, 74].

Различия между ПИ обусловлены генетическими особенностями, определяемыми по экспрессии факторов транскрипции [25, 31, 34, 36, 55]. Сопоставление функциональных

Сведения об авторах:

Порсева Валентина Вячеславовна (e-mail: vporseva@mail.ru), кафедра патологической физиологии,

Маслюков Петр Михайлович (e-mail: mpm@ysmu.ru), кафедра нормальной физиологии с биофизикой,

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Ноздрачев Александр Данилович (e-mail: a.d.nozdrachev@mail.ru), кафедра общей физиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

с морфологическими и изначальными нейрхимическими характеристиками может оказаться перспективным для идентификации топографии и морфофункциональных свойств ПИ спинного мозга в их постнатальном развитии. Выделение ПИ в особую группу представляет особый интерес при изучении модульного строения спинного мозга.

Топография премоторных интернейронов спинного мозга

Данные последних исследований позволили установить, что ПИ локализуются в основании дорсального рога (пластинки IV, V, VI), а также в пластинках VII, VIII, IX и X спинного мозга, в которых расположены, как правило, мелкие интернейроны, непосредственно участвующие в модуляции двигательной активности ипсилатеральных мотонейронов [35, 54, 74]. Различные функциональные группы мотонейронов связаны с топографически отличающимися ПИ. Мотонейроны медиально расположенных ядер, включая мотонейроны, контролируемые межреберные мышцы, получают до 68 % прямых синаптических входов от контралатеральных ПИ. 83 % интернейронов, оказывающих ингибирующее влияние на латеральные мотонейроны, расположены ипсилатерально [43]. Так, нейроны пластинки V обнаруживают связи, опосредованные дендритами, с нейронами пластинок II, III, IV, VII. Есть также данные, свидетельствующие о принадлежности части нейронов пластинки V к комиссуральным и ипсилатеральным ПИ [35, 54, 62, 74].

Медиальные части пластинок IV, V, VI, VII содержат мультиполярные ПИ, связанные не только с мотонейронами [38, 54, 62, 74], но и с автономными нейронами в составе ядер спинного мозга [75]. Именно в этой области дорсального рога локализуются ПИ, которые обеспечивают моносинаптические ипсилатеральные (52 %) и контралатеральные (3 %) связи с мотонейронами и симпатическими автономными нейронами промежуточно-латерального ядра СМ. Функционально они являются мультимодальными нейронами, на которых оканчиваются ноцицептивные волокна интернейронов верхушки дорсального рога, аксоны псевдоуниполярных нейронов чувствительных узлов спинномозговых нервов, связанных с проприоцепторами, а также корково-спинномозговые волокна [53].

К ПИ относят часть нейронов в пластинках V–VII и VIII [47]. Клетки звёздчатой формы, располагающиеся в вентромедиальной части пластинки VII и в пластинке VIII, сходны с мотонейронами, но отличаются от них большей округлостью тела и периферическим расположением ядра [54, 62, 74].

Признавая различную форму ПИ, многие исследователи указывают, что в пластинках VII, VIII, а также IX вблизи от мотонейронов расположены ПИ, имеющие округлую, веретеновидную и треугольную форму с 2–3 дендритами, ветвящимися в поперечной плоскости СМ, именуемые клетками Реншоу (КР), которые являются ингибиторными (тормозными) нейронами [28]. У грызунов они описываются как мелкие звездчатые нейроны [3, 15, 18].

Различия между премоторными интернейронами спинного мозга

Различия между ПИ обусловлены экспрессией различных комбинаций факторов транскрипции в период эмбрионального развития. Большинство ПИ происходят из эмбриональных классов вентральных интернейронов V0–V3 [25, 31, 55].

Одна группа клеток V0 класса, располагающаяся латерально от центрального канала СМ, получает вход от нейронов чувствительных узлов спинномозговых нервов. Аксоны этих чувствительных нейронов конвергируют к контралатеральным мотонейронам, активирующимся во время фиктивной локомоции. Другая группа клеток V0 класса располагается дорсально от центрального канала и образует серотонинергические и ГАМК-ергические контакты на ипсилатеральных и контралатеральных нейронах [55].

Интернейроны класса V1 первоначально локализуются в нервной трубке как гомогенная популяция ГАМК-ергических интернейронов, а в последующем дифференцируются в клетки Реншоу и V1a-ингибиторные интернейроны [25].

Субпопуляция V2a нейронов дает начало глутаматергическим ПИ, субпопуляция V2b-эмбриональных нейронов — глицинергическим и ГАМК-ергическим ПИ вентрального рога [55].

ПИ, относящиеся к V1 и V2 классам эмбриональных клеток, формируют ипсилатеральные проекционные связи, и только небольшая часть — контралатеральные, но с идентичными функциональными пулами мотонейронов [43, 62, 79].

Класс V3 эмбриональных нейронов дифференцируется в глутаматергические комиссуральные и премоторные нейроны СМ, которые после рождения локализуются в вентральном роге и глубокой области дорсального рога СМ [31].

Группы дорсальных прогениторных клеток представлены шестью различными классами dI 1–6, непосредственно формирующими серое вещество дорсального рога СМ. Нейроны dI 3 представляют собой возбуждающие интернейроны глубокой области дорсального рога и центрального промежуточного вещества СМ. Они формируют моносинаптические связи с вышележащими мотонейронами [74]. Тормозные интернейроны класса dI 6 не являются частью интернейронов классов V, но участвуют в реализации двигательной функции, являясь комиссуральными нейронами [34]. Часть dI 6 интернейронов связаны моносинаптически с мотонейронами и являются возбуждающими [36].

Структурно-функциональная характеристика премоторных интернейронов спинного мозга в зависимости от типа их нейротрансмиттерных систем

1. «Классические» нейромедиаторы

Глутамат. Глутамат — основной нейромедиатор нейронов дорсальных рогов СМ. Он выделяется всеми классами волокон афферентных нейронов, а также аксонами многих нейронов, локализованных в дорсальном роге СМ [46, 59, 64]. На нейрональной мембране одновременно могут быть представлены разные типы глутаматных рецепторов, взаимодействующих между собой, что приводит к возможности вариабельного ответа клетки на афферентные влияния [65].

Основным местом локализации глутаматергических нейронов являются пластинки I, II, III, V, на нейронах которых конвергируют волокна чувствительных нейронов, передающих как ноцицептивные, так и ноцицептивные сенсорные сигналы [46]. Они могут идентифицироваться и по наличию в нервной ткани везикулярных переносчиков глутамата (ВПГ): ВПГ2 обнаружен в интернейронах пластинки I и II, а ВПГ1 и ВПГ3 — в аксонах чувствительных нейронов в чувствительных узлах спинномозговых нервов. При этом глутаматергическими нейронами являются вертикальные

и радиальные клетки и часть островковых клеток малых размеров [59].

ГАМК, глицин. Клетки, содержащие γ -аминоасляную кислоту (ГАМК) широко представлены в сером веществе СМ и присутствуют во всех пластинках дорсального рога, в пластинке VII и в пластинке X [29]. Практически все нейроны в пластинке II и большинство — в пластинках I и III [64, 76] с одинаковым количественным распределением на всех уровнях СМ являются ГАМК-ергическими [56]. Глицин всегда присутствует только в ГАМК-ергических интернейронах дорсального рога поясничных сегментов СМ крысы [65], тогда как ГАМК-ергические нейроны иной локализации не всегда содержат глицин [76]. Показано также, что в сером веществе дорсального рога присутствуют субпопуляции интернейронов, содержащих только один вид тормозного медиатора: или только ГАМК, или только глицин [78].

К структурным типам тормозных ГАМК-ергических нейронов относят вытянутые в сагиттальной плоскости тела нейронов островковых [76] и стебельчатых клеток [29] малого размера, не превышающие 13 мкм, и нейроны среднего размера, напоминающие стебельчатый тип клеток пластинки II. ГАМК-ергические интернейроны в пластинках IV–VII не превышают 19 мкм в диаметре и распределяются равномерно. В пластинке X размеры клеток не превышают 16 мкм [29]. Некоторые авторы обнаруживают в популяциях ГАМК-ергических нейронов все структурные типы нейронов, описанные в сером веществе СМ [59].

О гетерогенности субпопуляции тормозных ГАМК-ергических нейронов свидетельствуют данные о наличии в СМ кошки и крысы интернейронов крупных размеров, обеспечивающих непрерывное спонтанное высвобождение нейропептида Y в отличие от мелких нейронов, являющихся, как правило, ГАМК-иммунонегативными [63].

Приведенные данные литературы свидетельствуют, что ГАМК-ергические и глутаматергические нейроны в СМ имеют весьма широкое распространение, и априорное признание их премоторными интернейронами вряд ли правомерно. В полной мере это относится к нейронам I и II пластинки: они связаны с аксонами чувствительных нейронов, с интернейронами основания дорсального рога. Являясь составной частью нейронных сетей, они участвуют в пресинаптическом торможении ноцицептивной и неноцицептивной импульсации, поступающей с псевдоуниполярных сенсорных нейронов [69], но не образуют прямых контактов с мотонейронами. Относительная ценность ГАМК и глутамата, как абсолютного маркера ПИ, становится очевидной, если учесть значение глутаматдекарбоксилазы (ГАД), которая является ферментом, участвующим в синтезе ГАМК, катализирует превращение глутаминовой кислоты в γ -аминоасляную кислоту и углекислый газ. Ее субстрат глутаминовая кислота является медиатором процесса возбуждения, а продукт — ГАМК — важнейшим медиатором процесса торможения в нейронах мозга. Это может означать, что один и тот же нейрон способен осуществлять как ингибирующее, так и возбуждающее воздействие на другие нейроны. Солокализация ХАТ и ГАД67 показана в нейронах пластинки X, которые расположены вентрально или вентролатерально по отношению к центральному каналу на всех уровнях СМ [45].

Ацетилхолин: ферменты ацетилхолинэстераза (АХЭ), холинацетилтрансфераза (ХАТ), везикулярный переносчик ацетилхолина (ВПА). АХЭ-позитивные интернейроны центрального промежуточного вещества СМ представлены разделительными клетками основания дорсального рога [28].

Другие популяции АХЭ-позитивных интернейронов локализованы в пластинках I–II, пластинках III–IV [33], пластинках, образующих медиальную область дорсального рога, пластинке VII [28], в сером веществе, окружающем центральный канал — пластинке X [17].

Считают, что топография АХЭ-позитивных нейронов в СМ идентична с визуализируемыми ХАТ и ВПА иммунореактивными (ИР) структурами. Однако в промежуточно-медиальном ядре только около половины ХАТ ИР интернейронов являются АХЭ-позитивными, а в пластинках I–IV выявляются преимущественно ХАТ ИР волокна [8, 28, 33].

В нейропиле вентрального рога обнаруживают АХЭ, ХАТ, ВПА, ГАМК/глицин, глутамат, а в дорсальном роге СМ аксональные терминалы, содержащие ВПА, иммунореактивны к ГАМК, но большинство ГАМК ИР аксональных бутонов не проявляют реактивности к ХАТ [28, 33, 48].

Данные литературы свидетельствуют, что не все структурные компоненты нейрона одинаковы по химической организации. Тела клеток и их отростки отличаются по активности АХЭ и ХАТ и не содержат ВПА. Бутоноподобные структуры в окружности мотонейронов отличаются по содержанию АХЭ, ХАТ, ВПА, ВПГ, ГАМК. Таким образом, холинергические ПИ локализованы в медиальной части пластинок IV–VI, в пластинках VII, VIII, IX и X. Помимо гистохимических, иммуногистохимических исследований это было определено по моносинаптическим связям интернейронов пластинок V, VI, VII и VIII с мотонейронами путем трансинаптической маркировки вируса псевдобешенства и ретроградной маркировки холерного токсина, инъецированных в мышцы задней конечности крысы и мыши [54, 62, 74].

2. Оксид азота — газ, низкомолекулярный липидорастворимый и водорастворимый нейромедиатор

NO-синтаза, НАДФ-диафороза. В гистохимических исследованиях экспрессию NO, как правило, определяют по активности НАДФ-диафоразы (НАДФ-д), кофермента NO-синтазы (NOS), или иммуногистохимическим методом определения экспрессии NOS.

Ряд авторов указывают, что гистохимический метод определения НАДФ-д является маркером конститутивных нейрональной (nNOS или NOS1) и эндотелиальной (eNOS или NOS3) NOS, которые вырабатывают сравнительно низкие концентрации NO [21]. Другие считают, что НАДФ-д связана с индуцибельной изоформой NOS (iNOS или NOS2), которая синтезирует высокие концентрации NO и образуется при повреждении, т.е. может служить показателем как патологии нервной клетки [9], так и адаптационного процесса [44].

Диафороза-позитивные нейроны у крысы представлены разнородными группами клеток и обнаруживаются независимо от уровня СМ в пластинках I–IV и медиальной области дорсального рога, центральном промежуточном веществе, в окружности центрального канала (пластинка X), в области автономных ядер [16]. В дорсальном роге сгруппированы округлые мелкие клетки; средние овальные, звездчатые и треугольные — в пластинке X; веретенообразные — в области автономных ядер. НАДФН-диафороза-содержащими нейронами являются симпатические нейроны СМ различных млекопитающих [40, 41, 57] и человека [39].

В пластинке X СМ у собаки выделяют две субпопуляции клеток с активностью НАДФН-диафоразы: субэпендимальную, представленную продольно ориентированными биполярными нейронами малых размеров, и периферическую, образованную крупными, интенсивно окрашенными нейронами полигональной формы [58]. У крысы диафороза-

позитивные нейроны пластинки X выявляются в окружности центрального канала. При этом в дорсальной серой спайке, особенно в грудных и ростральных поясничных сегментах, клетки с активностью НАДФН-д образуют скопления, а в вентральной спайке единичные интернейроны располагаются преимущественно субэпендимально [17]. Окрашенные отростки НАДФ-д-позитивных интернейронов дорсальной спайки распространяются в сером веществе пластинки VII и дорсальном роге в пластинках IV, V, а в области вентральной спайки не выходят за пределы пластинки X [16].

Собственные наблюдения авторов обзора показывают, что в редких нейронах пластинки X СМ крысы, располагающихся как в окружности центрального канала, так и субэпендимально, выявляется NO-синтаза. Гранулы NOS выявляются как в отростках нейронов, так и в клетках эпендимы. Локализация НАДФ-диафоразы и NO-синтазы в нейронах пластинки X не всегда совпадает, редкой является и локализация NOS и ХАТ в телах и отростках интернейронов пластинки X [7, 17].

В стволе головного мозга нейроны, содержащие как NOS, так и НАДФ-диафоруазу, распределяются неравномерно, но присутствуют во всех функционально различных ядрах [21]. На уровне спинного мозга отсутствуют в сером веществе вентрального рога СМ [7, 20]. Существенно, что топографические области выявления NOS и диафоразы в сером веществе дорсального рога, центрального промежуточного вещества, в окружности центрального канала СМ грызунов совпадают, но число диафораз-содержащих клеток в этих областях популяции преобладает, что свидетельствует об отсутствии полной идентичности клеток, содержащих НАДФ-диафоруазу и NO-синтазу. Кроме того, форма нейронов, выявляемых гистохимическим методом определения диафоразы, не совпадает с формой нейронов, выявляемых иммуногистохимическим методом определения NOS [7, 20, 21]. Показана также иммунонегативность отростков нейронов, содержащих NOS, заключающаяся в ограниченности их выявления [21].

Доказательством этому служат разнонаправленные изменения нейронов, содержащих диафоруазу и NO-синтазу в условиях микрогравитации [20]. У мышей, перенесших космический полет, NOS выявляется в интернейронах всех пластинок СМ, но экспрессия интернейронами НАДФ-диафоразы отсутствует, что, возможно, обусловлено влиянием микрогравитации на митохондриальный окислительный метаболизм.

Не менее существенным является и то, что ламинарные области выявления NOS и кальций-связывающего белка кальбиндина (КАБ) массой 28 килодальтон в сером веществе СМ также совпадают. Нейромодуляторную функцию кальций-связывающих белков ассоциируют с их распределением в нейронах СМ, содержащих NOS и связывают с нейротропными свойствами данных белков. Нейротропное действие как NOS, так и КАБ, заключается в уменьшении внутриклеточной концентрации кальция [24], а одним из путей активации нейрональной NOS в СМ является выброс терминалями аксонов чувствительных псевдоуниполярных нейронов вещества Р в результате стимуляции ноцицепторов [40].

3. Кальций-связывающие белки

Кальбиндин 28 килодальтон. Кальбиндин является внутриклеточным кальций-связывающим белком, присутствует в различных типах клеток как в центральной [9, 50], так и в периферической части нервной системы [11, 27].

Нейроны, содержащие кальбиндин, локализованы в определенных областях серого вещества СМ: у крысы — в пластинках I, II, III, IV, окружности центрального канала, вентральном роге медиально от латеральной группы мотонейронов [27]. Нейроны с КАБ рассеяны на всем протяжении серого вещества у мыши [18, 20, 51], крысы [16, 58], кошки [26, 61], кролика [52], человека [70], располагаются во всех пластинках дорсального рога, симпатических нейронах СМ, промежуточной зоне, пластинке X, вентральном роге.

Распределение КАБ связывают с размерными характеристиками нейронов СМ. У кошки КАБ выявляют в малых нейронах пластинок I, II, III и X, малых и средних нейронах пластинок III–VI, средних и крупных нейронах пластинок VI–VIII [26, 61], у грызунов — в крупных интернейронах дорсального рога (пластинки IV–V), промежуточной зоны (пластинка VII) и вентрального рога (пластинка VIII) [15, 18, 20].

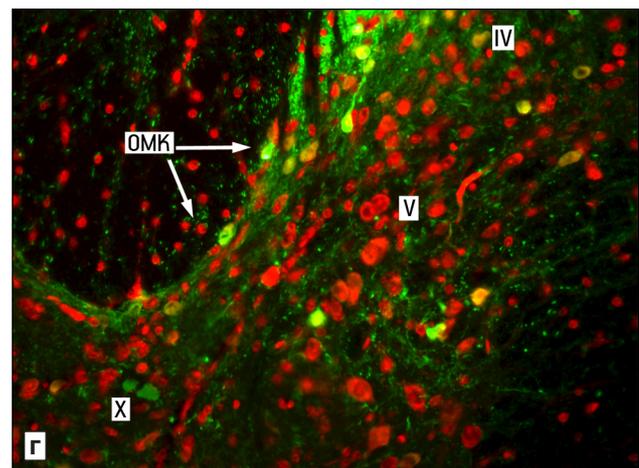
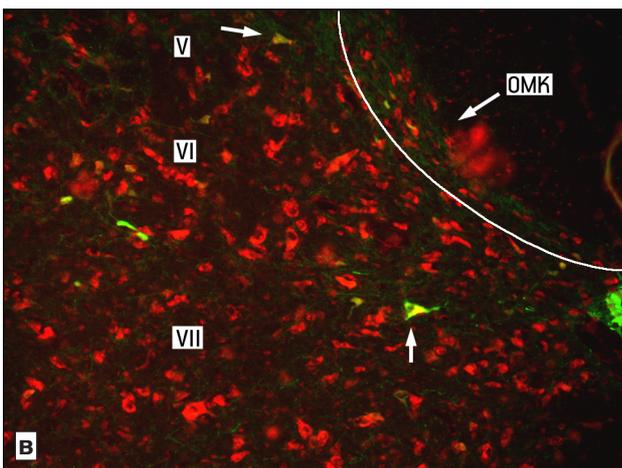
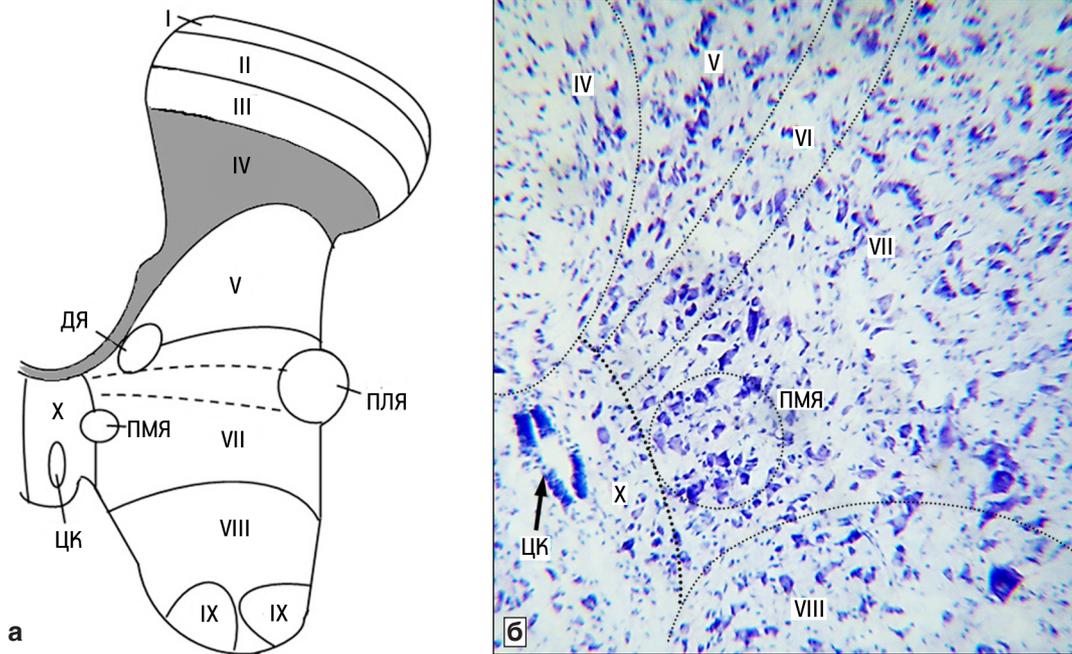
В области медиального края (ОМК) дорсального рога КАБ-содержащие интернейроны имеют длинные отростки, распространяющиеся в дорсомедиальном направлении, и по морфометрическим характеристикам отличаются от интернейронов других частей этих пластинок. Об участии интернейронов ОМК дорсального рога СМ в локомоторной активности свидетельствует отсутствие экспрессии кальбиндина в данной субпопуляции интернейронов, как и в интернейронах пластинки VIII, и в клетках Реншоу в грудных сегментах СМ после пребывания мышей в условиях космического полета в течение 30 сут [19, 67]. В то же время, нейроны ОМК дорсального рога, экспрессирующие нейрональные кальций-связывающие белки (NECAB 1/2), участвуют в формировании дорсальной комиссуральной области СМ, нейроны которой соединяют правый и левый дорсальные рога [79]. Эта область включает гистологически доказанное продолжение пластинки IV между дорсальной спайкой и белым веществом дорсального канатика (рисунк, а; область выделена серым цветом).

Участие пластинки IV в формировании пластинки X [17] документируется при окраске тионином (см. рисунок, б) и результатами иммуно- и гистохимических исследований (см. рисунок, в, г).

Экспрессию кальбиндина проявляют и премоторные интернейроны спинномозгового поля X, локализованные также в дорсальной спайке, но располагающиеся у крысы вентральнее предыдущей группы клеток, которые являются холинергическими соматическими и вегетативными премоторными нейронами [74] в отличие от разделительных клеток пластинки VII, выделенных топографически [28].

В вентральном роге СМ ИР к КАБ проявляют клетки Реншоу (КР) — тормозные вставочные нейроны [15, 18, 26]. По результатам физиологических исследований [22, 51] КР представляют особую группу интернейронов, расположенных в вентромедиальной области вентрального рога СМ. Они содержат Ca^{2+} -связывающий белок кальбиндин [15, 18, 26], являющийся их «потенциальным» маркером [25]. Кальбиндин выполняет роль буфера для связывания избытка Ca^{2+} [72], образующегося при усилении тормозного влияния клеток на мотонейроны [42].

У мышей в L_{IV} и L_V -сегментах СМ КР составляют всего 2–3% от всех вентральных интернейронов, а соотношение их с мотонейронами составляет 1:5 [25]. Это соотношение зависит от сегментарного уровня СМ: в верхних грудных сегментах СМ мыши соотношение КР/мотонейроны составляет 1:16, а в поясничных — 1:7–9 [18].



Топография серого вещества спинного мозга у грызунов. Римскими цифрами обозначены пластинки.

ДЯ — дорсальное ядро, ПМЯ — промежуточно-медиальное ядро, ПЛЯ — промежуточно-латеральное ядро, ЦК — центральный канал, ОМК — область медиального края дорсального рога.

а — расположение ядер и пластинок на уровне T_{II} у крысы Wistar по С. Molander и соавт. (1989), G. Paxinos (2004) с изменением; б — расположение ядер и пластинок на уровне L_{IV} у крысы Wistar, окраска тионином; в — КАБ-содержащие интернейроны, сегмент L_{IV} СМ крысы Wistar; г — КАБ-содержащие интернейроны, сегмент T_{III} СМ у мыши C57/BL6. Ув.: б, в — об. 10, ок. 10; г — об. 20, ок. 10

Особый интерес представляет мало изученная группа Ia-ингибиторных нейронов, которые, являясь премоторными, дифференцируются из вентрального класса V1 интернейронов, общего и для КР. Однако в постнатальном развитии крысы КР экспрессируют ГАМК и глицин [60], а Ia-ингибиторные интернейроны только один вид трансммитера, которым является глицин [77].

У мышей неонатального периода при ретроградном мечении вирус-конъюгированным флюоресцентным маркером Ia-ингибиторные ПИ выявлены в пластинке VII в области дорсальной части вентрального рога поясничных сегментов СМ. Эти клетки мультиполярной формы имеют крупные размеры (20–30 мкм в диаметре и площадью на срезе до 500–700 мкм²) и содержат парвальбумин [50]. У взрослых крыс топографически аналогичная субпопуляция крупных

интернейронов, но содержащих кальбиндин [15], локализуется в дорсальных отделах вентрального рога в пластинке VII в поясничных сегментах и в пластинке VIII в грудных сегментах СМ. Приведенные данные подтверждают мнение других авторов, относящих подобные нейроны к крупным мультиполярным интернейронам, выполняющим премоторную функцию [68].

КАБ-содержащие интернейроны в большинстве относятся к возбуждающим [26, 79], содержащие NOS и другой кальций-связывающий белок парвальбумин — к тормозным нейронам, содержащим ГАМК/глицин [63, 66, 79].

Премоторный модуль спинного мозга

Еще в XX в. было сформулировано представление [6] о том, что группировки нейронов следует рассматривать как

«элементарные нейронные ансамбли», свойственные всем уровням центральной нервной системы, которые обеспечивают пластичность мозга и являются зависимыми от функциональных характеристик нейронов [1]. Группы нейронов «вероятностных» нейронных ансамблей разнообразны по структурно-функциональной характеристике, что обеспечивает мозаичность нейрональной активности в силу динамичности и избыточности нейрональных связей [6].

В последние годы «локальная нервная сеть» любой структуры ЦНС обозначается, особенно в морфологической литературе, как модуль [4, 73], но до настоящего времени нет общепринятой точки зрения на структурную организацию модулей серого вещества СМ.

Модули серого вещества СМ сравнивают с модулями коры полушарий большого мозга, опираясь на объединение в пучки дендритов мотонейронов и вставочных клеток ипси- и контралатеральной стороны СМ [2]. С. Н. Оленев [13] в каждой пластинке серого вещества СМ выделял продольно ориентированные столбики модулей, имеющие вид «монетных дисков», в нейропиле которых ветвятся дендриты различных клеток и приходящие волокна. П. Г. Пивченко [14] выделял модульный «концентрированный» тип нейронной организации для мотонейронов, симпатических и парасимпатических нейронов в составе ядер СМ, а также нейронов дорсального грудного ядра СМ, которые имеют постоянное топографически обозначенное расположение в сером веществе и являются морфологически и функционально однотипными нейронами, обеспечивающими выполнение четко локализованных функций. М. М. Одинак и соавт. [12] указывают на специфичность модуля СМ и связывают особенности его строения с моносинаптическими контактами чувствительных нейронов только в пластинках I–III серого вещества, не выделяя участия в модуле нейронов других пластинок СМ, тем самым определяя «модуль первичного рефлекторного анализа».

Существует гипотеза [5] о функциональном «макромодуле» СМ, которая предполагает интеграцию двух функциональных «микромодулей» в одном, объединяющем информацию от кожи и проприоцепторов (пластины I–IV) с информацией от внутренних органов (пластина V, VI). Для структур ЦНС, организованных по ядерному принципу, в частности для СМ, показана «мини-колончатая» упорядоченность нейронных объединений, которая может служить структурной основой функционально пластичных модулей [10]. Такие модули объединяют нейроны со сходными морфологическими и функционально-метаболическими характеристиками. Наличие локальных клеточных групп в виде кластеров является характерным для СМ [73]. На основании линейных параметров клеток и плотности их распределения в модули объединяют функциональные группы мотонейронов СМ [23].

В данный момент нет общепринятого мнения о модульной организации серого вещества СМ. Однако накоплены доказательства того, что двигательные центры СМ участвуют в некоторых аспектах регуляции движений, тождественных функциям, обычно приписываемым «высшим» областям мозга [30]. Некоторые авторы активно используют термин «модуль» применительно к моторным центрам СМ, что означает функциональное устройство, которое генерирует специфический двигательный ответ на специфический паттерн активации мышцы [30, 71].

В течение долгого времени предполагалось, что нейронная сеть СМ, называемая генератором локомоторного цикла, организована по типу сгибательного рефлекса. Продолжающиеся

исследования показали, что она имеет модульную организацию, где каждый модуль контролирует небольшое число синергетических мышц, получающих мультирецептивный вход от участка кожи (так называемый «соматосенсорный импринтинг») [71]. Активация тормозных интернейронов СМ ниже уровня VIII–IX грудных сегментов смогла полностью подавить все ипсилатеральные движения задних конечностей, но не привела к изменению сенсорной импульсации от них по направлению к коре большого мозга [32]. Предполагается, что ингибиторные интернейроны СМ пространственно организованы в местные функциональные «модульные схемы», аналогичные тем, которые определяются для мотонейронов или интернейронов, активированных агонистом NMDA-рецепторов [30]. Нередко подчеркивается и общая черта всех групп ПИ: поскольку большинство влияний на мотонейроны СМ приходит от внутренних ПИ СМ, то они и являются основными в нейронных сетях, обеспечивающих локомоторную активность [53]. Иммуногистохимические исследования свидетельствуют о сродстве премоторных и моторных нейронов. Не случайно крупные интернейроны, как и часть мотонейронов, экспрессируют кальбиндин [18]. Об этом же свидетельствует наличие в премоторных и моторных нейронах ХАТ и белка нейрофиламентов 200 килодальтон (НФ) [19]. У крысы НФ определяются в крупных интернейронах пластинок IV–VII, VIII и X. До 25 % нейронов пластинок V и VII краниальных грудных сегментов СМ мыши проявляют иммунореактивность к НФ и ХАТ [15, 20].

Таким образом, обширный фактический материал позволяет осуществить интеграцию морфофункциональных данных и продемонстрировать различные популяции премоторных интернейронов, формирующих местные пространственные (топографические) межнейрональные объединения с общей функцией, что может послужить основой для выделения такой структурно-функциональной единицы СМ, как его премоторный модуль.

Заключение

В настоящее время физиологические, морфологические, гистохимические и иммуногистохимические исследования позволяют отнести к премоторным нейронам СМ субпопуляцию мелких и крупных интернейронов. По структурно-функциональной характеристике и топографии к премоторным интернейронам следует отнести КАБ-содержащие и НАДФ-диафороаза-содержащие интернейроны медиальной области дорсального рога, возбуждающие и ингибиторные интернейроны пластинок IV–VII, ингибиторные интернейроны пластинки VIII, интернейроны поля X, экспрессирующие ХАТ, НФ, КАБ и NOS. К популяции ПИ принадлежат: ХАТ- и КАБ-иммунореактивные разделительные интернейроны пластинок VII и X, экспрессирующие ГАМК и глицин; ингибиторные мелкие КР вентрального рога, содержащие КАБ и экспрессирующие только глицин; крупные ингибиторные Ia интернейроны дорсальной части вентрального рога, содержащие парвальбумин и, возможно, кальбиндин.

Такое разнообразие ПИ объясняет многообразие биологически активных веществ в синаптических бутонах, окружающих мотонейроны и обуславливающих известную мозаику влияния ПИ на мотонейроны. Количественное представительство ПИ в пластинках серого вещества СМ описано недостаточно, что очевидно, связано с трудностями подсчета премоторных нейронов, выявленных разными методами и неопределенностью солокализации маркеров в одной клет-

ке. Как показывают экспериментальные исследования, количество меченых нейронов и их размеры могут широко варьировать как в сторону уменьшения, так и увеличения. Таким образом, ПИ могут менять свой «химический профиль», приспособляясь к конкретным условиям функционирования. Это, очевидно, и определяет структурно-функциональную изменчивость их различных субпопуляций.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 17-04-00349-а.

ЛИТЕРАТУРА

- Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968. 546 с. [Anokhin P. K. Biology and neurophysiology of the conditioned reflex. M.: Meditsina, 1968. 546 p. In Russ.]
- Бабминдра В. П., Брагина Т. А. Структурные основы межнейронной интеграции. Л.: Наука, 1982. 164 с. [Babmindra V. P., Bragina T. A. Structural bases of interneuronal integration. L.: Nauka, 1982. 164 p. In Russ.]
- Гилерович Е. Г., Мохонкина Т. Р., Федорова Е. А., Шишко Т. Т., Павлова Н. В., Герасименко Ю. П., Отеллин В. А. Морфофункциональная характеристика поясничного утолщения спинного мозга крысы // Морфология. 2007. Т. 132, вып. 5. С. 33–37 [Gilerovich E. G., Moshonkina T. R., Fedorova E. A., Shishko T. T., Pavlova N. V., Gerasimenko Yu. P., Otellin V. A. Morpho-functional characteristic of rat lumbar spinal cord enlargement // Morfologiya. 2007. Vol. 132, № 5. P. 33–37. In Russ.]
- Калиниченко С. Г., Матвеева Н. Ю. Самоорганизация нейронных систем и модульная архитектура головного мозга // Тихоокеанский мед. журнал. 2010. № 4. С. 8–11 [Kalinichenko S. G., Matveeva N. Yu. Self-organisation in neuronal systems and modular architectonics in brain // Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. 2010. № 4. P. 8–11. In Russ.]
- Карп В. П., Родштат И. В., Чернавский Д. С. Нейрохимия спинальной регуляции и нейрокомпьютинг // Вестник новых медицинских технологий. 1996. Т. 3, № 4. С. 67–74 [Karp V. P., Rodshtat I. V., Chernavskii D. S. Neurochemistry of spinal regulation and neurocomputing // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. 1996. Vol. 3, № 4. P. 67–74. In Russ.]
- Коган А. Б. Функциональная организация нейронных механизмов мозга. Л.: Медицина, 1979. 224 с. [Kogan A. B. Functional organization of neural mechanisms of the brain. L.: Meditsina, 1979. 224 p. In Russ.]
- Колос Е. А., Коржевский Д. Э. Распределение холинергических и нитроксидаергических нейронов в спинном мозгу у новорожденных и взрослых крыс // Морфология. 2015. Т. 147, вып. 2. С. 32–37 [Kolos E. A., Korzhevskii D. E. The distribution of cholinergic and nitroxidergic neurons in the spinal cord of newborn and adult rats // Morfologiya. 2015. Vol. 147, № 2. P. 32–37. In Russ.]
- Колос Е. А., Коржевский Д. Э. Неоднородность реакции на холинацетилтрансферазу в холинергических нейронах // Нейрохимия. 2016. Т. 33, № 1. С. 56–62 [Kolos E. A., Korzhevskiy D. E. Heterogeneous choline acetyltransferase staining in cholinergic neurons // Neurokhimiya. 2016. Vol. 33, № 1. P. 56–62. In Russ.]
- Коржевский Д. Э., Григорьев И. П., Сухорукова Е. Г., Гусельникова В. В. Иммуногистохимическая характеристика нейронов черного вещества головного мозга человека // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 4. С. 50–55 [Korzhevskii D. E., Grigor'ev I. P., Sukhorukova E. G., Gusel'nikova V. V. Immunohistochemical characteristics of the substantia nigra neurons of the human // Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2017. Vol. 117, № 4. P. 50–55. In Russ.]
- Краснощечкова Е. И. Модульная организация нервных центров. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2007. 130 с. [Krasnoshchekova E. I. Modular organization of the nervous centres. SPb.: Sankt-Peterburgskii gosudarstvennyi universitet, 2007. 130 p. In Russ.]
- Маслюков П. М., Коробкин А. А., Коновалов В. В., Порсева В. В., Емануйлов А. И. Возрастное развитие кальбиндин-иммунопозитивных нейронов симпатических узлов крысы // Морфология. 2012. Т. 141, вып. 1. С. 77–80 [Masliukov P. M., Korobkin A. A., Konovalov V. V., Porseva V. V., Emanuilov A. I. Age-related development of calbindin-immunopositive neurons of rat sympathetic ganglia // Morfologiya. 2012. Vol. 141, № 1. P. 77–80. In Russ.]
- Одинак М. М., Живолупов С. А., Самарцев И. Н. Болевые синдромы в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. № 9. С. 80–89 [Odinak M. M., Zhivolupov S. A., Samartsev I. N. Pain syndromes in neurological practice // Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova. 2009. № 9. P. 80–89. In Russ.]
- Оленев С. Н. Конструкция мозга. Л.: Медицина, 1987. 208 с. [Olenev S. N. The design of the brain. L.: Meditsina, 1987. 208 p. In Russ.]
- Пивченко П. Г. Структурная организация серого вещества спинного мозга человека и млекопитающих: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харьков, 1993. 37 с. [Pivchenko P. G. Structural organization of gray matter of human and mammalian spinal cord: Avtoref. Diss. Dr. med. sci. Khar'kov, 1993. 37 p. In Russ.]
- Порсева В. В. Кальбиндин иммунореактивные интернейроны промежуточной области и вентрального рога серого вещества спинного мозга белой крысы // Морфология. 2014. Т. 146, вып. 6. С. 21–26 [Porseva V. V. Calbindin-immunoreactive interneurons of the spinal cord gray matter intermediate zone and ventral horns in albino rat // Morfologiya. 2014. Vol. 146, № 6. P. 21–26. In Russ.]
- Порсева В. В., Шилкин В. В. NADPH-диафоразо-позитивные структуры спинного мозга и спинномозговых узлов // Морфология. 2010. Т. 137, вып. 2. С. 13–17 [Porseva V. V., Shilkin V. V. NADPH-diaphorase-positive structures of the spinal cord and spinal ganglia // Morfologiya. 2010. Vol. 137, № 2. P. 13–17. In Russ.]
- Порсева В. В., Шилкин В. В. Нейроны пластинки X спинного мозга // Тихоокеанский мед. журнал. 2016. № 4. С. 5–10 [Porseva V. V., Shilkin V. V. Neurons of spinal lamella X // Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal. 2016. № 4. P. 5–10. In Russ.] doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2016.4.5-10
- Порсева В. В., Шилкин В. В., Стрелков А. А., Маслюков П. М. Кальбиндин-содержащие нейроны вентрального рога спинного мозга мышей // Морфология. 2014. Т. 146, вып. 4. С. 21–25 [Porseva V. V., Shilkin V. V., Strelkov A. A., Maslyukov P. M. Calbindin-containing neurons of the ventral horn of murine spinal cord gray matter // Morfologiya. 2014. Vol. 146, № 4. P. 21–25. In Russ.]
- Порсева В. В., Шилкин В. В., Стрелков А. А., Маслюков П. М. Субпопуляции кальбиндин-иммунореактивных интернейронов дорсального рога спинного мозга мышей // Цитология.

2014. Т. 56, № 8. С. 612–618 [Porseva V.V., Shilkin V.V., Strelkov A.A., Maslyukov P.M. Subpopulation calbindin-immunoreactive interneurons in the dorsal horn of the mice spinal cord // *Tsitologiya*. 2014. Vol. 56, № 8. P. 612–618. In Russ.].
20. Порсева В.В., Шилкин В.В., Стрелков А.А., Краснов И.Б., Маслюков П.М. Морфофункциональная характеристика премоторных нейронов спинного мозга мышей C57/BL6 после 30-суточного полета на биоспутнике Бион-М1 // *Авиакосм. и экол. мед.* 2016. Т. 50, № 5. С. 182–183 [Porseva V.V., Shilkin V.V., Strelkov A.A., Krasnov I.B., Maslyukov P.M. Morphofunctional characteristics of premotory neurons of the spinal cord of C57/BL6 mice after a 30-day flight on the biosatellite Bion-M1 // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2016. Vol. 50, № 5. P. 182–183. In Russ.].
21. Черток В.М., Коцюба А.Е. Распределение NADPH-диафоразы и нейрональной NO-синтазы в ядрах продолговатого мозга // *Морфология*. 2013. Т. 144, вып. 6. С. 9–14 [Chertok V.M., Kotsyuba A.E. The distribution of NADPH-diaphorase and neuronal NO-synthase in rat medulla oblongata nuclei // *Morfologiya*. 2013. Vol. 144, № 6. P. 9–14. In Russ.].
22. Экклс Д. Антидромный тормозной путь // *Физиология нервных клеток*. М.: Изд-во иностр. литры, 1959. С. 182–191 [Jekklis D. Antidromic inhibitory pathway // *Physiologiya nervnykh kletok*. M.: Izdatel'stvo inostrannoi literatury, 1959. P. 182–191.].
23. Яценко А.Д., Лютикова Т.М. Анализ морфоцитохимических показателей мотонейронов латеральных ядер спинного мозга мышей и крыс // *Морфол. ведомости*. 2012. № 4. С. 64–68 [Yatzenko A.D., Lyutikova T.M. The analysis of morpho-citohemical indexes of motoneurons of lateral nuclei of mice and rats spinal column // *Morfologicheskie vedomosti*. 2012. № 4. P. 64–68. In Russ.].
24. Aimar P., Pasti L., Carmignoto G., Merighi A. Nitric oxide-producing islet cells modulate the release of sensory neuropeptides in the rat substantia gelatinosa // *J. Neurosci*. 1998. Vol. 18, № 24. P. 10375–10388.
25. Alvarez F.J., Jonas P.C., Sapir T., Hartley R., Berrocal M.C., Geiman E.J., Todd A.J., Goulding M. Postnatal phenotype and localization of spinal cord V1 derived interneurons // *J. Comp. Neurol*. 2005. Vol. 493, № 2. P. 177–192. doi: 10.1002/cne.20711
26. Anelli R., Heckman C. J. The calcium binding proteins calbindin, parvalbumin, and calretinin have specific patterns of expression in the gray matter of cat spinal cord // *Neurocytol*. 2005. Vol. 34, № 6. P. 369–385. doi: 10.1007/s11068-006-8724-2
27. Antal M., Freund T.F., Polgár E. Calcium-binding proteins, parvalbumin- and calbindin-D28k-immunoreactive neurons in the rat spinal cord and dorsal root ganglia: a light and electron microscopic study // *J. Comp. Neurol*. 1990. Vol. 295, № 3. P. 467–484. doi: 10.1002/cne.902950310
28. Barber R.P., Phelps P.E., Houser C.R., Crawford G.D., Salvaterra P.M., Vaughn J.E. The morphology and distribution of neurons containing choline acetyltransferase in the adult rat spinal cord: an immunocytochemical study // *J. Comp. Neurol*. 1984. Vol. 229, № 3. P. 329–346. doi: 10.1002/cne.902290305
29. Barber R.P., Vaughn J.E., Roberts E. The cytoarchitecture of GABAergic neurons in rat spinal cord // *Brain Res*. 1982. Vol. 238, № 2. P. 305–328.
30. Bizzi E., D'Avella A., Saltiel P., Tresch M. Modular organization of spinal motor systems // *Neuroscientist*. 2002. Vol. 8, № 5. P. 437–442. doi: 10.1177/107385802236969
31. Borowska J., Jones C.T., Zhang H., Blacklaws J., Goulding M., Zhang Y. Functional subpopulations of V3 interneurons in the mature mouse spinal cord // *J. Neurosci*. 2013. Vol. 33, № 47. P. 18553–18565. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2005-13.2013
32. Caggiano V., Sur M., Bizzi E. Rostro-caudal inhibition of hindlimb movements in the spinal cord of mice // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, № 6. e100865. doi: 10.1371/journal.pone.0100865/
33. Calka J., Zalecki M., Wasowicz K., Arciszewski M.B., Lakomy M.A. A comparison of the distribution and morphology of ChAT-, VACHT-immunoreactive and AChE-positive neurons in the thoracolumbar and sacral spinal cord of the pig // *Veterinari Medicina*. 2008. Vol. 53, № 8. P. 434–444. doi: 10.17221/1925-VETMED
34. Cheng L., Arata A., Mizuguchi R., Qian Y., Karunaratne A., Gray P.A., Arata S., Shirasawa S., Bouchard M., Luo P., Chen C.L., Buslinger M., Goulding M., Onimaru H., Ma Q. Tlx3 and Tlx1 are post-mitotic selector genes determining glutamatergic over GABAergic cell fates // *Nat. Neurosci*. 2004. Vol. 7, № 5. P. 510–517. doi: 10.1038/nn1221
35. Coulon P., Bras H., Vinay L. Characterization of last-order premotor interneurons by transneuronal tracing with rabies virus in the neonatal mouse spinal cord // *J. Comp. Neurol*. 2011. Vol. 519, № 17. P. 3470–3487. doi: 10.1002/cne.22717
36. Dyck J., Lanuza G.M., Gosgnach S. Functional characterization of dl6 interneurons in the neonatal mouse spinal cord // *J. Neurophysiol*. 2012. Vol. 107, № 12. P. 3256–3266. doi: 10.1152/jn.01132.2011
37. Edgley S.A. Organisation of inputs to spinal interneurone populations // *J. Physiol*. 2001. Vol. 533, № 1. P. 51–56. doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.0051b.x
38. Flynn J.R., Conn V.L., Boyle K.A., Hughes D.I., Watanabe M., Velasquez T., Goulding M.D., Callister R.J., Graham B.A. Anatomical and molecular properties of long descending proprio-spinal neurons in mice // *Front. Neuroanat*. 2017. Vol. 11:5. doi: 10.3389/fnana.2017.00005
39. Foster J.A., Phelps P.E. Neurons expressing NADPH-diaphorase in the developing human spinal cord // *J. Comp. Neurol*. 2000. Vol. 427, № 3. P. 417–427.
40. Freire M.A.M., Guimarães J.S., Gomes-Leal W., Pereira A. Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord // *Front Neurosci*. 2009. Vol. 3, № 2. P. 175–181. doi: 10.3389/neuro.01.024.2009
41. Freire M.A.M., Tourinho S.C., Guimarães J.S., Oliveira J.L.F., Picanço-Diniz C.W., Gomes-Leal W., Pereira A. Histochemical characterization, distribution and morphometric analysis of NADPH diaphorase neurons in the spinal cord of the agouti // *Front. Neuroanat*. 2008. Vol. 2. P. 2–9. doi: 10.3389/neuro.05.002.2008
42. Geiman E.J., Knox M.C., Alvarez F.J. Postnatal maturation of gephyrin/glycine receptor clusters on developing Renshaw cells // *J. Comp. Neurol*. 2000. Vol. 426, № 1. P. 130–142.
43. Goetz C., Pivetta C., Arber S. Distinct limb and trunk premotor circuits establish laterality in the spinal cord // *Neuron*. 2015. Vol. 85, № 1. P. 131–144. doi: 10.1016/j.neuron.2014.11.024
44. Gookin J.L., Rhoads J.M., Argenzio R.A. Inducible nitric oxide synthase mediates early epithelial repair of porcine ileum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2002. Vol. 283, № 1. P. 157–168. doi: 10.1152/ajpgi.00005.2001
45. Gotts J., Atkinson L., Yanagawa Y., Deuchars J., Deuchars S.A. Co-expression of GAD67 and choline acetyltransferase in neurons in the mouse spinal cord: A focus on lamina X // *Brain Res*. 2016. Vol. 1646. P. 570–579. doi: 10.1016/j.brainres.2016.07.001

46. Grudt T.J., Perl E.R. Correlations between neuronal morphology and electrophysiological features in the rodent superficial dorsal horn // *J. Physiol.* 2002. Vol. 540, pt. 1. P. 189–207.
47. Jankowska E., Bannatyne B. A., Stecina K., Hammar I., Cabaj A., Maxwell D.J. Commissural interneurons with input from group I and II muscle afferents in feline lumbar segments: neurotransmitters, projections and target cells // *J. Physiol.* 2009. Vol. 587, № 2. P. 401–418. doi: 10.1113/jphysiol.2008.159236
48. Jankowska E., Edgley S.A. Functional subdivision of feline spinal interneurons in reflex pathways from group Ib and II muscle afferents; an update // *Eur. J. Neurosci.* 2010. Vol. 32, № 6. P. 881–893. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07354.x
49. Jovanovic K., Pastor A.M., O'Donovan M.J. The use of PRV-Bartha to define premotor inputs to lumbar motoneurons in the neonatal spinal cord of the mouse // *PLoS ONE.* 2010. Vol. 5, № 7. P. e11743. doi: 10.1371/journal.pone.0011743
50. Kim J.J., Chang I.Y., Chung Y.Y., Yoon S.P., Moon J.S., Yoon H.J. Immunohistochemical studies on the calbindin D-28K and parvalbumin positive neurons in the brain stem and spinal cord after transection of spinal cord of rats // *Korean J. Phys. Anthropol.* 2002. Vol. 15, № 4. P. 305–329.
51. Kim J.S., Kim J.M., Son J.A., Han S.Y., Kim C.T., Lee N.S., Jeong Y.G. Decreased calbindin-immunoreactive Renshaw cells (RCs) in the lumbar spinal cord of the ataxic pogo mice // *Korean J. Anat.* 2008. Vol. 41, № 4. P. 255–263.
52. Lee J.C., Hwang I.K., Cho J.H., Moon S.M., Kang T.C., Kim W.K., Won M.H. Expression and changes of calbindin D-28k immunoreactivity in the ventral horn after transient spinal cord ischemia in rabbits // *Neurosci. Lett.* 2004. Vol. 369, № 2. P. 145–149. doi: 10.1016/j.neulet.2004.07.082
53. Levine A.J., Hinckley C.A., Hilde K.L., Driscoll S.P., Poon T.H., Montgomery J.M., Pfaff S.L. Identification of a cellular node for motor control pathways // *Nat. Neurosci.* 2014. Vol. 17. P. 586–593. doi: 10.1038/nn.3675
54. Liu T.T., Bannatyne B.A., Maxwell D.J. Organization and neurochemical properties of intersegmental interneurons in the lumbar enlargement of the adult rat // *Neuroscience.* 2010. Vol. 171, № 2. P. 461–484. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.012
55. Lu D.C., Niu T., Alaynick W.A. Molecular and cellular development of spinal cord locomotor circuitry // *Front. Mol. Neurosci.* 2015. Vol. 8. P. 25. doi: 10.3389/fnmol.2015.00025
56. Magoul R., Onteniente B., Geffard M., Calas A. Anatomical distribution and ultrastructural organization of the gabaergic system in the rat spinal cord. An immunocytochemical study using anti-GABA antibodies // *Neurosci.* 1987. Vol. 20, № 3. P. 1001–1009.
57. Marsala J., Marsala M., Lukacova N., Ishikawa T., Cízková D. Localization and distribution patterns of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase exhibiting axons in the white matter of the spinal cord of the rabbit // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2003. Vol. 23, № 1. P. 57–92.
58. Marsala J., Vanický I., Marsala M., Jalc P., Orendáčová J., Taira Y. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase in the spinal cord of dogs // *Neuroscience.* 1998. Vol. 85, № 3. P. 847–862.
59. Maxwell D.J., Belle M.D., Cheunsuang O., Stewart A., Morris R. Morphology of inhibitory and excitatory interneurons in superficial laminae of the rat dorsal horn // *J. Physiol.* 2007. Vol. 584, pt. 2. P. 521–533. doi: 10.1113/jphysiol.2007.140996
60. Mentis G.Z., Siembab V.C., Zerda R., O'Donovan M.J., Alvarez F.J. Primary afferent synapses on developing and adult Renshaw cells // *J. Neurosci.* 2006. Vol. 26, № 51. P. 13297–13310.
61. Merkulyeva N., Veshchitskii A., Makarov F., Musienko P., Gerasimenko Y. Distribution of 28 kDa calbindin-immunopositive neurons in the cat spinal cord // *Frontiers in Neuroanatomy.* 2016. Vol. 9. 166 (1–13). doi: 10.3389/fnana.2015.00166
62. Miles G.B., Hartley R., Todd A.J., Brownstony R.M. Spinal cholinergic interneurons regulate the excitability of motoneurons during locomotion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007. Vol. 104, № 7. P. 2448–2453. doi: 10.1073/pnas.0611134104
63. Nazli M. Immunohistochemical distribution of neuropeptide Y and neuropeptide Y Y1 receptor in the rat lumbar spinal cord // *Acta Veterinaria (Belgrad).* 2005. Vol. 55, № 5–6. P. 395–401.
64. Nowak A., Mathieson H.R., Chapman R.J., Janzso G., Yanagawa Y., Obata K., Szabo G., King A.E. Kv3.1b and Kv3.3 channel subunit expression in murine spinal dorsal horn GABAergic interneurons // *J. Chem. Neuroanat.* 2011. Vol. 42, № 1. P. 30–38. doi: 10.1016/j.jchemneu.2011.02.003
65. Polgár E., Al-Khater K.M., Shehab S., Watanabe M., Todd A.J. Large projection neurons in lamina I of the rat spinal cord that lack the neurokinin 1 receptor are densely innervated by VGLUT2 containing axons and possess GluR4 containing AMPA receptors // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28, № 49. P. 13 150–13 160. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4053-08.2008
66. Polgar E., Sardella T.C., Tiong S.Y., Locke S., Watanabe M., Todd A.J. Functional differences between neurochemically defined populations of inhibitory interneurons in the rat spinal dorsal horn // *Pain.* 2013. Vol. 154, № 12. P. 2606–2615. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.001
67. Porseva V.V., Shilkin V.V., Krasnov I.B., Masliukov P.M. Calbindin-D28k immunoreactivity in the mice thoracic spinal cord after space flight // *Intern. J. Astrobiol.* 2015. Vol. 14, № 4. P. 555–562. doi: 10.1017/S1473550415000130
68. Puskár Z., Antal M. Localization of last-order premotor interneurons in the lumbar spinal cord of rats // *J. Comp. Neurol.* 1997. Vol. 389, № 3. P. 377–389.
69. Ribeiro-da-Silva A. Substantia gelatinosa of the spinal cord. In: *The Rat Nervous System / Paxinos G.* (Eds). Elsevier Academic Press, 2004. P. 129–148.
70. Schoenen J., Faull R.L.M. Spinal cord: cyto- and chemoarchitecture. In: *The Human Nervous System / Paxinos G., May J.K.* (Eds). Elsevier Academic Press, 2004. P. 190–232.
71. Schouenborg J. Modular organisation and spinal somatosensory imprinting // *Brain. Res. Rev.* 2002. Vol. 40. P. 80–91. doi: 10.1016/S0165-0173(02)00191-1
72. Schwaller B. The use of transgenic mouse models to reveal the functions of Ca²⁺ buffer proteins in excitable cells // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1820. P. 1294–1303. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.11.008
73. Sher Y., Cohen O., Zinger N., Harel R., Rubinsky B., Prut Yi. Spatiotemporal organization of neuronal activity in the cervical cord of behaving primates // *Front. Neurosci.* 2010. Vol. 4. P. 195. doi: 10.3389/fnins.2010.00195
74. Stepien A.E., Tripodi M., Arber S. Monosynaptic rabies virus reveals premotor network organization and synaptic specific-

- ity of cholinergic partition cells // *Neuron*. 2010. Vol. 68, № 3. P. 456–472. doi: 10.1016/j.neuron.2010.10.019
75. Tang X., Neckel N.D., Schramm L.P. Locations and morphologies of sympathetically correlated neurons in the T10 spinal segment of the rat // *Brain Res*. 2003. Vol. 976, № 2. P. 185–193. doi: 10.1016/S0006-8993(03)02601-5
76. Todd A.J. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn // *Nature Rev. Neurosci*. 2010. Vol. 11, № 12. P. 823–836. doi: 10.1038/nrn2947
77. Wang Z., Li L., Goulding M., Frank E. Early postnatal development of reciprocal Ia inhibition in the murine spinal cord // *J. Neurophysiol*. 2008. Vol. 100, № 1. P. 185–196. doi: 10.1152/jn.90354.2008
78. Yasaka, T. Kato G., Furue H., Rashid M.H., Sonohata M., Tamae A., Murata Y., Masuko S., Yoshimura M. Cell-type-specific excitatory and inhibitory circuits involving primary afferents in the substantia gelatinosa of the rat spinal dorsal horn in vitro // *J. Physiol*. 2007. Vol. 581. P. 603–618. doi: 10.1113/jphysiol.2006.123919
79. Zhang M.D., Tortoriello G., Hsueh B., Tomer R., Ye L., Mitsios N., Borgius L., Grant G., Kiehn O., Watanabe M., Uhlen M., Mulder J. Neuronal calcium-binding proteins 1/2 localize to dorsal root ganglia and excitatory spinal neurons and are regulated by nerve injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, № 12. P. E1149–1158. doi: 10.1073/pnas.1402318111

PREMOTOR INTERNEURONS OF THE SPINAL CORD: TOPOGRAPHY AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHARACTERISTIC

V. V. Porseva¹, V. V. Shilkin, P. M. Maslyukov²,
A. D. Nozdrachev³

The article provides the results of morpho-functional studies of groups of associative neurons considered as premotor interneurons (PI) of the spinal cord. The issues of their topography are covered, the structural and functional diversity of this type of interneurons, the orientation of the processes and their neurochemical characteristics are analyzed. It is shown that the differences between PIs are genetically determined. The results of the study of the activity of glutamate, GABA, AChE, HAT, CAB, NOS and NADP-diaphorase in this group of neurons are also presented and confirmed by own research. Contradictory data on the modular structure of the spinal cord are given. The data analyzed in the review allow the authors to suggest the existence of a complex cluster of premotor interneurons that affect motor neurons and autonomic (vegetative) neurons that are the part of the spinal cord nuclei.

Key words: *premotor interneuron, spinal cord, immunohistochemistry*

¹ Department of Pathophysiology, ² Department of Normal Physiology, Yaroslavl State Medical University, 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ³ Department of General Physiology, St. Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya Emb, St. Petersburg 199034