

© А. И. Горбачевская, 2017
УДК 612.823.5:636.7

А. И. Горбачевская

ОРГАНИЗАЦИЯ СВЯЗЕЙ РОСТРОМЕДИАЛЬНОГО ТЕГМЕНТАЛЬНОГО ЯДРА СО СТРУКТУРАМИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ МОЗГА СОБАКИ

Лаборатория физиологии высшей нервной деятельности (зав. — д-р биол. наук В. Т. Шуваев), ФГБУ «Институт физиологии им. И. П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург

Пространственная организация проекций ростромедиального тегментального ядра (РМТЯ) на функционально различные сегменты структур базальных ганглиев у собаки ($n=25$) исследована методом ретроградного аксонного транспорта пероксидазы хрена. Выявленные связи между лимбическими сегментами РМТЯ и лимбическими сегментами неопределённой зоны и паллидума свидетельствуют о возможности сегрегированного проведения лимбической информации. Наряду с этим установлено, что проекции лимбического медиального и моторного латерального сегментов РМТЯ перекрываются в педункулопонтинном и энтопедункулярном ядрах с поступающими в эти ядра волокнами от нейронов функционально различных ядер. Присутствие маркированных редковетвистых длинноаксонных «ретикулярных» нейронов РМТЯ, проецирующихся на исследуемые структуры, также свидетельствует об интегративной функции этого ядра. Таким образом, проанализирован морфологический субстрат обработки информации в морфофункциональной системе базальных ганглиев, лежащий в основе механизмов их функционирования.

Ключевые слова: *ростромедиальное тегментальное ядро, неопределённая зона, ножкомостовое ядро, глубокое мезенцефалическое ядро, паллидум*

В последние годы всё большее число структур ствола мозга на основании обширных связей с базальными ганглиями и вовлечении их в общие функции и патогенез нервных заболеваний относят к морфофункциональной системе этих ядер. К таким структурам относят ростромедиальное тегментальное ядро (РМТЯ), комплекс структур глубокого мезенцефалического ядра, неопределённую зону, педункулопонтинное ядро [9, 11, 13, 16, 18–20]. Эти ядра являются структурами базальных ганглиев, проецирующимися на нижележащие исполнительные центры, и полагают [9, 13, 17, 18], что они принимают участие в реализации многих общих функций. РМТЯ, выделенное из каудальной области вентрального тегментального поля, оказывает тормозный контроль на дофаминовые системы и играет значительную роль в разных аспектах адаптивного поведения [11, 12]. Было высказано предположение, что это ядро больше вовлечено в модуляцию структур, получающих от него восходящие проекции, нежели нижележащих структур, на которые направлены его нисходящие проекции [12]. Восходящие проекции РМТЯ на вышележащий стриопаллидум у собаки были исследованы [2], а проекции на нижележащие ядра ствола мозга, относящиеся к морфофункциональной системе базальных ган-

глиев, и их пространственная организация не рассматривались не только у собаки, но и у других животных. Следует заметить, что все названные выше структуры неоднородны по морфологическим, нейрохимическим и функциональным характеристикам [1–5, 8, 9, 11, 12, 16, 17, 20].

Ранее в паллидуме, на основании преобладания связей с лимбическими или моторными структурами, были выделены лимбические (вентральные отделы паллидума) и моторные (дорсальные отделы паллидума) области, а также территории, связанные с функционально различными источниками (энтопедункулярное ядро) [3, 15]. В структурах ствола мозга также были выделены функционально различные области. На основании установленных связей разных секторов неопределённой зоны с функционально специфическими мозговыми центрами в ней были выделены лимбические (ростральный и дорсальный) и сенсомоторные (вентральный и каудальный) сектора [9]. Наличие преобладающих связей с моторными структурами и участие в контроле локомоции позволяет рассматривать медиальную область диффузной части педункулопонтинного тегментального ядра, определяемую также как мезенцефалическое экстрапирамидное поле, как моторную область [3, 18]. Латеральная область диффузной части и

Сведения об авторе:

Горбачевская Алла Ивановна (e-mail: aig@infran.ru), лаборатория физиологии высшей нервной деятельности, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

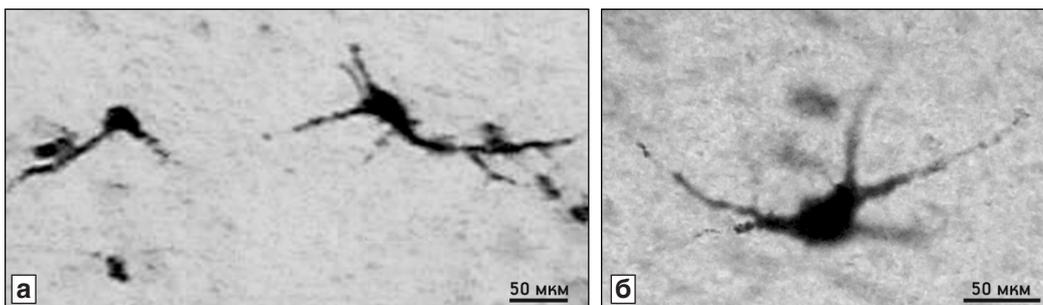
компактная часть этого ядра получают проекции функционально различных источников [3, 20]. Все подструктуры комплекса глубокого мезенцефалического ядра имеют существенные связи с моторными образованиями, задействованы в организации моторных актов и могут быть отнесены к моторным структурам [18, 20]. В РМТЯ выделены лимбический медиальный и моторный латеральный сегменты [11, 12].

Цель настоящего исследования — изучить проекции разных сегментов РМТЯ на функционально различные сегменты паллидума, структур комплекса глубокого мезенцефалического ядра, неопределённой зоны, педункулопонтинного ядра мозга собаки.

Материал и методы. Работа выполнена на 25 взрослых беспородных собаках в соответствии с приказом № 20а/1252 от 23 июня 2009 г. ИФ РАН о возможности использования в исследованиях собак. Операцию, как и перфузию, осуществляли под внутривенным наркозом пропфола (фирма Б. Браун Мельзунген АГ, Германия) (2,5 мг/кг) после предварительного внутримышечного введения рометара (4 мг/кг). В качестве маркеров использовали 0,12–0,08 мкл 40% водного раствора пероксидазы хрена (ПХ) (Sigma, тип VI, США). В стерильных условиях по стереотаксическим координатам атласа [7] маркер вводили шприцем Гамильтона в функционально различные области: неопределённой зоны, педункулопонтинного ядра, структур комплекса глубокого мезенцефалического ядра, ядер паллидума. Спустя 48 ч после введения маркера под глубоким наркозом производили перфузию головного мозга. Эту процедуру, а также последующую обработку мозга осуществляли по прописи [14], используя тетраметилбензидин для гистохимического выявления ПХ в телах нейронов. Для анализа были отобраны животные с четкой локализацией инъецированных маркеров в структурах базальных ганглиев. Определение фронтальных уровней гистологических срезов мозга и исследуемых структур базальных ганглиев проводили в соответствии с используемым атласом мозга собаки и собственных данных по их идентификации [1, 4, 5]. У каждого животного маркированные клетки ПХ в исследуемых сегментах РМТЯ подсчитывали на каждом срезе мозга всей фронтальной серии и отбирали те срезы, на которых было их максимальное число. Как описано в других нейроморфологических исследованиях [9, 11, 12, 17], все суммированные клетки делили на число отобранных срезов, и полученное среднее количество марки-

рованных нейронов в РМТЯ заносили в таблицу, обозначив его + (от 1 до 3 нейронов) или ++ (от 4 до 10 нейронов).

Результаты исследования. Распределение меченых нейронов в отдельных сегментах РМТЯ при инъекциях ретроградного маркера в отдельные сегменты структур морфофункциональной системы базальных ганглиев представлено в *таблице*. Полученные данные свидетельствуют, что проекционные волокна нейронов РМТЯ направлены в основном на структуры паллидума и в меньшей степени — на нижележащие ядра ствола мозга. Медиальный и латеральный сегменты РМТЯ в 1-й группе животных с введением маркера в ядра комплекса глубокого мезенцефалического ядра (собаки № 1–6) не содержали меченых клеток. У животных 2-й группы, которым инъецировали маркер в неопределённую зону, только при введении его в её лимбический роstralный сегмент были обнаружены маркированные нейроны в медиальном лимбическом сегменте РМТЯ у собаки № 7. У животных 3-й группы с введением маркера в латеральный сегмент диффузной части и в компактную часть педункулопонтинного ядра (собаки № 15–16), получающие проекционные волокна от нейронов функционально различных источников, меченые клетки были выявлены также только в медиальном лимбическом сегменте РМТЯ (*рисунок*). В 4-й группе у собак № 18–19, которым вводили маркер в дорсальный сегмент бледного шара, меченых клеток в РМТЯ обнаружено не было. Когда зона введения маркера была локализована в дорсальном и вентральном сегментах бледного шара (собаки № 20–21), в энтопедункулярном ядре (собаки № 22–23), иннервированные волокнами нейронов из функционально различных структур, и медиальный лимбический и латеральный моторный сегменты РМТЯ содержали маркированные нейроны. При инъекции маркера в лимбический вентральный паллидум (собаки № 24–25) меченые нейроны были выявлены только в медиальном лимбическом сегменте РМТЯ (см. *рисунок*).



Маркированные пероксидазой хрена нейроны в ростромедиальном тегментальном ядре мозга собаки при введении маркера в педункулопонтинное ядро (а) и вентральный паллидум (б) соответственно.

Окраска по М.М. Mesulam [14]

Распределение меченых нейронов в отдельных сегментах ростромедиального тегментального ядра при инъекциях ретроградного маркера в отдельные сегменты структур морфофункциональной системы базальных ганглиев

Группы животных	№ животных	Локализация зон инъекций маркера в сегментах структур базальных ганглиев	Фронтальные уровни по атласу [7]	Ростромедиальное тегментальное ядро (РМТЯ)	
				m лимб.	l мот.
1-я	1	Cun (мот.)	6,5–4,5	0	0
	2	Cun (мот.)	6,5–5,0	0	0
	3	Subcun (мот.)	8,5–7,0	0	0
	4	Subcun (мот.)	9,0–8,0	0	0
	5	n. pr. mes. (мот.)	8,5–7,5	0	0
	6	n. pr. mes. (мот.)	8,0–7,0	0	0
2-я	7	ZIrostr (лимб.)	16–15,5	+ (3)	0
	8	ZIrostr (лимб.)	16,5–13,5	0	0
	9	ZImid (мот.+лимб.)	14,5–15,0	0	0
	10	ZImid (мот.+лимб.)	14,5–14,0	0	0
	11	ZImid (мот.+лимб.)	14,5–14,0	0	0
	12	ZImid, caud (мот.+лимб.)	14,5–13,0	0	0
	13	ZIcaud (мот.)	13,0–11,5	0	0
3-я	14	mPPNd (мот.)	5,5–4,5	0	0
	15	IPPNd (мот.+лимб.)	5,5–3,5	++ (8)	0
	16	PPNc (мот.+лимб.)	4,5–3,5	+ (2)	0
	17	PPNc (мот.+лимб.)	4,0–2,5	0	0
4-я	18	dGP (мот.)	23,0–22,5	0	0
	19	dGP (мот.)	21,0–19,5	0	0
	20	d+vGP (мот.+лимб.)	25,0–24,0	++ (5)	+ (3)
	21	d+vGP (мот.+лимб.)	22,5–20,5	++ (6)	+ (3)
	22	Ent (мот.+лимб.)	21,0–19,0	++ (9)	+ (3)
	23	Ent (мот.+лимб.)	19,5–18,0	++ (8)	+ (3)
	24	VP (лимб.)	24,5–23,5	++ (6)	0
	25	VP (лимб.)	24,5–23,5	++ (7)	0

Примечание. 0 — меченые нейроны отсутствовали; + — (1–3 н.); ++ — (4–10 н.); структуры паллидума: GP — бледный шар; Ent — энтопедункулярное ядро; VP — вентральный паллидум; ядра комплекса глубокого мезенцефалического ядра: Cun — клиновидное; Subcun — подклиновидное; n. pr. mes. — глубокое мезенцефалическое; части педункулопонтинного ядра: PPNd — диффузная; PPNc — компактная; RMT — ростромедиальное тегментальное ядро; сектора неопределённой зоны (ZI): rostr — ростральный; caud — каудальный; mid — средний; сегменты структур: d — дорсальный; l — латеральный; m — медиальный; v — вентральный. Сегменты РМТЯ, получающие преобладающие проекции от моторных структур и связанные с обработкой моторной информации — мот.; получающие преобладающие проекции от лимбических структур и связанные с обработкой лимбической информации — лимб.; получающие проекции от функционально различных структур и связанные с обработкой разномодальной информации — мот.+лимб.

Нейроны, маркированные ПХ, варьировали по размеру от большого (50 мкм) до среднего (25–30 мкм). По форме в РМТЯ встречались веретеновидные, треугольные и полигональные нейроны со слабоветвящимися толстыми дендритами и аксоном с малочисленными коллатеральными, иногда бифуркационно расходящимися (см. рисунок).

Обсуждение полученных данных. В организации исследуемых проекционных систем выявлены элементы топика, указывающие на возможность сегрегированного проведения информации между лимбическими сегментами

РМТЯ и однородными областями ядер базальных ганглиев. Так, проекционные волокна медиального лимбического сегмента РМТЯ иннервируют лимбический ростральный сегмент неопределённой зоны, вентральный сегмент бледного шара и лимбический вентральный паллидум. Однако, наряду с сегрегированным проведением лимбической информации, установлено, что волокна лимбического медиального сегмента РМТЯ проецируются на части педункулопонтинного ядра, где перекрываются с поступающими в него волокнами от нейронов из функционально различных источников. Кроме того, проекционные волокна

лимбического медиального и моторного латерального сегментов РМТЯ поступают в энтопедункулярное ядро, иннервированное волокнами из функционально различных ядер. Таким образом, в большей мере в рассматриваемых проекционных системах преобладает конвергентное проведение функционально различной информации, свидетельствующее о возможности интеграции разномодальной информации в нижележащих ядрах морфофункциональной системы базальных ганглиев. Изложенные факты позволяют заключить, что взаимодействие разных систем, необходимое для осуществления сложных поведенческих актов, может происходить не только в основных ядрах стриопаллидума [8, 18], но и в более широком спектре подкорковых структур, входящих в систему базальных ганглиев, что дополняет сведения об анатомической основе интеграции функционально различной информации в данной системе. Нейроморфологи полагают, что зоны перекрытия афферентных проекций из функционально различных источников в базальных ганглиях [8, 11], а также продемонстрированная синаптическая конвергенция проекционных волокон из функционально различных структур на одиночном нейроне в полях перекрытия проекций во многих ядрах базальных ганглиев [6] обеспечивают анатомический субстрат интегративной обработки информации. Выявленные в РМТЯ у собаки маркированные нейроны с немногочисленными редковетвящимися толстыми дендритами и длинными аксонами принадлежат к редковетвистым длинноаксонным изодендритическим глобальным [21] единичным нейронам, рассеянным среди других нейронов почти во всех подкорковых структурах и коре большого мозга. Такой нейрон является мишенью большого числа проекционных волокон нейронов из многих структур мозга, проецирующихся на эти ядра, а длинный аксон такого нейрона передает импульсы на нейроны отдаленных структур, обеспечивая оптимальный субстрат для интегративной функции. Было заключено, что «глобальные» нейроны образуют непрерывную сеть, которая распространяется от базальных ганглиев до спинного мозга. Существование такой сети подтверждают идентифицированные у собаки в РМТЯ «глобальные нейроны», которые вместе с «глобальными» нейронами базальных ганглиев, на которые они проецируются, образуют «глобальную» сеть. Полагают, что нейроны такой сети ответственны за наблюдаемые у неврологических больных патологические симптомы [21], рассматриваемые как сетевые и обусловленные именно патологией базальных ганглиев — тегментальной системы [18, 19].

В последнее время [10] предлагается уделять большее внимание пространственной организации проекций, которая в существующих общепринятых моделях функционирования базальных ганглиев в основном игнорируется. Характерно, что и в исследованиях [11, 13], посвященных изучению связей у крысы между РМТЯ и рассматриваемыми в настоящей работе структурами базальных ганглиев, выявлено наличие связей этого ядра с диффузной частью педункулопонтинного ядра, энтопедункулярным ядром и вентральным паллидумом, но не детализировано, как эти проекции пространственно организованы. При исследованиях, проведенных на собаках, были подтверждены описанные у крысы связи между названными выше структурами, а также показаны проекции РМТЯ на вентральный сегмент бледного шара, компактную часть педункулопонтинного ядра и ростральный сегмент неопределенной зоны, которые не обнаружены у крысы. В настоящем исследовании не только описаны проекции РМТЯ на ядра системы базальных ганглиев мозга собаки, но и их пространственная организация, что не рассматривалось и у других животных в зарубежных исследованиях, а отечественные исследования по изучению анализируемых проекций в настоящее время вообще не проводятся.

Важно подчеркнуть, что у собаки восходящие проекции РМТЯ на вышележащие (паллидум) структуры базальных ганглиев более выражены, чем на нижележащие (глубокое мезенцефалическое и педункулопонтинное ядра, неопределенная зона). Эти факты могут служить подтверждением высказанному ранее предположению, что это ядро больше вовлечено в модуляцию структур, получающих от него восходящие проекции, нежели нижележащих структур, на которые направлены его нисходящие проекции [13]. Включение полученных данных в создаваемые модели их функционирования может способствовать совершенствованию существующих и созданию новых моделей, облегчающих понимание механизмов обработки информации в кругах базальных ганглиев, их роли в селекции, а также причин возникновения расстройств у неврологических больных, в патогенез которых вовлечены все исследуемые ядра. Наконец, полученные данные могут быть полезны в неврологической клинике при диагностировании функциональной специфичности расстройств и уточнении полей в сети, воздействие (хирургическое или электрофизиологическое) на которые их облегчит.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбачевская А. И. Организация проекций структур морфофункциональной системы базальных ганглиев на отдельные

- подструктуры глубокого мезенцефалического ядра мозга собаки // *Морфология*. 2012. Т. 142, вып. 6. С. 10–14.
2. Горбачевская А.И. Анализ проведения информации и её интеграции в проекционных истемах, связывающих базальные ганглии с ростромедиальным тегментальным ядром мозга собак // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*. 2014. Т. 100, вып. 5. С. 542–554.
 3. Горбачевская А.И., Чивилёва О.Г. Морфологический анализ путей проведения информации в базальных ганглиях млекопитающих // *Успехи физиол. наук*. 2003. Т. 34, вып.2. С. 46–63.
 4. Горбачевская А.И., Чивилёва О.Г. Структурная организация педункулопонтинного ядра покрышки среднего мозга собаки // *Морфология*. 2004. Т. 126, вып. 5. С. 11–15.
 5. Горбачевская А.И., Чивилёва О.Г. Структурная организация неопределённой зоны промежуточного мозга собаки // *Морфология*. 2007. Т. 128, вып. 3. С. 11–15.
 6. Bolam J.P., Hanley J.J., Booth P.A.C., Bevan M.D. Synaptic organization of the basal ganglia // *J. Anat.* 2000. Vol. 196. P. 527–542.
 7. Dua-Sharma S., Sharma K.N., Jacobs H.L. *The Canine Brain in Stereotaxic Coordinates*. Cambridge, Massachusetts, London: MIT Press, 1970.
 8. Haber S.N. Functional anatomy and physiology of the basal ganglia: non-motor functions. In: *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*. Totowa, N.J.: Humana Press, 2008. P. 33–62.
 9. Heise C.E., Mitrofanis J. Evidence for a glutamatergic projection from the zona incerta to the basal ganglia of rats // *J. Comp. Neurol.* 2004. Vol. 468, № 3. P. 482–495.
 10. Jbabdi S., Sotiropoulos, Behrens T.E. The topographic connectome // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013. Vol. 23, № 2. P. 207–215.
 11. Jhou T.C., Geisler S., Marinelli M., Degarmo B.A. The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: a structure targeted by the lateral habenula that projects to the ventral tegmental area of Tsai and substantia nigra compacta // *J. Comp. Neurol.* 2009. Vol. 513, № 6. P. 566–596.
 12. Jhou T.C., Fields H. L., Baxter M. G., Saper C. B., Holland P. C. The rostromedial tegmental nucleus (RMTg), a GABAergic afferent to midbrain dopamine neurons, encodes aversive stimuli and inhibits motor responses // *Neuron*. 2009. Vol. 61, № 3. P. 786–800.
 13. Lavezzi H.N., Zahm D.S. The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: An integrative modulator of the reward system // *Basal Ganglia*. 2011. Vol. 1, № 4. P. 191–200.
 14. Mesulam M. M. Tetramethyl benzidine for horseradish peroxidase neurohistochemistry: a non-carcinogenic blue reaction product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents // *J. Histochem. Cytochem.* 1978. Vol. 26, № 2. P. 106–117.
 15. Parent A. *Comparative Neurobiology of the Basal Ganglia*. N.Y.: John Wiley & Sons. 1986.
 16. Plaha P., Khan S., Javed S., Gill S.S. Caudal zona incerta as an alternative target for the treatment of tremor with deep brain stimulation // *Eur. Neurol. Rev.* 2009. Vol. 4, № 1. P. 91–96.
 17. Rodriguez M., Abdala P., Barroso-Chinea P., Gonzalez-Hernandez T. The deep mesencephalic nucleus as an output center of basal ganglia: morphological and electrophysiological similarities and electrophysiological similarities with the substantia nigra // *J. Comp. Neurol.* 2001. Vol. 438, № 3. P. 12–31.
 18. Takakusaki K. Forebrain control of locomotor behaviors // *Brain Research Reviews*. 2008. Vol. 57, № 1. P. 192–198.
 19. Wichman T., DeLong M.R. Deep-brain stimulation for basal ganglia disorders // *Basal Ganglia* 2011. Vol. 1, № 2. P. 65–77.
 20. Wilson D.I., MacLaren A.A, Winn P. On the relationships between the pedunculo-pontine tegmental nucleus, corticostriatal architecture, and the medial reticular formation. In: *Basal Ganglia IX. Adv. Behav. Biol.*, 2009. Vol. 58. P. 143–157.
 21. Woolf N.J. Global and serial neurons form a hierarchically arranged interface proposed to underlie memory and cognition // *Neuroscience*. 1996. Vol. 74, № 3. P. 625–651.

Поступила в редакцию 01.07.2016
Получена после доработки 15.12.2016

ORGANIZATION OF CONNECTIONS OF THE ROSTROMEDIAL TEGMENTAL NUCLEUS WITH THE STRUCTURES OF MORPHO-FUNCTIONAL SYSTEM OF BRAIN BASAL GANGLIA IN DOGS

A.I. Gorbachevskaya

Spatial organization of projections of the rostromedial tegmental nucleus (RMTN) on functionally different segments of the basal ganglia structures was studied in dogs (n=25) by the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. The connections detected between the RMTN limbic segments and the limbic segments of the zona incerta and the pallidum indicate the possibility of segregated conduction of limbic information. In addition, it was found that the projections of the limbic medial and motor lateral RMTN segments overlap in pedunculo-pontine and entopeduncular nuclei with the incoming fibers from functionally different neuronal nuclei. The presence of marked sparse-branching, long-axonal “reticular” RMTN neurons projecting to the studied structures also indicates the integrative function of this nucleus. In fact, the morphological substrate of information processing in the basal ganglia morpho-functional system that underlies their functioning, was analyzed.

Key words: *rostromedial tegmental nucleus, zona incerta, pedunculo-pontine nucleus, deep mesencephalic nucleus, pallidum*

Laboratory of Physiology of Higher Nervous Activity, RAS I.P.Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg