ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЕКЦИЙ ПОДСТРУКТУР ГЛУБОКОГО МЕЗЕНЦЕФАЛИЧЕСКОГО ЯДРА НА СТРИАТУМ МОЗГА СОБАКИ

Лаборатория физиологии высшей нервной деятельности (зав. — д-р биол. наук В. Т. Шуваев), Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, e-mail: aig@infran.ru

Организация проекций отдельных подструктур комплекса глубокого мезенцефалического ядра на функционально различные области структур стриатума мозга собаки (n=20) была исследована методом, основанном на ретроградном аксонном транспорте пероксидазы хрена. Установлено, что на вентролатеральный сегмент хвостатого ядра и вентральный сегмент скорлупы направлены проекционные волокна нейронов глубокого мезенцефалического ядра. Дорсальный сегмент скорлупы получает волокна от нейронов клиновидного ядра, а латеральный сегмент прилежащего ядра — от нейронов подклиновидного ядра. Обсуждаются возможные пути проведения функционально различной информации и её интеграции в исследованных проекционных системах.

Ключевые слова: головной мозг, базальные ганглии, стриатум, глубокое мезенцефалическое ядро

Комплекс подструктур глубокого мезенцефалического ядра (КГМЯ) имеет сходные с базальными ганглиями связи и вовлечен в общие с ними функции [10, 12]. Доказано, что эти структуры участвуют в формировании неврологических заболеваний, связанных как с двигательными нарушениями, так и с немоторными симптомами [11, 14]. Полагают, что симптомы патологии вызываются дисфункцией именно системы базальные ганглии — покрышка [11]. Известно, что ретикулярная формация, к которой принадлежит КГМЯ [2], регулирует активность всех уровней мозга, оказывая влияние на различные функциональные системы. Исходя из этого, можно полагать, что и структуры стриатума, являющиеся основными компонентами базальных ганглиев, находятся под восходящим регулирующим влиянием КГМЯ. Для более глубокого понимания механизмов функционирования базальных ганглиев необходимо знать, посредством каких путей может происходить регуляция их активности из нижележащих структур ствола мозга.

Рассматриваемые структуры неоднородны по морфологическим, нейрохимическим и функциональным характеристикам, организации проводящих путей [1, 2, 9, 10, 12]. К сожалению, поскольку КГМЯ представляет собой однородное образование из перемешанных небольших, средних и больших клеток, в котором почти невозможно цитоархитектонически выделить отдельные подструктуры, взаимные проекции отдельных подструктур обсуждаемого ядра изучены недостаточно. В связи с этим морфофункциональные взаимоотношения этих структур не находили отражения в современных моделях, предлагаемых для понимания механизмов функционирования базальных ганглиев в норме и патологии [5, 7, 14].

Цель настоящего исследования — изучить особенности организации проекций отдельных подструктур КГМЯ на функционально различные области стриатума.

Материал и методы. Работа выполнена на взрослых беспородных собаках (n=20) в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Операцию, как и перфузию, осуществляли под внутривенным наркозом пропофола (Б. Браун Мельзунген АГ, Германия) (2,5 мг/кг) после предварительного внутримышечного введения рометара (4 мг/кг). В качестве маркера использовали 0,08-0,12 мкл 40% водного раствора пероксидазы хрена (ПХ) (тип VI, Sigma, США). В стерильных условиях по стереотаксическим координатам атласа [6] маркер вводили в функционально различные области структур стриатума. Спустя 48 ч производили перфузию головного мозга. Эту процедуру, а также последующую обработку мозга осуществляли по прописи [8], используя тетраметилбензидин для гистохимического выявления ПХ в телах нейронов. Определение фронтальных уровней гистологических срезов мозга, идентификацию исследуемых структур стриатума и КГМЯ проводили в соответствии с атласом [6]. Только в этом атласе мозга собаки в КГМЯ выделены отдельные подструктуры — клиновидное (nucl. cuneiformis) и подклиновидное (nucl.subcuneiformis) ядра, а на более каудальных его уровнях — глубокое мезенцефалическое ядро (ГМЯ — nucl. profundus mesencephali). У каждого животного маркированные клетки подсчитывали на каждом срезе мозга всей фронтальной серии и регистрировали их максимальное число на одном срезе.

Результаты исследования. Распределение меченых нейронов в подструктурах КГМЯ при инъекциях маркера в разные области структур стриатума представлено в таблице. У животных первой группы, которым инъецировали маркер в дорсолатеральный (собаки № 1, 2), дорсомедиальный (собаки № 3, 4) и вентромедиальный (собаки № 5, 6) сегменты хвостатого ядра, ни в одной из подструктур КГМЯ маркированных клеток не было выявлено. Только при введении маркера в вентролатеральный сегмент хвостатого ядра (собаки № 7, 8) в ГМЯ были обнаружены меченые клетки (рис. 1, а).

Второй группе животных инъецировали маркер в разные сегменты скорлупы. При этом при введении его в вентральный сегмент (собаки № 9, 10) наблюдали меченые клетки в ГМЯ (см. рис. 1, б). У собак № 11 и № 12, у которых область инъекции маркера захватила вентральный и дорсальный сегменты скорлупы, маркированные нейроны были отмечены в ГМЯ и клиновидном ядрах КГМЯ. В последнем ядре были найдены меченые нейроны у животных (собаки № 13, 14), которым маркер был введён только в дорсальный сегмент скорлупы. Третью группу составляли животные, которым маркер инъецировали в разные сегменты прилежащего ядра. У собак (№ 15, 16), которым маркер был введен в медиальный сегмент прилежащего ядра, ни в одной из подструктур КГМЯ не было выявлено маркированных клеток. Когда маркер при введении распространялся на медиальный и латеральный сегменты (собаки № 17, 18) или только на его латеральный сегмент (собаки № 19, 20) меченые клетки были обнаружены в подклиновидном ядре КГМЯ.

Суммируя полученные данные, можно заключить, что у собаки проекционные волокна нейронов подструктур КГМЯ направлены только на отдельные сегменты, причем не всех ядер стриатума. Установлено, что проекционные волокна нейронов ГМЯ направлены на вентролатеральный сегмент хвостатого ядра и вентральный сегмент скорлупы. Волокна нейронов клиновидного ядра достигают дорсального сегмента скорлупы, а подклиновидного — латерального сегмента прилежащего ядра.

Группы животных	№ животных	Локализация зон инъекций ПХ в структурах стриатума	Фронтальные уровни по атласу [6]	Нейроны, меченные ПХ в ядрах КГМЯ		
				Cu	Subcu	Pr. mes.
Первая	1	dl Cd	25.0-24.0	0	0	0
	2	dl Cd	25.0-24.0	0	0	0
	3	dm Cd	26.0-24.0	0	0	0
	4	dm Cd	23.5-22.5	0	0	0
	5	vm Cd	28.0-27.0	0	0	0
	6	vm Cd	26.0-25.5	0	0	0
	7	vl Cd	25.0-24.0	0	0	+
	8	vl Cd	25.0-23.0	0	0	++
Вторая	9	vPut	24.0-23.0	0	0	++
	10	vPut	21.0-20.0	0	0	++
	11	v+d Put	27.5–26.5	++	0	++
	12	v+d Put	16.0–15.5	++	0	+
	13	dPut	26.5-25.5	+	0	0
	14	dPut	18.0–16.0	+	0	0
Третья	15	mAcc	28.0-26.5	0	0	0
	16	mAcc	27.0-26.0	0	0	0
	17	m+lAcc	29.0-26.5	0	++	0
	18	m+lAcc	27.5–26.5	0	++	0
	19	lAcc	29.5-28.5	0	++	0
	20	lAcc	26.0-25.0	0	++	0

Распределение меченых нейронов в подструктурах комплекса глубокого мезенцефалического ядра (КГМЯ) при инъекциях ретроградных маркеров в структуры стриатума мозга собаки

Примечание. 0 — меченые нейроны отсутствовали; (+) — (1–3 нейрона); (++) — (4–10 нейронов); структуры стриатума и их сегменты: Асс — прилежащее ядро; Сd — хвостатое ядро; Put — скорлупа; d — дорсальный; dl — дорсолатеральный; dm — дорсомедиальный; l — латеральный; m — медиальный; v — вентральный; vm — вентромедиальный; vl — вентролатеральный; ядра КГМЯ: Сu — клиновидное; Subcu — подклиновидное; Pr. mes. — глубокое мезенцефалическое; ПХ — пероксидаза хрена.

Обсуждение полученных данных. В настоящее время лучше изучены пути, нисходящие от базальных ганглиев к КГМЯ. Сведения о восходящих проекциях последнего на стриатум ограничены и противоречивы. Наряду с данными, свидетельствующими об отсутствии проекций КГМЯ на стриатум у крысы [12], такие проекции на стриатум позднее были обнаружены и у крысы, и у кошки [2, 3]. К сожалению, указанные работы не дают возможности оценить детальную организацию проекций на стриатум, отдельных подструктур КГМЯ. До недавнего времени ретикулярную формацию среднего мозга рассматривали чаще как единое целое и в ней не идентифицировали отдельные подструктуры или выделяли конкретные части произвольно, а не на основании их цитологического различия. Лишь деление КГМЯ на дорсальную и вентральную части [2] позволяет в какой-то степени соотнести их с выделяемыми в нём подструктурами у собаки. При анализе результатов указанных выше работ [2, 3] очевидно, что клиновидному ядру соответствует дорсальная и латеральная части КГМЯ, подклиновидному — медиальная его часть, а глубокому мезецефалическому — вентральная часть КГМЯ или вентральная область центрального тегментального ядра. Хотя в связи со сказанным, а также с использованием авторами разных названий структур, затруднено сравнение результатов этих работ с данными, полученными у собаки, очевидно, что проекции КГМЯ направлены на структуры стриатума у крысы, кошки и собаки. Так, показано, что у крысы и кошки медиальная и латеральная части КГМЯ проецируются соответственно на каудатопутамен и хвостатое ядро [3]. В исследованиях, в которых сделана попытка проследить пространственную организацию описываемых проекций, уточнено, что у кошки на хвостатое ядро и скорлупу проецируется вентральная область центрального тегментального поля, соответствующая ГМЯ [2]. У собаки волокна нейронов этого же ядра направлены только в вентролатеральный сегмент хвостатого ядра и в вентральный отдел скорлупы, а в дорсальный её отдел — идут от клиновидного ядра. Что касается вентрального стриатума, то на латеральный сегмент прилежащего ядра проецируется клиновидное ядро у кошки, а у собаки — подклиновидное ядро. Некоторые замеченные различия в организации связей между изучаемыми структурами у кошки и собаки могут быть вследствие упомянутых выше трудностей в идентификации подструктур КГМЯ. Стоит отметить, что у собаки, по сравнению с крысой и кошкой, проведён более



Рис. 1. Меченые нейроны в глубоком мезенцефалическом (а, б) ядре комплекса глубокого мезенцефалического ядра (КГМЯ) при введении маркера соответственно в вентролатеральный сегмент хвостатого ядра и вентральный сегмент скорлупы.

Гистохимическая реакция на пероксидазу хрена [8].

детальный анализ организации рассматриваемых проекций.

Ранее, на основании преобладания афферентных волокон, идущих от лимбических или моторных структур в стриатуме мозга у собаки [1] и у приматов [9], были выделены лимбические (медиальный сегмент прилежащего ядра, вентромедиальный сегмент хвостатого ядра, вентральная скорлупа) и моторные (дорсолатеральный сегмент хвостатого ядра, дорсальный отдел скорлупы) области, а также территории, получающие волокна от нейронов из функционально различных источников (вентральный сегмент скорлупы, латеральный сегмент прилежащего ядра, медиальный,



Рис. 2. Организация проекций отдельных подструктур комплекса глубокого мезенцефалического ядра (КГМЯ) на функционально различные области структур стриатума мозга собаки.

> Штриховка: горизонтальная — область, получающая преобладающие проекции от моторных структур; вертикальная — от лимбических структур; двойная диагональная — от функционально различных структур. Стрелки — наличие проекций: сплошные — между функционально различными областями; штриховые — между областями, вовлеченными в функционирование моторной системы. Остальные обозначения те же, что в таблице.

дорсомедиальный и вентролатеральный сегменты хвостатого ядра). На основании анатомических, биохимических и функциональных исследований, предложены современные модели [5, 7, 14] для понимания функционирования базальных ганглиев в нормальном и патологическом состояниях. В их основе лежат специфически сегрегированные корково-подкорковые (моторные, ассоциативные, лимбические) круги, участвующие в обеспечении разнообразных функций. Круги — это нейрональные сети, связывающие функционально специфические области коры с функционально аналогичными областями базальных ганглиев, которые, в свою очередь, связаны с однотипными областями подкорковых структур, проецирующимися на функционально исходные или иные поля коры. Важно отметить, что по мере накопления морфологических данных о связях базальных ганглиев с подкорковыми структурами происходит увеличение числа структур, вовлеченных в круги базальных ганглиев. Данные настоящего исследования, посвященного изучению организации проекций отдельных подструктур КГМЯ на функционально различные области стриатума мозга собаки, обобщенные на рис. 2, позволяют дополнить их количество. Следует напомнить, что все подструктуры КГМЯ, имеющие существенные связи с моторными образованиями мозга и относящиеся к локомоторной мезенцефалической области, задействованы в организации моторных актов [2, 11–13, 15]. Обращает на себя внимание то, что все рассматриваемые подструктуры КГМЯ проецируются на функционально различные области стриатума. На вентролатеральную область хвостатого ядра и вентральную область скорлупы, представляющие соответственно ассоциативную и лимбическую территории, направлены проекционные волокна нейронов ГМЯ. Проекционные волокна от нейронов клиновидного ядра достигают моторной дорсальной области скорлупы, а проекционные волокна нейронов подклиновидного ядра — латерального сегмента прилежащего ядра, являющегося ассоциативной территорией. Исходя из сказанного, очевидно, что для анализируемых проекций КГМЯ на стриатум характерно сегрегированное проведение только моторной информации. Наряду с этим, информация из моторных подструктур КГМЯ поступает в ассоциативные и лимбические области стриатума, который идентифицируется как интегративный центр и место осуществления селекции [4,7]. Необходимо иметь в виду, что описываемые проекции являются возвратными для стриатума. Возможно, посредством их осуществляется взаимодействие функционально различных кругов, необходимое для интеграции функционально различной информации и, в конечном счете, для селекции нужного в данный момент поведенческого акта.

Полученные впервые данные о детальной организации проекций отдельных подструктур КГМЯ на функционально различные области стриатума мозга собаки расширяют круг структур, которые относятся к морфофункциональной системе базальных ганглиев. Анализ возможных путей проведения специфической информации по исследованным проекциям и её интеграции в системе базальных ганглиев позволяет заключить, что отдельные подструктуры КГМЯ, имеющие связи с функционально отличными областями структур стриатума, могут входить в состав разнообразных кругов и осуществлять контроль разных функциональных систем.

Установлено, что различные симптомы, наблюдаемые при заболеваниях, связанных с расстройством деятельности базальных ганглиев, вызываются нарушениями в разных функциональных кругах [4, 5, 11, 14]. Двигательные расстройства связаны с нарушениями в моторных, а нейропсихические — в ассоциативных и лимбических кругах. Некоторые заболевания (болезнь Паркинсона, синдром Тауретта) сопровождаются и двигательными расстройствами, и нейропсихическими, что вызывается дисфункцией сразу нескольких кругов. Поэтому точное знание связей между структурами в функционально различных кругах будет полезным при создании моделей, помогающих понять механизмы функционирования базальных ганглиев в норме и при патологии, а также может способствовать идентификации новых мишеней для хирургического или электрофизиологического воздействия на них с целью облегчения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Горбачевская А. И. и Чивилёва О. Г. Морфологический анализ путей проведения информации в базальных ганглиях млекопитающих. Успехи физиол. наук, 2003, т. 34, № 2, с. 46–63.
- Кратин Ю. Г. и Сотниченко Т. С. Неспецифические системы мозга. Л., Наука, 1987.
- Майский В. А. Структурная организация и интеграция нисходящих нейронных систем головного и спинного мозга. Киев, Наук. думка, 1983.
- Bornstein A. M. and Daw N. D. Multiplicity of control in the basal ganglia: computational roles of striatal subregions. Curr. Opin. Neurobiol., 2011, v. 21, № 3, p. 374–380.
- 5. DeLong M. R. and Wichmann T. Circuits and circuit disorders of basal ganglia. Neurol. Rev., 2007, v. 64, № 1, p. 20–24.
- Dua-Sharma S., Sharma K. N. and Jacobs H. L. The canine brain in stereotaxic coordinates. Cambridge, Massachusetts and London, MIT Press, 1970.
- Haber S. N. Functional anatomy and physiology of the basal ganglia: non-motor functions. In.: Current clinical Neurology: deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders. Totowa, NJ, Humana Press, 2008, p. 33–62.
- 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, v. 26, № 2, p. 106–117.

- Parent A. Extrinsic conntctions of the basal ganglia. Trends neurosci., 1990, v. 13, № 7, p. 254–258.
- Rodriguez M., Abdala P., Barroso-Chinea P. and 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, v. 438, № 3, p. 12–31.
- Takakusaki K. Forebrain control of locomotor behaviors. Brain Res. Rev., 2008, v. 57, № 1, p. 192–198.
- Veazey R. B. and Severin C. M. Efferent projections of the deep mesencephalic nucleus (pars lateralis) in the rat. J. Comp. Neurol., 1980, v. 190, № 2, p. 231–244.
- Warren S., Waitzman D. M. and May P. J. Anatomical evidence for interconnections between the central mesencephalic reticular formation and cervical spinal cord in the cat and macaque. Anat. Rec., 2008, v. 291, № 1, p. 141–160.
- 14. Wichman T. and DeLong M. R. Deep-brain stimulation for basal ganglia disorders. Basal ganglia, 2011, v. 1, № 2, p. 65–77.
- Wilson D. I., MacLaren A. A. and Winn P. On the relationships between the pedunculopontine tegmental nucleus, corticostriatal architecture, and the medial reticular formation. In.: The basal ganglia IX, Advances in behav. biology. 2009, v. 58, p. 143–157.

Поступила в редакцию 25.11.2011

ORGANIZATION OF THE PROJECTIONS OF THE SUBSTRUCTURES OF DEEP MESENCEPHALIC NUCLEUS TO THE STRIATUM IN THE DOG BRAIN

A. I. Gorbachevskaya

Method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase was used to study the organization of the projections of the individual substructures of the deep mesencephalic nucleus complex to the functionally diverse regions of striatal structures of the dog brain (n=20). It was shown that the projection fibers of the neurons of the nucleus profundus mesencephali were directed to the ventro-lateral segment of the nucleus caudatus and the ventral segment of the putamen. The dorsal segment of the putamen obtains the fibers from the neurons of the nucleus cuneiformis, while the lateral segment of the nucleus accumbens received them from the neurons of the nucleus subcuneiformis. The possible pathways for conduction of the functionally diverse information and its integration in the investigated projection systems are discussed.

Key words: brain, basal ganglia, striatum, deep mesencephalic nucleus

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