

© А. И. Горбачевская, 2013
УДК 612.823.5:636.7

А. И. Горбачевская

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЕКЦИЙ РОСТРОМЕДИАЛЬНОГО ТЕГМЕНТАЛЬНОГО 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

Организация проекций ростромедиального тегментального ядра (РМТЯ) на функционально различные области структур стриатума мозга собаки ($n=26$) была исследована методом, основанным на ретроградном аксонном транспорте пероксидазы хрена и флюорохромов. Установлено, что проекционные волокна нейронов лимбической медиальной части РМТЯ направлены только в лимбические сегменты хвостатого ядра, скорлупы и прилежащего ядра. Однако в большинстве сегментов структур стриатума наблюдали конвергенцию проекционных волокон, исходящих от нейронов функционально различных частей РМТЯ. Так, в моторный дорсолатеральный сегмент хвостатого ядра, а также в стриатные сегменты, иннервированные волокнами нейронов функционально различных структур (вентролатеральный сегмент хвостатого ядра и латеральный сегмент прилежащего ядра), направлены волокна от нейронов моторной латеральной части РМТЯ и лимбической медиальной части РМТЯ. Обсуждаются возможные пути проведения функционально различной информации и её интеграции в исследованных проекционных системах.

Ключевые слова: ростромедиальное тегментальное ядро, стриатум, хвостатое ядро, скорлупа, прилежащее ядро

При изучении вентрального тегментального поля нейроморфологи обратили внимание на группу нейронов в его каудальной части, прилегающую дорсолатерально к межножковому ядру и простирающуюся от заднего края вентрального тегментального поля до переднего края ножкостового ядра [6–9, 11, 12]. Такое скопление клеток было описано у крысы, мыши и обезьяны и обозначалось разными терминами, но в настоящее время наиболее употребляемыми являются ростромедиальное тегментальное ядро (РМТЯ) [7, 8] или хвост вентрального тегментального поля [9]. В РМТЯ хорошо различимы 2 части — более медиальная плотноклеточная и латеральная — редкоклеточная. Нейроны последней части на ростральном уровне смешиваются с нейронами вентрального тегментального поля, а на каудальном — её клетки вклиниваются в верхние мозжечковые ножки. В связи с этим возникают трудности в идентификации границ рассматриваемого ядра на срезах, окрашенных по Нисслю. Более точными критериями принадлежности нейронов к РМТЯ принято считать их ГАМК-ергический фенотип, наличие в них Fos-иммунореактивности, наблюдаемой после применения психостимуляторов, а также — эфферентных проекций на дофаминергический комплекс ядер — вентральное поле покрышки и чёрное вещество [7–9, 11, 12]. Наряду с отмеченными анатомическими разли-

чиями, была выявлена нейрохимическая и функциональная неоднородность не только медиальной и латеральной частей РМТЯ, но и рострального и каудального его отделов [7, 8, 10, 12].

Ряд исследователей [2, 12] предположили, что РМТЯ, имеющее связи со многими структурами, входящими в морфофункциональную систему базальных ганглиев, вовлечено в их функционирование как в норме, так и при их патологии. Установлено, что это ядро, как и базальные ганглии, играет значительную роль в адаптивном поведении и патогенезе ряда неврологических заболеваний [6–9, 11, 12]. В связи с этим не вызывает сомнения актуальность изучения взаимосвязей рассматриваемого ядра со структурами базальных ганглиев и особенно с основным их компонентом — стриатумом, проекции на который не изучены. Цель настоящего исследования — учитывая неоднородность по многим характеристикам РМТЯ и стриатума [1, 7–9, 11], изучить особенности организации проекций отдельных частей РМТЯ на разные сегменты структур стриатума мозга собаки.

Материал и методы. Работа выполнена на взрослых беспородных собаках ($n=26$) 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

Сведения об авторах:

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

АГ, Германия) (2,5 мг/кг) после предварительного внутримышечного введения рометара (4 мг/кг). В качестве ретроградных маркеров использовали 0,08 мкл 40% водного раствора пероксидазы хрена (ПХ), тип VI (Sigma, США) или люминесцентные красители — 0,5 мкл 5% цитоплазматического прочного голубого (Fast Blue — Sigma, США), или 1 мкл 3% ядерного диамидинового желтого (Diamidino Yellow — Sigma, США). В стерильных условиях по стереотаксическим координатам атласа [4] маркер вводили шприцем Гамильтона в отдельные сегменты структур стриатума. Спустя 48 ч после введения ПХ или на 22-е сутки после инъекции люминофоров под глубоким наркозом производили перфузию головного мозга, которую, как и последующую обработку мозга и его срезов, осуществляли по прописи [13] для выявления в телах нейронов гранул ПХ или по прописи [10] для выявления люминесцирующих гранул. У каждого животного

маркированные клетки в отдельных частях РМТЯ подсчитывали на каждом срезе мозга всей фронтальной серии и регистрировали те срезы, на которых было их максимальное число. Для анализа были отобраны животные с четкой локализацией ретроградных маркеров в отдельных сегментах структур стриатума.

Результаты исследования. Распределение ретроградно маркированных нейронов в РМТЯ при инъекциях ретроградного маркера в отдельные сегменты структур стриатума мозга собаки представлено в *таблице*.

Животным I группы маркеры инъецировали в разные сегменты хвостатого ядра. Маркированные клетки были обнаружены в медиальной и латеральной частях каудального отдела РМТЯ при

Распределение меченых нейронов в разных отделах ростромедиального тегментального ядра (РМТЯ) при инъекциях ретроградных маркеров в структуры стриатума мозга собаки

Группы животных	№ животного	Локализация зон инъекций маркера (ПХ или флюорохрома) в структурах стриатума	Фронтальные уровни по атласу [4]	Количество меченых нейронов в РМТЯ	
				рРМТЯ (фронтальные уровни 8.5–7.0)	кРМТЯ (фронтальные уровни 6.5–5.0)
I	1	длХЯ (ПГ)	29.0–28.0	0	++(м+л)
	2	длХЯ (ПХ)	26.5–25.0	0	+(м+л)
	3	длХЯ (ПХ)	25.0–24.0	0	+(м)
	4	дмХЯ (ПГ)	29.0–28.0	0	0
	5	дмХЯ (ПХ)	26.5–24.0	0	0
	6	дмХЯ (ПХ)	23.5–21.5	0	0
	7	вХЯ (ПХ)	29.0–28.0	+(м)	0
	8	вХЯ (ПХ)	28.0–27.0	++(м)	0
	9	влХЯ (ПГ)	29.0–28.0	+++ (м)	0
	10	влХЯ (ДЖ)	26.5–25.0	++(м)	0
	11	влХЯ (ПХ)	25.0–23.0	0	++(м)
	12	влХЯ (ПГ)	23.5–22.5	0	++(м+л)
II	13	вСК (ПХ)	28.5–27.5	+(м)	0
	14	вСК (ПХ)	24.0–23.0	++(м)	0
	15	вСК (ПХ)	21.0–20.0	++(м)	0
	16	дСК (ПХ)	23.5–22.5	0	0
	17	дСК (ПХ)	18.0–16.0	0	0
	18	дСК (ПХ)	16.0–15.5	0	0
III	19	мПЯ (ПГ)	31.0–30.0	++(м)	0
	20	мПЯ (ДЖ)	29.0–28.0	++(м)	0
	21	мПЯ (ПГ)	28.0–27.0	++(м)	0
	22	мПЯ (ПХ)	28.0–26.5	++(м)	0
	23	мПЯ (ПХ)	26.5–26.0	+(м)	0
	24	лПЯ (ПХ)	29.5–28.5	++(м+л)	+(м)
	25	лПЯ (ПХ)	29.5–28.0	+++ (м+л)	++(м)
	26	лПЯ (ПХ)	29.0–26.5	++(м)	+(м)

Примечание. Число нейронов (н), меченных маркером на одном фронтальном срезе мозга: 0 — меченые нейроны отсутствовали; + — (1–3 н); ++ — (4–10 н); +++ — (более 10 н); структуры стриатума, РМТЯ и их сегменты: ПЯ — прилежащее ядро; ХЯ — хвостатое ядро; СК — скорлупа; д — дорсальный; дл — дорсолатеральный; дм — дорсомедиальный; м — медиальный; л — латеральный; в — вентральный; вл — вентролатеральный; отделы РМТЯ: рРМТ — ростральный; кРМТ — каудальный; маркеры: ПХ — пероксидаза хрена; ПГ — прочный голубой; ДЖ — диамидиновый желтый.

введении в дорсолатеральный сегмент переднего отдела хвостатого ядра прочного голубого (собака № 1) или ПХ (собака № 2). Лишь в медиальной части этого же отдела РМТЯ были обнаружены клетки, меченные ПХ, когда фермент вводили в более каудальный отдел этого сегмента хвостатого ядра (собака № 3). Ни в одной части РМТЯ не было выявлено меченых клеток у животных, которым люминофор (собака № 4) или ПХ (собаки № 5–6) инъецировали в дорсомедиальный сегмент хвостатого ядра. Когда зона инъецируемой ПХ была локализована в вентральном сегменте хвостатого ядра (собаки № 7, 8), меченые нейроны встречались в медиальной части рострального отдела РМТЯ. Аналогичное мечение наблюдали при введении люминофоров в вентролатеральный сегмент более переднего отдела хвостатого ядра. При инъекции ретроградных маркеров в вентролатеральный сегмент заднего отдела хвостатого ядра (собаки № 11–12) мечение нейронов (рис. 1, а) было обнаружено в медиальной и латеральной частях каудального отдела РМТЯ.

Характер распределения меченых нейронов различался у собак, которым вводили ПХ в вентральный (собаки № 13–15) или дорсальный (собаки № 16–18) сегменты скорлупы (II группа). Только при инъекции маркера в её вентральный сегмент клетки, меченные ПХ, были сконцентрированы в медиальной части рострального отдела РМТЯ. Введение маркера в дорсальный сегмент скорлупы не вызывало мечения нейронов ни в одном отделе РМТЯ.

Животные с введением маркеров в медиальный и латеральный сегменты прилежащего ядра составляли III группу. Оказалось, что при инъекции в медиальный сегмент этого ядра люминофоров (собаки № 19–21) или ПХ (собаки № 22–23) ретроградно меченные нейроны определялись только в медиальной части рострального отдела РМТЯ (см. рис. 1, б, в), а у животных, которым

маркер был введен в латеральный сегмент прилежащего ядра (собаки № 24–26), маркированные клетки были обнаружены в медиальной и латеральной частях рострального отдела РМТЯ, а также в медиальной части его каудального отдела.

При инъекции маркеров в одинаковые сегменты структур хвостатого ядра в РМТЯ наблюдали незначительное увеличение количества нейронов, аккумулировавших люминофор, по сравнению с числом клеток, меченных ПХ. Однако при введении разных маркеров в другие ядра стриатума количество меченых нейронов в РМТЯ почти не различалось.

Таким образом, можно видеть, что в дорсолатеральный сегмент хвостатого ядра направлены волокна только от проекционных нейронов, расположенных в медиальной и латеральной частях каудального отдела РМТЯ. На дорсомедиальный сегмент хвостатого ядра проекции РМТЯ не были обнаружены. В вентральный и вентролатеральный сегменты переднего отдела хвостатого ядра приходят волокна проекционных нейронов, принадлежащих медиальной части рострального отдела РМТЯ, а в вентролатеральный сегмент его заднего отдела поступают волокна от нейронов медиальной и латеральной частей каудального отдела РМТЯ. Что касается связей РМТЯ со скорлупой, то только в её вентральный сегмент направлены волокна проекционных нейронов медиальной части рострального отдела РМТЯ, а его проекции на дорсальный сегмент скорлупы не обнаружены. Нужно подчеркнуть, что из всех ядер стриатума более выражены проекции РМТЯ на прилежащее ядро. Если медиального сегмента этого ядра достигают проекционные волокна нейронов только медиальной части рострального отдела РМТЯ, то его латеральный сегмент иннервирован волокнами клеток медиальной и латеральной частей рострального отдела РМТЯ, а также медиальной части каудального отдела РМТЯ.

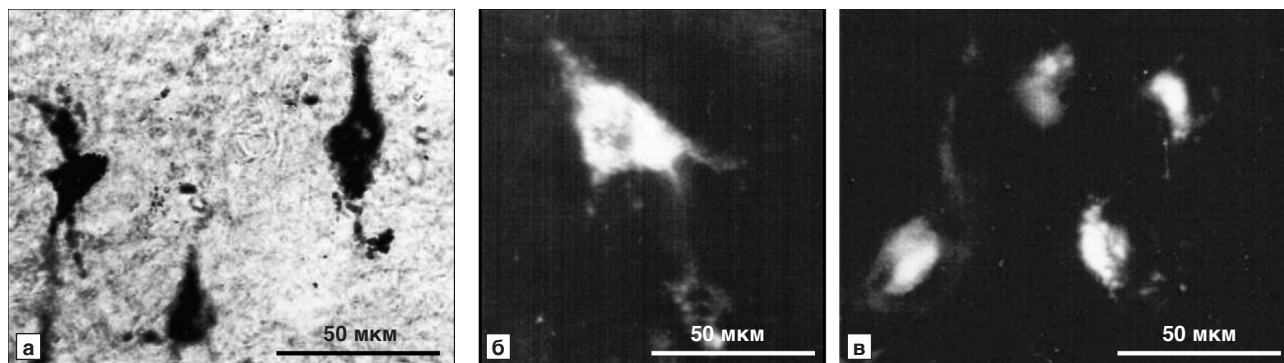


Рис. 1. Нейроны в ростромедиальном сегментальном ядре мозга собаки.

Нейроны маркированные: а — пероксидазой хрена и б — прочным голубым при введении маркеров в хвостатое ядро; в — нейроны, маркированные диамидиновым желтым при введении его в прилежащее ядро

Обсуждение полученных данных. Анализируя обобщенные результаты исследования (рис. 2), можно заметить, что на стриатум проецируются нейроны медиальной и латеральной частей РМТЯ на всем его протяжении.

Ранее было признано, что медиальная и латеральная части рассматриваемого ядра, иннервируя соответственно дофаминергические нейроны вентрального поля покрышки и компактной части чёрного вещества, в свою очередь влияют на лимбические и моторные функции [7, 8]. Наряду с этим, в структурах стриатума мозга собаки, на основании преобладания их связей с моторными или лимбическими образованиями, выделены моторные (дорсолатеральный сегмент хвостатого ядра, дорсальный сегмент скорлупы), лимбические (вентральный сегмент хвостатого ядра, вентральный сегмент скорлупы, медиальный сегмент прилежащего ядра) сегменты, а также сегменты, иннервированные волокнами функционально различных ядер (вентролатеральный сегмент хвостатого ядра, латеральный сегмент прилежащего ядра) [1]. В настоящем исследовании было выявлено, что проекционные волокна нейронов лимбической медиальной части рострального отдела РМТЯ достигают только лимбических вентральных сегментов хвостатого ядра и скорлупы, а также медиального сегмента прилежащего ядра, что позволяет говорить о наличии функциональной сегрегации в организации исследуемых проекций. Однако анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в большинстве сегментов структур стриатума выявлена конвергенция проекционных волокон, исходящих от нейронов функционально различных частей исследуемого РМТЯ. Так, оказалось, что на моторный дорсолатеральный сегмент хвостатого ядра, а также на иннервированные волокнами нейронов функционально различных структур вентролатеральный сегмент хвостатого ядра и латеральный сегмент прилежащего ядра направлены не только проекционные волокна нейронов моторной латеральной части РМТЯ, но и нейронов его лимбической медиальной части. Очевидно, что в указанных сегментах структур стриатума, в которых выражена конвергенция проекционных волокон, исходящих от нейронов лимбической медиальной и моторной латеральной частей РМТЯ, может осуществляться интегра-

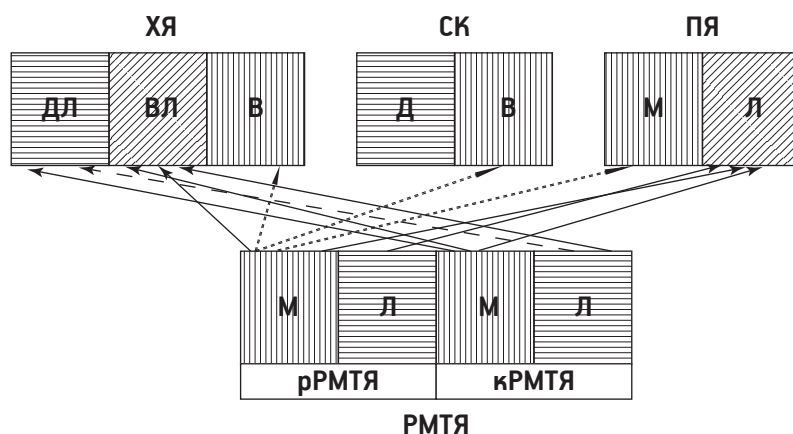


Рис. 2. Организация проекций ростромедиального тегментального ядра (РМТЯ) мозга собаки на функционально различные сегменты структур стриатума.

Горизонтальная штриховка — область с преобладанием проекций моторных структур; вертикальная штриховка — область с преобладанием проекций лимбических структур; диагональная штриховка — область с проекцией функционально различных структур; сплошные стрелки — связи между функционально различными областями; штриховая стрелка — связи между областями, вовлеченными в функционирование моторной системы; пунктирные стрелки — связи между областями, вовлеченными в функционирование лимбической системы. Остальные обозначения те же, что в таблице

ция разнородной информации. Характерно, что и в сам стриатум поступает информация, уже интегрированная на уровне РМТЯ. В настоящее время признано, что это ядро интегрирует мультимодальную информацию, как и большинство структур системы базальных ганглиев [2, 8]. Как полагают, обладающее связями со многими функционально различными ядрами мозга это ядро среднего мозга, входящее в эмоциональную моторную систему, может оказывать влияние на широкий спектр поведенческих ответов в зависимости от эмоционального состояния животного [6]. Недавно высказано мнение, что РМТЯ больше вовлечено в модуляцию структур, получающих от него восходящие проекции, нежели нижележащих структур, на которые направлены его нисходящие проекции [11]. Исходя из сказанного, можно предположить, что в реализацию адаптивного поведения вносят вклад и установленные в данной работе восходящие стриатные проекции РМТЯ, которые составляют возвратные петли, и как признано [5], посредством которых осуществляется необходимое для поведенческих актов взаимодействие функционально различной информации.

Следует отметить, что полученные результаты о проекциях РМТЯ на структуры стриатума являются уникальными не только для собаки, но подобные исследования не проводились и на других животных. Таким образом, выявленные особенности организации проекционных систем, связывающих названные выше структуры, позво-

лили детализировать возможные пути проведения специфической информации и её интеграции в морфофункциональной системе базальных ганглиев, к которой РМТЯ, несомненно, относится.

При создании теоретических моделей, предлагаемых для понимания механизмов функционирования базальных ганглиев, а также возникновения патологических симптомов, наблюдаемых при неврологических и психиатрических заболеваниях, в патогенез которых вовлечены все исследуемые ядра [3, 5, 14], до сих пор не учитывали связь РМТЯ с системой базальных ганглиев. Можно полагать, что данные настоящего исследования будут способствовать совершенствованию существующих моделей. Наконец, они могут быть полезны при анализе механизмов появления заболеваний, связанных с употреблением алкоголя, наркотиков, никотина, поскольку роль РМТЯ в привыкании к медикаментам и вредным веществам убедительно подтверждена [2, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Bourdy R. and Barrot M. A new control center for dopaminergic systems: pulling the VTA by the tail. Trends Neurosci., 2012, v. 35, № 11, p. 681–690.
3. DeLong M. R. and Wichmann T. Circuits and Circuit Disorders of Basal Ganglia. Neurol. Rev., 2007, v. 64, № 1, p. 20–24.
4. Dua-Sharma S., Sharma K. N. and Jacobs H. L. The canine brain in stereotaxic coordinates. Cambridge, Massachusetts and London, the MIT Press, 1970.
5. 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, N. J., Humana Press, 2008, p. 33–62.
6. Holstege G. The mesopontine rostromedial tegmental nucleus and the emotional motor system: role in basic survival behavior. J. Comp. Neurol., 2009, v. 513, № 6, p. 559–565.
7. Jhou T. C., Fields H. L., Baxter M. G. et al. The rostromedial tegmental nucleus (RMTg), a GABAergic afferent to midbrain dopamine neurons, encodes aversive stimuli and inhibits motor responses. Neuron, 2009, v. 61, № 3, p. 786–800.
8. Jhou T. C., Geisler S., Marinelli M. and 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, v. 513, № 6, p. 566–596.
9. Kaufling J., Vienante P., Pawlowski S. A. and Freund-Mercier M.-J. Afferents to the GABAergic tail of the ventral tegmental area in the rat. J. Comp. Neurol., 2009, v. 513, № 6, p. 597–621.
10. Kuypers H. G. J. M., Catsman-Berrevoets C. E. and Padt R. E. Retrograde axonal transport of fluorescent substances in the rat's forebrain. Neurosci. Lett., 1977, v. 6, № 3, p. 127–135.
11. Lavezzi H. N., Parsley K. P. and Zahm D. S. Mesopontine rostromedial tegmental nucleus neurons projecting to the dorsal raphe and pedunculopontine tegmental nucleus: psychostimulant-elicited Fos expression and collateralization. Brain Struct. Funct., 2012, v. 217, № 3, p. 719–734.
12. Lavezzi H. N. and Zahm D. S. The mesopontine rostromedial tegmental nucleus: An integrative modulator of the reward system. Basal ganglia, 2011, v. 1, № 4, p. 191–200.
13. 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.
14. Wichman T. and DeLong M. R. Deep-brain stimulation for basal ganglia disorders. Basal ganglia, 2011, v. 1, № 2, p. 65–77.

Поступила в редакцию 24.04.2013

THE ORGANIZATION OF THE PROJECTIONS OF THE ROSTROMEDIAL TEGMENTAL NUCLEUS TO THE STRIATUM IN CANINE BRAIN

A. I. Gorbachevskaya

Method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and fluorochromes was used to study the organization of the projections of the rostromedial tegmental nucleus (RMTN) to the functionally diverse regions of striatal structures of dog brain (n=26). It was found that the projection fibers of the neurons of RMTN limbic medial part were directed only to the ventral limbic segments of the nucleus caudatus, the putamen and the nucleus accumbens. However, the convergence of the projection fibers originating from the neurons of functionally different RMTN parts was observed in the majority of the segments of the striatal structures. Thus, the projection fibers of the motor lateral and the limbic medial RMTN parts were directed to the motor dorso-lateral segment of the caudate nucleus and also to the striatal segments, which were innervated by the fibers from the neurons of functionally diverse structures (ventro-lateral segment of the caudate nucleus and the lateral segment of the nucleus accumbens). Possible pathways conducting functionally different information and its integration in the investigated projection systems are discussed.

Key words: rostromedial tegmental nucleus, striatum, nucleus caudatus, putamen, nucleus accumbens

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