

© А. И. Горбачевская, 2014
УДК 612.823.5:611.815.43:636.7

А. И. Горбачевская

ОРГАНИЗАЦИЯ ПАЛЛИДАРНЫХ ПРОЕКЦИЙ РОСТРОМЕДИАЛЬНОГО ТЕГМЕНТАЛЬНОГО ЯДРА 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 ядра паллидума мозга собаки ($n=13$) была исследована методом ретроградного и антероградного транспорта пероксидазы хрена. Установлено, что волокна, образованные нейронами лимбических медиальных сегментов рострального и каудального отделов РМТЯ, направлены в лимбические области паллидума — вентральный отдел бледного шара и вентральный паллидум. Реципрокные связи были обнаружены между вентральным паллидумом и медиальным сегментом рострального РМТЯ. Эти данные определяют возможность сегрегированного проведения лимбической информации в рассматриваемых проекционных системах. Однако в большинстве структур паллидума наблюдалась конвергенция проекционных волокон, исходящих от нейронов функционально различных частей РМТЯ. Так, проекционные волокна от нейронов моторных латеральных и лимбических медиальных частей РМТЯ направлены в лимбический вентральный сегмент бледного шара и энтопедункулярное ядро, которое иннервировано волокнами, образованными нейронами функционально различных структур. Обсуждены возможные пути проведения функционально различной информации и её интеграции в исследованных проекционных системах.

Ключевые слова: базальные ганглии, паллидум, бледный шар, энтопедункулярное ядро, ростромедиальное тегментальное ядро

Ростромедиальное тегментальное ядро (РМТЯ), выделенное сравнительно недавно из самой каудальной области вентрального тегментального поля у грызунов [7, 8, 10, 11] и обезьяны [12], прилегает с дорсолатеральной стороны к межножковому ядру и, простираясь от заднего края этого поля до переднего края ножкомостового ядра, дорсально вклинивается в перекрест волокон верхних ножек мозжечка. В рассматриваемом ядре хорошо различимы медиальная плотноклеточная часть и латеральная редкоклеточная часть, нейроны которой смешиваются с нейронами близлежащих ядер, затрудняя идентификацию его границ. Для точного определения принадлежности нейронов к РМТЯ используют иммуногистохимические маркеры, позволяющие идентифицировать в них ГАМК-иммунореактивность и выявляемую после применения аверсивных стимулов или психостимулянтов Fos-иммунореактивность, а также наличие их связей с комплексами ядер: вентральное поле покрышки — чёрное вещество и уздечки [10–13]. Доказано, что это ядро, входящее в морфофункциональную систему базальных ганглиев [3], наряду с другими ядрами этой системы, вовлечено в механизмы организации адаптивного поведения и патогенез ряда общих

неврологических и психиатрических заболеваний [7, 12, 13, 15, 17]. Установленная анатомическая, нейрохимическая и функциональная гетерогенность структур базальных ганглиев, в том числе и паллидума [2, 6], характерна как для разных частей, так и отделов РМТЯ [7, 10–13]. В проведённом ранее исследовании [1] у собаки было выявлено различие в организации проекций отдельных сегментов РМТЯ на функционально различные ядра стриатума, что позволило детализировать возможные пути проведения специфической информации и её интеграции в исследуемой проекционной системе. Несомненна актуальность изучения взаимосвязей рассматриваемого ядра и с паллидумом, играющим критическую роль в модуляции активности базальных ганглиев [15], и проекции на которое совсем не изучены у этого животного, а их пространственная организация не рассматривалась и у других животных. Цель настоящего исследования — изучить особенности организации связей между отдельными частями РМТЯ и функционально различными структурами паллидума мозга собаки.

Материал и методы. Работа выполнена на взрослых беспородных собаках ($n=13$) в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных

Сведения об авторах:

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

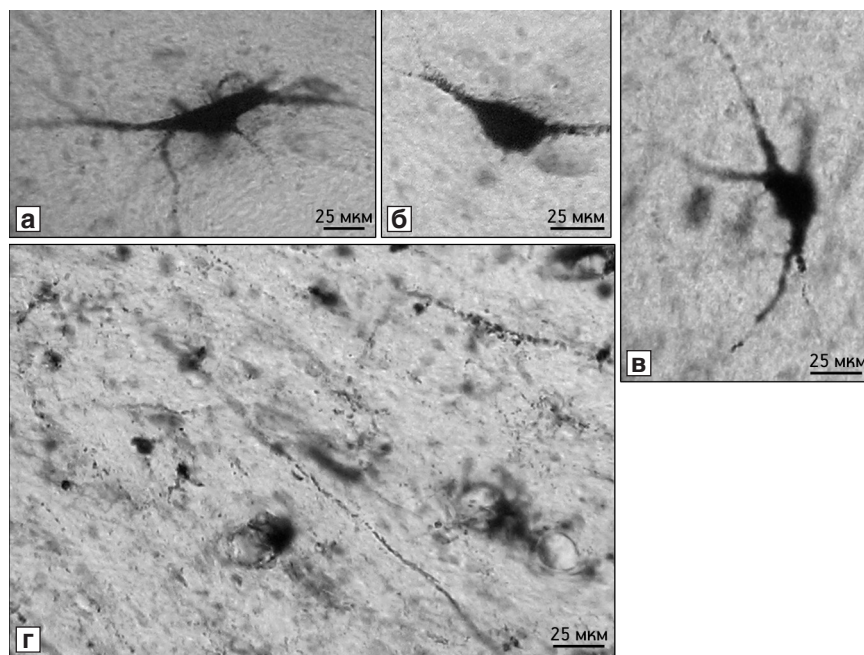


Рис. 1. Меченые нейроны в ростромедиальном тегментальном ядре мозга собаки при введении пероксидазы хрена в бледный шар (а), энтопедункулярное ядро (б) и вентральный паллидум (в) и аксоны при введении в вентральный паллидум пероксидазы хрена, конъюгированной с агглютинином проростков пшеницы (г). Окраска по М.М. Mesulam [14]

животных» (приложение к приказу № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Операцию, как и перфузию, осуществляли под внутривенным наркозом пропофола (Б.Браун Мельзунген, 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) (тип VI, Sigma, США) или 0,1 мкл 2,5% ПХ, конъюгированной с агглютинином проростков пшеницы (WGA, Sigma, США). ПХ является ретроградным, а ПХ с агглютинином — одновременно ретроградным и антероградным маркером, введение которого позволяет выявлять не только ретроградно меченные тела нейронов, но и антероградно меченные аксоны. Собаки были разделены на 3 группы. Им в стерильных условиях по стереотаксическим координатам атласа [4] маркер вводили шприцем Гамильтона в различные структуры паллидума. Спустя 48 ч после введения маркера под глубоким наркозом производили перфузию головного мозга. Эту процедуру, а также последующую обработку мозга осуществляли по прописи М.М. Mesulam [14], используя тетраметилбензидин для гистохимического выявления ПХ в нейрональных телах и аксонах. Определение фронтальных уровней гистологических срезов мозга, идентификацию исследуемых структур паллидума и РМТЯ проводили в соответствии с используемым атласом мозга собаки. 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 инъецированных маркеров в структурах паллидума.

Результаты исследования. Первую группу составили собаки, которым маркер был инъецирован в бледный шар. У животных, у которых зона инъецированного маркера была лока-

лизована только в дорсальном сегменте бледного шара, меченых тел нейронов и аксонов не было выявлено в ростральном и каудальном отделах РМТЯ. Когда зона введения маркера охватывала дорсальный и вентральный сегменты бледного шара, антероградно маркированных аксонов у этих животных ни в одном отделе РМТЯ не отмечено. Однако ретроградно меченные клетки (рис. 1, а) были обнаружены в медиальных и латеральных сегментах рострального отдела РМТЯ и медиальном сегменте каудального отдела РМТЯ. Можно полагать, что аксоны нейронов указанных областей исследуемого ядра направлены на вентральные сегменты бледного шара, поскольку при введении маркера только в его дорсальный сегмент меченые нейроны в РМТЯ не были обнаружены.

Сходное распределение ретроградно меченных нейронов выявлено у всех собак, которым вводили маркер в энтопедункулярное ядро (вторая группа). У них, как и у животных из первой группы, у которых зона инъецированного маркера была локализована в дорсальном и вентральном сегментах бледного шара, антероградно меченных аксонов в РМТЯ не было обнаружено. При этом, меченые нейроны (см. рис. 1, б) были выявлены в медиальном и латеральном сегментах обоих отделов РМТЯ, хотя количество таких нейронов было большим в ростральном его отделе, нежели в каудальном.

В отличие от животных предыдущих групп, у собак из третьей группы, которым вводили маркеры в вентральный паллидум, ретроградно меченные нейроны (см. рис. 1, в) были сконцентрированы только в медиальном сегменте рострального отдела РМТЯ. У собаки, которой инъецировали в вентральный паллидум антерогранный маркер (ПХ, конъюгированную с агглютинином проростков пшеницы), меченые аксоны (см. рис. 1, г) были обнаружены в медиальном и латеральном сегментах рострального и каудального отделов РМТЯ.

Суммируя полученные данные, можно заключить, что аксоны нейронов медиального и латерального сегментов рострального и каудального отделов РМТЯ направлены в вентральный сегмент бледного шара и энтопедункулярное ядро. В вентральный паллидум поступают волокна от нейронов только медиального сегмента рострального отдела РМТЯ. Из всех структур паллидума мозга собаки только от нейронов вентрального паллидума направлены проекционные волокна в медиальный и латеральный сегменты РМТЯ на всем его протяжении. Исходя из сказанного, очевидно, что из всех структур паллидума связи только между вентральным паллидумом и РМТЯ были реципрокны. Обобщенные данные об исследованных связях между разными сегментами РМТЯ и функционально различными структурами паллидума представлены на рис. 2.

Обсуждение полученных данных. Сравнительно недавно было доказано, что, наряду

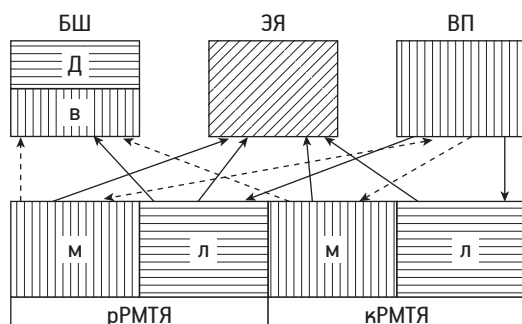


Рис. 2. Организация проекций росто-медиального тегментального ядра (РМТЯ) на функционально различные структуры паллидума у собак.

Структуры паллидума, РМТЯ и их сегменты: ЭЯ — энтопедункулярное ядро; БШ — бледный шар; ВП — вентральный паллидум; в — вентральный; д — дорсальный; к — каудальный; л — латеральный; м — медиальный; р — ростральный; штриховка: горизонтальная — область, получающая преобладающие проекции моторных структур; вертикальная — область, получающая преобладающие проекции лимбических структур; диагональная — область, получающая проекции функционально различных структур. Стрелки — наличие связей: сплошные — между функционально различными областями; пунктирные — между областями, вовлеченными в функционирование лимбической системы

с анатомическими различиями между медиальной и латеральной частью рассматриваемого ядра, существуют и функциональные различия [10]. Эти части иннервируют, соответственно, дофаминергические нейроны вентрального поля покрышки и компактной части чёрного вещества, и при этом медиальная часть влияет, преимущественно, на лимбические, а латеральная — на моторные функции. Этими авторами подчеркивалось различие в организации проекций рострального и каудального отделов РМТЯ, а также участие первого в большей степени в лимбических, а второго — в моторных функциях. Также в паллидуме мозга собаки, на основании преобладания связей с моторными или лимбическими образованиями, выделены соответственно моторные (дорсальный сегмент бледного шара), лимбические (вентральный сегмент бледного шара, вентральный паллидум) области, а также область, иннервированная волокнами функционально различных ядер (энтопедункулярное ядро) [2]. Как видно на рис. 2, проекционные волокна, образованные нейронами лимбических медиальных сегментов рострального и каудального отделов РМТЯ, направлены на лимбические области паллидума — вентральный отдел бледного шара и вентральный паллидум. Как уже упоминалось, связи между вентральным паллидумом и медиальным сегментом рострального отдела РМТЯ реципрокны. Таким образом, в организации изучаемых проекций были выявлены элементы топикки, что указывает на возможность сегрегированного проведения лимбической информации между лимбическими сегментами РМТЯ и лимбическими областями паллидума (вентральным отделом бледного шара и вентральным паллидумом).

Кроме проекционных волокон от нейронов лимбических сегментов РМТЯ, в лимбическую вентральную область бледного шара поступают волокна и от моторного латерального сегмента рострального отдела РМТЯ. Что касается вентрального паллидума, то до него не доходят волокна, образованные нейронами моторных сегментов РМТЯ. Однако аксоны нейронов этой лимбической структуры паллидума оканчиваются как в лимбических медиальных, так и в моторных латеральных сегментах обоих отделов РМТЯ. Энтопедункулярное ядро, получающее проекционные волокна от многих функционально различных структур, иннервировано волокнами лимбических и моторных сегментов обоих отделов РМТЯ. Очевидно, что для рассматриваемых проекционных систем характерно конвергентное проведение информации, свидетельствующее о возможности интеграции лимбической и моторной информации

на уровне бледного шара и энтопедункулярного ядра. Наконец, установлено, что информация из лимбического вентрального паллидума может поступать не только в лимбические, но и моторные сегменты РМТЯ на всём его протяжении. По существу уже показано, что интеграция разнородной информации происходит в большинстве структур системы базальных ганглиев [2, 5, 6]. Сравнительно недавно установлено, что и входящее в эту систему РМТЯ, признанное компонентом эмоциональной моторной системы [7], является интегративным центром, модулирующим эмоциональную и моторную системы [3, 13].

В недавних работах [9, 16], посвященных функционированию мозга, предлагается уделять большее внимание пространственной организации проекций, которая в существующих общепринятых моделях функционирования базальных ганглиев в основном игнорируется. Характерно, что и в исследованиях, посвященных изучению связей между рассматриваемыми в настоящей работе структурами [5, 11, 12], выполненных в основном на крысах методами ретроградного и anterogradного мечения нейронов, наиболее часто обращали внимание только на наличие или отсутствие связей, не детализируя как проекции пространственно организованы. Проекция вентрального паллидума на РМТЯ были признаны всеми указанными авторами. О наличии же проекций на РМТЯ других ядер паллидума — бледного шара и энтопедункулярного ядра упомянуто только в одном исследовании, при этом показано, что они менее выражены, чем проекции вентрального паллидума [11]. В отношении восходящих проекций на паллидум РМТЯ было установлено, что проекционные волокна, исходящие от нейронов РМТЯ, направлены только в вентральный паллидум [5, 11]. Как уже отмечено выше, все указанные авторы в основном не исследовали различия в организации паллидарных проекций как медиального и латерального сегментов РМТЯ, так и его рострального и каудального отделов. Проведённое у собаки детальное изучение взаимных проекций функционально различных структур паллидума и отдельных сегментов РМТЯ позволило не только подтвердить наличие связей, описанных у крысы, между названными выше структурами, но и представить их точную пространственную организацию, которая до сих пор не рассматривалась.

Таким образом, на основе анализа архитектуры исследуемых проекционных систем, были уточнены возможные пути проведения специфической моторной и лимбической информации и её интеграции в структурах морфофункциональной системы базальных ганглиев. Проанализированная

структурная основа обработки информации в этой системе может быть полезна при совершенствовании создаваемых для понимания функционирования базальных ганглиев в норме и при их патологии теоретических моделей, в которых ранее не учитывали связи РМТЯ с системой базальных ганглиев. Наряду с этим, результаты исследования могут способствовать определению функциональной специфичности отдельных сегментов ядер рассматриваемой системы, что позволит осуществлять более точные вмешательства для получения специфичных эффектов при лечении двигательных, когнитивных, эмоциональных, вегетативных или иных расстройств, характерных для неврологических и психиатрических заболеваний, в патогенез которых вовлечены исследуемые ядра. К тому же, поскольку роль РМТЯ в заболеваниях, связанных с привыканием к вредным медикаментам, доказана [3, 13], полученные данные могут быть полезны для понимания патофизиологии и стратегии последующего лечения патологической зависимости. Наконец, полученные впервые результаты о связях РМТЯ и паллидума у собаки восполняют в эволюционном ряду животных существующий пробел в знаниях об их организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбачевская А.И. Организация проекций ростромедиального тегментального ядра на стриатум мозга собаки. Морфология, 2013, т. 143, вып.3, с. 22–26.
2. 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.
3. 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.
4. Dua-Sharma S., Sharma K.N. and Jacobs H.L. The canine brain in stereotaxic coordinates. Cambridge, Massachusetts, London, The MIT Press, 1970.
5. Geisler S. and Zahm D.S. Afferents of the ventral tegmental area in the rat- anatomical substratum for integrative functions. J. Comp. Neurol., 2005, v. 490, № 3, p. 270–294.
6. 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.
7. 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.
8. Hong S., Zhou T.C., Smith M.K. et al. Negative reward signals from the lateral habenula to dopamine neurons are mediated by rostromedial tegmental nucleus in primates. J. Neurosci., 2012, v. 31, № 32, p. 11457–11471.

9. Jbabdi S., Sotiropoulos S.N. and Behrens T.E. The topographic connectome. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2013, v. 23, № 2, p. 207–215.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
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, v. 26, № 2, p. 106–117.
15. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Blesa F.J. and Guridi J. The globus pallidus pars externa and Parkinson's disease. Ready for prime time? *Exp. Neurol.*, 2006, v. 202, № 1, p. 1–7.
16. Sporns O. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2013, v. 23, № 2, p. 162–171.
17. 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 14.02.2014

ORGANIZATION OF THE PALLIDAL PROJECTIONS OF THE ROSTROMEDIAL TEGMENTAL NUCLEUS IN THE DOG BRAIN

A.I. Gorbachevskaya

The method of retrograde and anterograde transport of horseradish peroxidase was used to study the organization of the projections of the rostromedial tegmental nucleus (RMTN) to functionally distinct regions of pallidal structures of brain in dogs (n=13). It was found that the fibers formed by the neurons of the limbic medial segments of RMTN rostral and caudal regions projected to the limbic pallidal regions — ventral globus pallidus and ventral pallidum. The reciprocal projections were detected between the ventral pallidum and medial segment of the rostral RMTN. These data indicate the possibility of the segregated conduction of the limbic information in the examined projection systems. However, in the majority of the pallidal structures, the convergence of the projection fibers originating from the neurons of functionally different parts of RMTN was observed. Thus, the projection fibers formed by the neurons of motor lateral and limbic medial parts of RMTN are directed to the limbic ventral segment of the globus pallidus and to the entopeduncular nucleus, which is innervated by the fibers formed by the neurons of functionally diverse structures. The possible pathways for conduction of functionally different information and its integration in the projection systems investigated are discussed.

Key words: *basal ganglia, pallidum, globus pallidus, entopeduncular nucleus, rostromedial tegmental nucleus*

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