

О. С. Сотников

ДИСКУССИЯ О СЕНСОРНОЙ ИННЕРВАЦИИ МОЗГА

Лаборатория функциональной морфологии и физиологии нейрона (зав. — проф. О.С.Сотников) Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург

В ответ на статью оппонента автор приводит новые собственные данные о сходстве некоторых нейронов мозга, обладающих асинаптическими дендритами и иннервирующих околососудистое пространство, *pia mater* (изнутри) или непосредственно контактирующих со спинномозговой жидкостью желудочков с местными интрамуральными вегетативными нейронами II типа Догеля внутренних органов. Демонстрируются также собственные данные электронной микроскопии о терминалях асинаптических дендритов мозга, ничем не отличающихся по ультраструктуре от терминалей рецепторов внутренних органов. Приводятся фактические данные, опровергающие, по мнению автора, представления оппонента о невозможности различных рецепторных функций у ресничек вообще и у содержащих реснички нейронов в частности, о происхождении сенсорных нейронов только из нервного гребня и о невозможности сенсорной иннервации тканей мозга в принципе.

Ключевые слова: *первичные сенсорные нейроны мозга, асинаптические дендриты, иннервация тканей мозга.*

В связи с появлением новых данных возросла актуальность проблемы межклеточного пространства мозга, регуляции гомеостаза экстрацеллюлярной жидкости и химико-физических феноменов в тканях мозга [21]. Обсуждаются механизмы миграции афферентных сигналов от спинномозговой жидкости в ЦНС [17]. В этой проблеме вопрос о сенсорной иннервации мозга приобретает особое значение, что заставляет меня ответить на критические замечания проф. Е.И.Чумасова.*

В рецензии Е.И.Чумасова остается неясным главное: согласен ли он с тем, что в мозгу имеются первичные сенсорные нейроны и асинаптические дендриты или нет. Если согласен, тогда нет смысла дискутировать о терминах, тем более в такой обличительной манере. Похоже, что рецензент эмоционально не согласен с наличием этих структур в мозге. Но они же есть! Что тут поделать? Придется дискутировать.

Рецензент указывает: «Первичные афферентные нейроны... ПНС... нельзя сравнивать с биполярными, по определению автора, интрацеребральными первичными сенсорными клетками..., так как они имеют различное строение, медиаторный статус и происхождение. Одни развиваются из нервных гребней, другие — из нервной трубки» (стр. 83).

Из этого утверждения рецензента следует, что он все знает о строении, медиаторах и происхождении интрацеребральных сенсорных нейронов. Почему же он тогда против их присутствия возражает? Относительно различия в строении. Если сравнить сенсорные асинаптические нейроны, описанные в лаборатории Б.А.Долго-Сабунова (Н.Н.Златицкая, А.С.Гусев, В.М.Годинов и др.), где мне выпало счастье работать, с препаратами местных сенсорных нейронов II типа Догеля, представленных в лаборатории Н.Г.Колосова, где я работаю сейчас (А.А.Милохин, Н.А.Соловьева, В.Г.Лукашин), то морфологическое сходство этих клеток выявляется отчетливо (рис. 1). Возможно, рецензент имеет в виду отличие этих интрамедуллярных биполярных нейронов от псевдоуниполярных клеток спинальных ганглиев, развивающихся из клеток нервного гребня? Но ведь в статье четко говорится о сходстве местных сенсорных нейронов мозга и местных сенсорных клеток других внутренних органов, которые у высших позвоночных не бывают одноотростчатыми.

Кстати, и псевдоуниполярные чувствительные нейроны также были описаны в мозгу в области эпандимы спинного мозга позвоночных животных [5, 26] и человека [3]. Пропитирую мнение П.А.Мотавкина: «Можно предположить, что местные псевдоуниполярные нейроны (спинного мозга человека. — О.С.) дополняют чувствительный аппарат эпандимной оболочки центрального канала» [9, стр. 206]. У В.В.Куприянова и соавтор [7] наличие местных сенсорных интраспинальных нейронов не вызывает сомнения, и авторы высказывают ряд предположений об их функции.

Теперь о происхождении первичных сенсорных нейронов мозга. Рецензент считает, что первичные сенсорные нейроны могут «происходить» только из нервных гребней? Но в работах [19], где с помощью люминесцентной микроскопии отлично показано происхождение чувствительных нейронов спинномозговых ганглиев из клеток нервных гребней, нигде не упоминается, что сенсорные нейроны не могут образовываться из других тканевых элементов, в частности дифференцироваться в составе нервной трубки. На иллюстрациях этого автора отчетливо видны не только люминесцирующие клетки мигрирующие по сторонам нервной трубки, но и одиночные люминесцирующие клетки внутри нее. Наконец, рецензент допускает, что сенсорные нейроны («глазки Гессе») в мозгу хордовых все же могут существовать. Но ведь они сформированы из клеток нервной трубки!

Кроме того рецензент критикует мои фазово-контрастные снимки нервных структур, сделанные на целом, живом, невскрытом ланцетнике (рис. 2). Вряд ли рецензент лично наблюдал нервный аппарат живого животного или хотя бы видел подобные фотографии у других авторов. Полагаю, что это — уникальные снимки живых подвижных светочувствительных клеток, которые заслуживают более корректной оценки.

Возможность формирования нейронов из разных тканевых источников и соответствующее различие у них медиаторных систем давно показана [4, 6, 8, 10, 12] «...формирующаяся позднее (в филогенезе и онтогенезе) энтодерма включает собственные энтодермальные нервные клетки» [6, стр. 174].

Рецензент оспаривает основные светооптические критерии тканевого рецептора, а они в моей статье следующие:

1) массовое и относительно локальное ветвление отростка;

*Статья проф. Е.И.Чумасова, опубликованная в журнале «Морфология» (вып. 3, 2005) является критическим откликом на ранее вышедшие статьи проф. О.С.Сотникова (вып. 2, вып. 3, 2005).

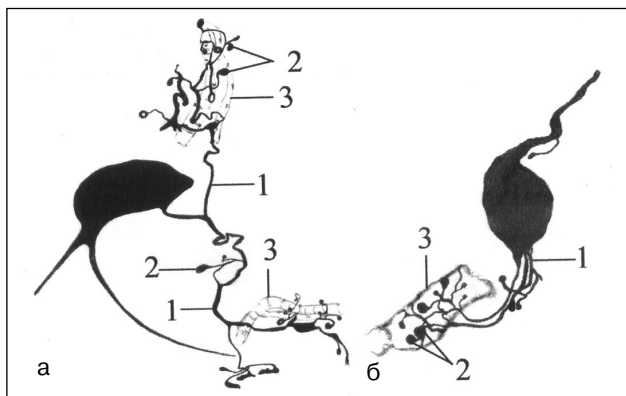


Рис. 1. Схемы обобщенных изображений местных сенсорных нейронов метасимпатической нервной системы (а) и мозга (б) позвоночных.

1 — асинаптические дендриты; 2 — колбы ретракции терминалей; 3 — микрососуды.

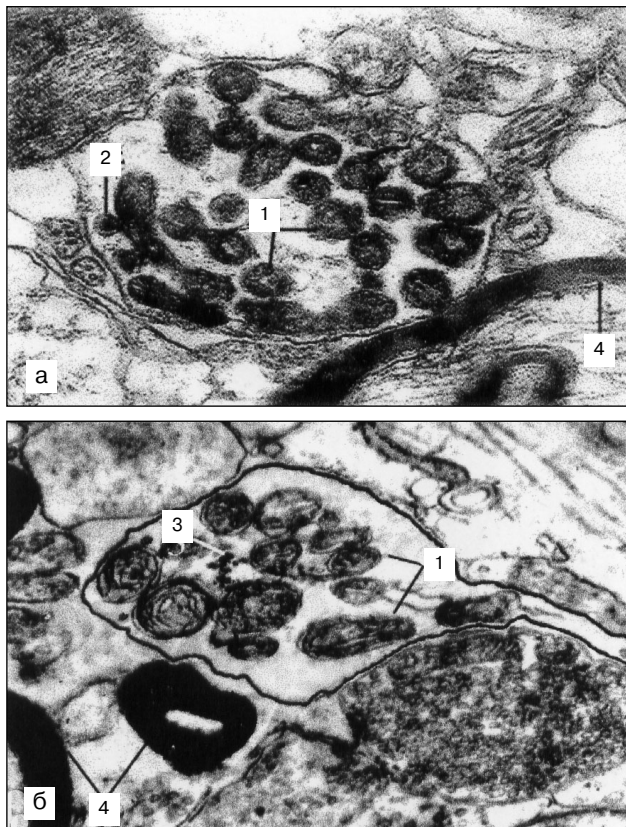


Рис. 2. Ультраструктура терминалей асинаптических дендритов латерального вестибулярного ядра лягушки.

а — поперечный срез; б — продольный срез. 1 — митохондрии; 2 — гранулярный пузырек; 3 — гранулы гликогена; 4 — миелиновые волокна.

2) отсутствие на дендрите синапсов (асинаптический дендрит);

3) электронно-микроскопический профиль терминали асинаптического дендрита, заполненный митохондриями, гранулами гликогена, лизосомами.

Относительными критериями сенсорной природы нервного ветвления, отличающими его от аксона, являются следующие:

1) локализация его терминалей вне секреторных клеток и мышечных волокон. Трудно заподозрить эфферентную природу терминалей, заканчивающихся в *pia mater*;

2) биполярная или псевдоуниполярная форма нейрона. Такую форму имеют большинство чувствительных нервных клеток, хотя и не только чувствительных;

3) наконец, колбы ретракции. Они действительно чаще и в большом количестве встречаются на асинаптических дендритах, отражая их значительную ретрактивную подвижность. Если рецензент сомневается в этом, сообщаем ему, что все многочисленные доказательства по данному вопросу, полученные в нашей лаборатории на живых нейронах, приведены в монографиях [14, 16] и теперь признаются во всем мире.

Рецензент же, перечисляя используемые в статье морфологические критерии почему-то не упоминает главный электронно-микроскопический признак сенсорной терминали и вообще умалчивает об ультраструктуре асинаптических терминалей на наших и других авторах препаратах, что для дискуссии кажется весьма странным. Возможно, он рассматривает их как случайные одиночные профили. Поэтому привожу дополнительно наши препараты и хочу заверить рецензента вместе с С. Sotelo и S. Palay [27] и В.П. Бабминдрой [1], что эти структуры довольно часто встречаются, особенно, по нашим данным, в латеральном вестибулярном ядре крыс и лягушек (рис. 2). В исследованном ядре нам они встретились в 1,2% случайно заснятых пластинок. В одном профиле насчитывается до 26 митохондрий, и занимают они до 61% площади профиля. На продольных срезах терминали в ЦНС, как и сенсорные терминали, асинаптических дендритов на периферии, имеют булавовидные утолщения (колбы ретракции).

Рецензент считает (стр. 82), что эти «критерии идентификации... нуждаются в критической оценке», но сам указывает только следующее: «...для интероцепторов характерным окружением являются элементы соединительной ткани» (стр. 83). Можно подумать, что не существует «мышечных веретен» или рецепторов в эпителиальных тканях (см., например, рецепторы в эпителии роговицы [15]).

Рецензент не сомневается в том, что «собственная ткань мозга — нейропиль», что чувствительные окончания локализируются «в мозговых оболочках» и «соединительнотканых фасциях... мозга» (стр. 83). А я сомневаюсь, не только в иннервации, но и вообще в существовании «фасций мозга» по терминологии проф. Е.И. Чумасова.

Теперь относительно клеток Кахалы—Ретциуса. Окончательно доказать их сенсорную природу можно только с помощью сложных микроэлектродных электрофизиологических исследований, что в настоящее время невозможно. Однако есть четкие морфологические критерии сенсорной природы нейронов, которые вполне достаточны для того, чтобы сформулировать рабочую морфологическую гипотезу. Действительно, горизонтальные дендриты таких клеток во-первых, имеют до 39 коротких локальных ветвей, во-вторых, эти ветви не имеют синапсов. Этот главный критерий, указанный в статье, в рецензии игнорируется. В-третьих, ветви дендритов оканчиваются в *pia mater*. Совокупность этих критериев, по моему мнению, позволяет высказать предположение относительно сенсорной функции этих дендритов. Нельзя же их причислить, в конце концов, к двигательным, эфферентным окончаниям? Рецензент, ссылаясь на свои труды, противопоставляет их препаратам Кахалы, Ретциуса и многих других авторов. Жаль только, что он не демонстрирует свои препараты и не дает ссылки на свои труды.

Рецензент рассматривает демонстрируемые в статье препараты Ретциуса и Кахалы как препараты, «импрегнированные нитратом серебра». Он не различает препараты Г. Ретциуса [25], окрашенные метиленовым синим и импрегнированные препараты С. Рамон и Кахалы [24], а это в дискуссии принципиально, так как не только «фибрилярная», но и «цитоплазматическая» методики окраски не выявляют горизонтальных проводников и синаптических контактов на дендритных ветвях, иннервирующих мягкую оболочку мозга изнутри.

Теперь о нейронах с ресничками. Рецензент возражает против предположения об их сенсорной природе. «Это неверные и ошибочные представления», — пишет он (стр. 82).

В качестве обоснования рецензент приводит следующие доводы.

1. «...Реснички очень архаичные органеллы...». 2. «...Их основная функция — локомоторная...». 3. «...Ресничка — не дендрит...».

Я не вижу в этих пунктах доказательств, опровергающих предположение о сенсорных потенциях ресничек нейронов. Но, как ни странно, здесь же рецензент признает, что у этих ресничек есть «механорецепторная» функция, хотя и «вторичная». Из этого следует, что он не отрицает в принципе эти «неверные и ошибочные представления» о рецепторной функции архаичных органелл нейронов, но считает ее вторичной. Почему-то из первого варианта рецензии исчезла цитата из работы Л.Н.Серавина: «Это не только двигательная, но и рецепторная органелла». Кроме того в статье идет речь не о механорецепторной функции, а о светочувствительности ресничек Protozoa, и утверждает это не автор статьи, а исследователи простейших и чувствительных клеток с ресничками, известные и уважаемые рецензентом ученые [2, 11, 13]. Я.А.Винников описывает хеморецепторные нейроны асфратия моллюска в виде крупных апикальных дендритов, увенчанных ресничками [2, стр. 49, рис. 19]. Так что вопрос о сенсорной природе нейронов с ресничками в принципе не такой уж «неверный и ошибочный». «Ресничка не дендрит, как считает автор» (стр. 82) — отмечает рецензент. «Дендрит... клеток органов чувств... является результатом дифференцировки не реснички...» (стр. 82). Однако я нигде не утверждал, что ресничка — это дендрит. В статье сказано, что ресничка — это «предшественник дендрита», т. е. идущий ранее, не более. Рецензент приписывает мне идею о происхождении дендритов из ресничек. Как отвечать на эти нюансы? Получается, что рецензент критикует собственные суждения. Возражая против возможной рецепторной функции ресничек, рецензент заявляет, что микротрубочки реснички состоят «как известно, не из рецепторных, а из цитоскелетных белков — тубулинов» (стр. 82). Логика этих рассуждений мне непонятна.

Рецензент критикует мои слова о ресничке как чрезвычайно пластичной структуре и считает ошибочным цитируемые мной данные о дифференцировке реснички. Он полагает, что у палочек и колбочек происходит «...дифференцировка не реснички, а раздражимой цитоплазматической мембраны апикального полюса этих клеток» (стр. 82). Не берусь лично спорить с рецензентом, но приведу только одну цитату из последней работы крупного специалиста Д.Арендта за 2003 г.: «Из электронно-микроскопических исследований давно известно, что... все фоторецепторные клетки увеличивают мембранную поверхность для накопления фотопигмента», но только рабдомерные клетки делают это путем образования складок апикального полюса клеток, «тогда как цилиарные фоторецепторные клетки образуют складки цилиарной мембраны». «...Именно клетка цилиарного фоторецепторного типа проделала путь в эволюции зрения хордовых». Остается неясным, «какова судьба рабдомерных фоторецепторов у позвоночных...» [18, с. 565–566].

Рецензент утверждает, что «пинеалоциты шишковидной железы высших позвоночных... это типичные нейроэндокринные клетки». А кто утверждает обратное? В статье идет речь о светочувствительных нейрональных клетках у рыб, земноводных, пресмыкающихся [20, 26].

Из всей совокупности возражений рецензента, все-таки следует, что он признает в принципе возможность вторичной сенсорной функции ресничек, но уверен в отсутствии такой функции у нейронов позвоночных, и не допускает даже такого рабочего предположения без сколько-нибудь убедительных доводов.

Далее. Рецензент считает, что «...не очень корректно электронно-микроскопические данные о строении афферент-

ных терминалей, обнаруженных в различных ганглиях ПНС одними авторами (рис. 9) сравнивать со светооптическими иллюстрациями других авторов (рис. 6, 8, стр. 83)». Простите, но в статье нет таких сравнений. В статье приводятся и сравниваются между собой только электронно-микроскопические иллюстрации сенсорных терминалей в ганглиях ПНС и ЦНС позвоночных и беспозвоночных [23]. Зачем такие неточности и почему автор сознательно игнорирует наши собственные данные? Важно отметить, что рецензент пытается дискутировать только со мной, хотя я цитировал многочисленных авторов, приводящих доказательства сенсорной природы нейронов мозга и их дендритов. Он даже ставит мне в вину большое количество цитируемых работ. В то же время он сам, к сожалению, не приводит ни одной своей работы или ссылки на других авторов, которые бы противоречили представлениям о наличии местных сенсорных нейронов мозга и их асинаптических рецепторных дендритов.

Остается не совсем понятным, почему рецензент не обсуждает многочисленные другие доказательства авторов, цитируемые в статье, а просто отмахивается от них. Так, относительно рецепторной природы супра-, интра- и субэпендимных нейронов с асинаптическими дендритами, нередко имеющими реснички, и непосредственно контактирующих со спинномозговой жидкостью [22], рецензент сухо отмечает, что в этом случае «нет достаточных оснований... относить к афферентным структурам» и полностью игнорирует мнение авторов этих представлений.

Рецепторную природу клеток Долго-Сабурова и Люгаро рецензент нигде не отрицает, но просто заявляет, что их нельзя сравнивать с сенсорными нейронами на периферии, что напоминает известный прием — отрицать, не говоря нет.

Представлениям эволюционной морфологии о происхождении сенсорных нейронов из нейросенсорных эпителиальных клеток и их миграции в мозг беспозвоночных рецензент не уделяет никакого внимания.

Относительно морфологических исследований Г.Ретциуса о внутримозговом расположении чувствительных спинномозговых нейронов у хордовых и некоторых низших позвоночных, о результатах многочисленных микроэлектродных электрофизиологических исследований первичных хемо- и термочувствительных нейронов, псевдоуниполярных паравазальных нейронов Мотавкина, рецензент только замечает, что тут «...необходимы наряду с физиологическими, и всесторонние морфологические подтверждения» (стр. 83).

Теперь о деталях. Рецензенту «непонятен термин “асинаптические дендриты”». Поясняю, это дендриты, лишенные синапсов.

По мнению рецензента, понятие «первичные сенсорные нейроны... требует расшифровки». Расшифровываю: по классификации, предложенной С.Рамон и Кахалем [24], в его классическом руководстве, переизданном более шести раз, сказано, что это первые нейроны, воспринимающие сенсорную иннервацию.

Рецензент использует ряд собственных странных терминов, приписывая их мне: «интерocereбральные нейроны», что по-русски означает «межмозговые нервные клетки» (стр. 83, 3-й абзац сверху), «ретракционные колбы» и др. В рецензии много таких оригинальных положений, которые в принципе невозможно опровергнуть, например: «недостаточно информативны», «много путаницы», «риторические вопросы», «неверные представления», «непонятные термины», «нет достаточных оснований», «многие считают» (кто?), «по мнению большинства».

В заключение следует отметить, что рецензент все-таки признает наличие сенсорных нейронов в мозге беспозвоночных и хордовых, но не согласен с их наличием у позвоночных. Но как же быть с конкретными данными морфологов о наличии таких же (глазки Гессе) нейронов у позвоночных (рыбы). В статье эти данные приводятся, но рецен-

зент об этом умалчивает. Да и вообще, правильно ли в наше время отделять результаты исследований нейронов позвоночных от беспозвоночных, как это он делает.

Рецензенту не нравится такой термин, как «сенсорная иннервация мозга». Последнее понятно, в этом суть рецензии. Однако дискуссия была бы более полноценной, если бы рецензент подробнее рассказал о собственных наблюдениях, продемонстрировал бы свои или чужие иллюстрации в поддержку своего эмоционального протеста или хотя бы дал ссылки на других авторов.

Моя статья заканчивается словами: «Материал, накопленный нашей лабораторией, а также данные литературы позволяют сформулировать следующую рабочую гипотезу. Мозг животных и человека обладает собственной иннервацией, сравнимой с иннервацией других органов, и содержит первичные чувствительные нервные клетки и асинаптические дендриты». Можно ли отказать в обоснованности рабочей гипотезы только потому, что рецензент считает, что этого не может быть никогда?

ЛИТЕРАТУРА

- Бабминдра В.П. Структура нервной клетки. В кн.: Общая физиология нервной системы. Л., Наука, 1979, с. 7–43.
- Винников Я.А. Эволюция рецепторов. Л., Наука, 1979.
- Гутнер И.И. О нервных клетках на передней периферии каудального отдела спинного мозга у человека. Докл. АН СССР, 1950, т. 73, № 3, с. 573–575.
- Зайцева О.В. Интраэпителиальная нервная и эндокринная система пищеварительного тракта брюхоногих моллюсков. В кн.: Механизмы функционирования висцеральных систем. СПб., изд. РАН, 2005, с. 96.
- Иванова С.Б. О рецепторных элементах эпэндимы некоторых позвоночных. В кн.: Материалы I Белорусской конференции анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов. Минск, Изд-во ЦК КПБ, 1957, с. 113.
- Коштыянец Х.С. Основы сравнительной физиологии. Т. II. М., Изд-во АН СССР, 1957.
- Куприянов В.В., Зяблов В.И., Мотавкин П.А. и Ткач В.В. Заключение. В кн.: Новое в учении о связях спинного мозга. М., Медицина, 1973, с. 207–219.
- Миничев Ю.С. Закономерности нейрофилогенеза. В кн.: Механизмы структурной пластичности нейронов и филогенез нервной системы. СПб., Наука, 1994, с. 160–215.
- Мотавкин П.А. Интрамедуллярные нервы спинного мозга. В кн.: Новое в учении о связях спинного мозга. М., Медицина, 1973, с. 151–206.
- Ноздрачев А.Д., Скопичев В.Г. и Балашов И.В. Структурно-функциональная архитектура энтеральной части метасинаптической нервной системы у представителей низших позвоночных — костистых рыб. Физиол. журн. СССР, 1992, т. 78, № 7, с. 43–50.
- Полянский Ю.И., Суханов К.М. и Карпов С.А. Общая характеристика протистов. В кн.: Протисты. Руководство по зоологии. Ч. 1. СПб, Наука, 2000, с. 145–190.
- Сахаров Д.А. Генеалогия нейронов. М., Наука, 1974.
- Серавин Л.Н. Простейшие...Что это такое? Л., Наука, 1984.
- Сотников О.С. Динамика структуры живого нейрона. Л., Наука, 1985.
- Сотников О.С., Гусова Б.А. и Борисов А.В. Кинетика нервных структур роговицы в норме. Морфология, 1992, вып. 7–8, с. 87–100.
- Сотников О.С., Богута К.К., Голубев А.И. и Миничев Ю.С. Механизмы структурной пластичности нейронов и филогенез нервной системы. СПб., Наука, 1994.
- Agnati L.F., Genedani S., Lenzi P.L. et al. Energy gradients for the homeostatic control of brain ECF composition and for VT signal migration: introduction of the tide hypothesis. J. Neural Transm., 2005, v. 112, p. 45–63.
- Arend D. Evolution of eyes and photoreceptor cell types. Int. J. Dev. Biol., 2003, v. 47, p. 563–571.
- Bronner-Fraser M. Analysis of the early stages of trunk neural crest migration in avian embryos using monoclonal antibody HNK-1. Dev. Biol., 1986, v. 115, p. 44–55.
- Hirunagi K., Rommel E., Oksche A. and Korff H.W. Vasoactive intestinal peptide-immunoreactive cerebrospinal fluid-contacting neurons in the reptilian lateral septum nucleus accumens. Cell Tissue Res., 1993, v. 274, № 1, p. 79–90.
- Nicholson C. Factors governing diffusing molecular signals in brain extracellular space. J. Neural Transm., 2005, v. 112, p. 29–44.
- Pesonen N. Über die intraependymalen Nervelemente. Anat. Anz., 1940, Bd.90, № 16/17, S. 193–223.
- Peters A., Palay S. and Webster H.F. The fine structure of the nervous system. The neurons supporting cells. Philadelphia et al., Saunders, 1976.
- Ramon y Cajal S. Sur la structure de l'écorce cerebrale de quelques mammifere. Cellule, 1891, v. 7, p. 125–176.
- Retzius G. Weitere Beiträge zur Kenntniss der Cajal'schen Zellen der Grosshirnrinde des Menschen. Biol. Untersuch., 1894, N. F. IV, S. 29–34.
- Rodriguez E.M., Korff H.W., Oksche A. et al. Pinealocytes immunoreactive with antisera against secretory glycoproteins of the subcommissural organ: a comparative study. Cell Tissue Res., 1988, v. 254, № 3, p. 469–480.
- Sotelo C. and Palay S.L. The fine structure of the lateral vestibular nucleus in the rat. Neurons and neuroglia cells. J. Cell Biol., 1968, v. 36, p. 151–179.

Поступила в редакцию 13.10.2005 г.

DISCUSSION ON THE SENSORY INNERVATION OF THE BRAIN

O.S. Sotnikov

In reply to the article of an opponent, the author presents new personally obtained data on the similarity of some brain neurons possessing asynaptic dendrites and innervating the perivascular space, pia mater (from inside), or having the direct contact with the ventricular cerebrospinal fluid, to the local autonomic Dogiel's II type neurons of the viscera. Author also demonstrates personal electron micrographs showing the terminals of asynaptic dendrites of brain neurons which are not different in any aspect of their ultrastructure from the terminals of visceral receptors. The facts are presented, that, in author's opinion, refute the opponent's conceptions on the impossibility of the various receptor functions of the cilia in general, and in ciliated neurons, in particular, on the development of sensory neurons from the neural crest only, and on the impossibility of the sensory innervation of the brain tissues, in principle.

Key words: *primary brain sensory neurons, asynaptic dendrites, brain tissues' innervation.*

Laboratory of Neuron Functional Morphology and Physiology, RAS I.P. Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg.