

© А.И. Горбачевская, 2010
УДК 611.814:636.7

А.И. Горбачевская

СТРИОПАЛЛИДАРНЫЕ ПРОЕКЦИИ НЕОПРЕДЕЛЁННОЙ ЗОНЫ ПРОМЕЖУТОЧНОГО МОЗГА СОБАКИ

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

Проекция отдельных секторов неопределённой зоны (НЗ) промежуточного мозга собаки на функционально различные сегменты структур стриатума были исследованы методом, основанным на антеро- и ретроградном аксонном транспорте пероксидазы хрена. Были обобщены данные о взаимосвязях НЗ со всеми структурами стриопаллидума, полученные автором ранее и в настоящей работе. Из всех ядер стриатума только в дорсальные сегменты скорлупы направлены волокна нейронов рострального, вентрального и каудального секторов НЗ. На НЗ не найдены проекции ни одной из структур стриатума. НЗ и дорсальные ядра паллидума (бледный шар и энтопедункулярное ядро) реципрокно связаны почти со всеми секторами НЗ. Связи вентрального паллидума с НЗ не установлены.

Ключевые слова: головной мозг, неопределённая зона, базальные ганглии, собака, пероксидаза хрена.

Неопределённая зона промежуточного мозга (НЗ) и базальные ганглии (БГ) вовлечены во многие общие функции и поражаются при ряде неврологических заболеваний [5, 7, 12, 14]. Особенно много внимания в последние годы уделяется роли этих структур в патофизиологии болезни Паркинсона, которая характеризуется не только нарушением моторных (поддержание позы, локомоция), но и многих немоторных функций (когнитивных, нейропсихических, висцеральных). В облегчении симптомов данного заболевания эффективным признан метод высокочастотной стимуляции, как БГ, так и НЗ [5, 14]. При этом важно установление точного места для помещения стимулирующих электродов в этих структурах, чтобы воздействовать на определённую функциональную систему, ответственную за выявленные расстройства. В связи с этим необходимо детальное знание связей отдельных секторов НЗ с функционально различными областями БГ. НЗ и БГ неоднородны по структурным, нейрохимическим и функциональным характеристикам, по организации проекций их разных сегментов [2, 3, 9, 10, 12, 13]. К главным компонентам БГ относят стриопаллидум, состоящий из паллидума (энтопедункулярное ядро, бледный шар и вентральный паллидум) и стриатума (хвостатое и прилежащее ядра, скорлупа). Двусторонние связи отдельных секторов НЗ с паллидумом и проекции стриатума на них описаны у собаки ранее [1, 4]. Проекция отдельных секторов НЗ на структуры стриатума вообще не рассматривались у этого животного, а у других — изучены недостаточно. Поэтому цель настоящего исследования — завершить исследование у собаки эфферентных проекций отдель-

ных секторов НЗ на функционально различные сегменты структур стриатума методом аксонного транспорта пероксидазы хрена (ПХ) и проанализировать организацию её взаимосвязей со всеми структурами стриопаллидума.

Материал и методы. Работа выполнена на 11 взрослых беспородных собаках с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Операцию, как и перфузию, осуществляли под внутривенным наркозом пропофола (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 ПХ (Sigma, тип VI, США) или 0,1 мкл 2,5% ПХ, конъюгированной с агглютинином проростков пшеницы (WGA, фирма Sigma, США). ПХ является ретроградным, а ПХ–WGA — одновременно ретроградным и антероградным маркером, введение которого позволяет выявлять не только ретроградно меченные клетки, но и антероградно меченные аксоны. В стерильных условиях маркер вводили в функционально различные области структур стриатума по стереотаксическим координатам атласа [6]. В ядрах стриатума, на основании преобладания входов от лимбических или моторных структур, были выделены лимбические (прилежащее ядро, вентромедиальная область хвостатого ядра, вентральная область скорлупы) и моторные (дорсолатеральный сегмент хвостатого ядра, дорсальный сегмент скорлупы) области, а также территории (дорсомедиальная и центральная области хвостатого ядра), получающие входы от функционально различных источников [2, 13]. Спустя 48 ч производили перфузию головного мозга. Эту процедуру, а также последующую обработку мозга осуществляли, используя тетраметилбензидин для гистохимического выявления ПХ в телах и аксонах нейронов НЗ [11]. Кроме того, двум контрольным животным вводили в хвостатое ядро и скорлупу иглу шприца с маркером, но не инъецировали последний. У этих собак меченых клеток в структурах мозга не обнаружено. Определение фронтальных уровней гистологических срезов мозга, а также идентификацию НЗ и

её отдельных секторов проводили в соответствии с атласом [6] и собственными данными по изучению её топографии и цитоархитектоники у собаки [3].

Результаты исследования. Данные о распределении меченых нейронов в НЗ при инъекциях маркера в структуры стриатума мозга собаки представлены в таблице. В I группе животным ПХ или ПХ–WGA вводили в разные сегменты хвостатого ядра (рис. 1). При введении этих маркеров в дорсомедиальный и центральный (собака №1), вентромедиальный (собака №2), дорсолатеральный (собака №3) и вентролатеральный (собака №4) сегменты ни в одном из секторов НЗ меченых нейронов и аксонов не обнаружено.

Во II группе животным маркер инъецировали в разные сегменты скорлупы (см. рис. 1). При введении его в дорсальный сегмент ростральной скорлупы (собака №5) единичные меченые нейроны были отмечены в ростральном, вентральном и каудальном секторах НЗ. У животных с введением маркера в дорсальный сегмент каудальной скорлупы (собаки № 6 и № 7) в ростральном секторе НЗ также были отмечены только малочисленные маркированные нейроны. Значительно увеличивалось у этих животных число таких нейронов в вентральном и каудальном секторах НЗ. Когда локализация инъецированного мар-

кера была ограничена вентральным сегментом скорлупы, как рострального (собака № 8), так и каудального (собака № 9) её отделов, ни в одном из секторов НЗ ретроградно меченных нейронов обнаружить не удалось. Ни у одного животного из II группы в НЗ не выявлялись и меченые аксоны.

Как и у животных I и II группы у собак III группы (№ 10–11) с введением маркера в латеральный или медиальный сегмент прилежащего ядра (см. рис. 1) ни в одном из секторов НЗ маркированных нейронов и аксонов выявлено не было.

Суммируя данные о стриатных проекциях НЗ, можно заключить, что из всех ядер стриатума её мишенью являются только дорсальные сегменты скорлупы, в которые направлены волокна от нейронов рострального, вентрального и каудального секторов НЗ. На НЗ ни одна из структур стриатума не проецируется, поскольку при введении в них маркера антероградного мечения аксонов в НЗ не выявлено.

Обсуждение полученных данных. Сведения о проекциях НЗ на стриатум как у собак, так и у других животных очень ограничены и довольно противоречивы. У кошки показано, что при разрушении областей НЗ, при стимуляции которых были наиболее выражены моторные проявления, была выявлена аксонная дегенерация терминалей в дорсальной части хвостатого ядра, в скорлупе, энтопедункулярном ядре и бледном шаре [9]. К сожалению, в этой работе в НЗ ещё не различали отдельные сектора, которые были определены позднее [7, 10]. Поэтому не представляется возможным идентифицировать, от нейронов какого из секторов НЗ направлены волокна в БГ. Однако в работах [15, 16], посвященных изучению афферентных связей НЗ и выполненных на крысах, данные о наличии проекций НЗ на структуры стриатума не были подтверждены. В более позднем исследовании [7], в котором тем же методом тщательно изучали у крысы связи БГ со всеми четырьмя, идентифицированными к этому времени, секторами НЗ, мечения терминалей в стриатуме не выявили. О наличии или отсутствии связей НЗ с прилежащим ядром ни в одной работе не упоминается.

Возможно, такие противоречивые данные обусловлены разной методической техникой. Проекция НЗ на стриатум были определены только у хищных (у кошки [9] и собаки в настоящем исследовании) и не обнаружены у грызунов [7, 15, 16].

Данные о взаимосвязях отдельных секторов НЗ со структурами стриопаллидума мозга собаки, представленные в настоящем исследовании и полученные ранее [1, 4], обобщены на рис. 2. Как

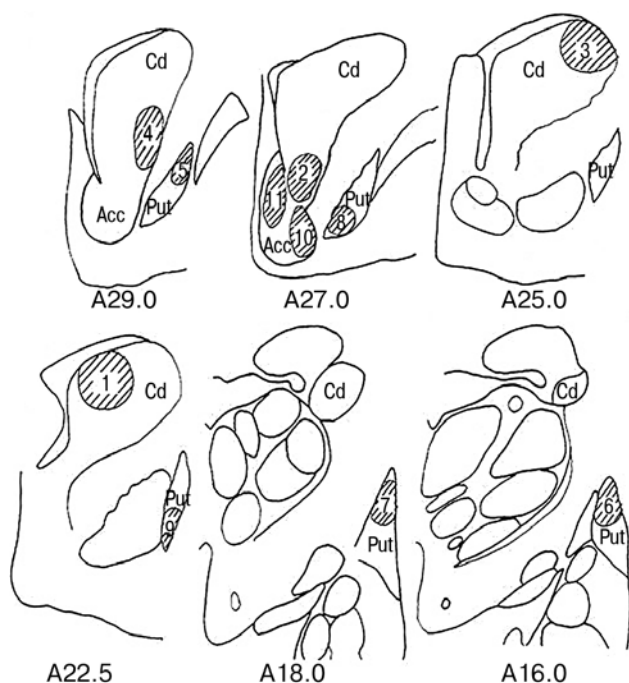


Рис. 1. Схема локализации инъецированного маркера в структурах стриатума собаки.

Места введения маркера заштрихованы; цифры в штриховке — номера животных; цифры под срезами — фронтальные уровни по атласу [6]. Обозначения см. в примечании к таблице.

Распределение меченых нейронов в неопределённой зоне (НЗ) промежуточного мозга при инъекциях маркера в структуры стриатума мозга собаки

Номера групп животных	Номера животных	Локализация зон инъекций маркера (ПХ или ПХ-WGA) в структурах стриатума	Фронтальные уровни по атласу [6]	Меченые нейроны в НЗ			
				НЗr	НЗd	НЗv	НЗс
I	1	Cd _{d-m,c} (ПХ-WGA)	23.5-21.5	0	0	0	0
	2	Cd _{v-m} (ПХ)	28.0-27.0	0	0	0	0
	3	Cd _{d-l} (ПХ)	25.0-24.5	0	0	0	0
	4	Cd _{v-l} (ПХ-WGA)	29.0-28.5	0	0	0	0
II	5	Put _d (ПХ)	29.0-26.0	+	0	+	+
	6	Put _d (ПХ-WGA)	16.0-15.5	+	0	+++	++
	7	Put _d (ПХ)	18.0-15.0	+	0	+++	+++
	8	Put _v (ПХ-WGA)	27.0-26.5	0	0	0	0
	9	Put _v (ПХ)	24.0-21.5	0	0	0	0
III	10	Acc _l (ПХ)	28.0-27.0	0	0	0	0
	11	Acc _m (ПХ-WGA)	28.0-26.5	0	0	0	0

Примечание. Число нейронов (n), меченных маркером на одном фронтальном срезе мозга: 0 — меченые нейроны отсутствовали; + — (1–3 n); ++ — (4–10 n); +++ — (более 10 n); структуры стриатума: Cd — хвостатое ядро; Put — скорлупа; Acc — прилежащее ядро; сектора структур стриатума: с — центральный; m — медиальный; d — дорсальный; d-m — дорсомедиальный; d-l — дорсолатеральный; l — латеральный; v — вентральный; v-m — вентромедиальный; сектора НЗ: НЗr — ростральный; НЗd — дорсальный; НЗv — вентральный; НЗс — каудальный. ПХ — пероксидаза хрена; ПХ-WGA — пероксидаза хрена, конъюгированная с агглютинином проростков пшеницы.

видно из схемы, связи между стриатумом и НЗ очень ограничены. Ни одна из структур стриатума не проецируется на НЗ. Из всех её структур только дорсальный сегмент скорлупы, который в большей степени связан с моторными структурами и с двигательным поведением [1, 13], получает проекционные волокна от нейронов рострального, каудального и вентрального секторов. Характерно, что проецирующиеся на скорлупу каудальный и вентральный сектора НЗ также задействованы в организации ориентировочных движений, позы и локомоции [12, 16]. Ростральный и дорсальный сектора определены этими авторами как лимбические, поскольку связаны преимущественно с лимбическими структурами. У собаки проекции на стриатум от рострального сектора незначительны, а от дорсального сектора — вообще не установлены.

Анализируя схему далее, можно отметить, что между НЗ и паллидумом преобладают связи с бледным шаром и энтопедункулярным ядром — связанными преимущественно с моторными образованиями мозга и принимающими участие в реализации двигательных актов [1, 13]. Эти ядра реципрочно связаны почти со всеми секторами НЗ. Они проецируются на моторные (вентральный и каудальный) и лимбические (ростральный и дорсальный) сектора НЗ. В свою очередь, только дорсальные моторные ядра паллидума получают проекционные волокна от нейронов всех секторов НЗ, кроме рострального. Как было сказано [12, 16], ростральный и дорсальный сектора НЗ относят к лимбическим, но в них выделены

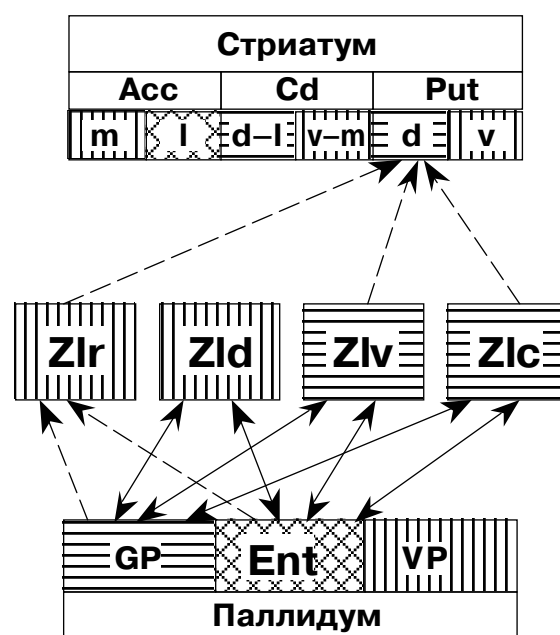


Рис. 2. Организация связей между отдельными секторами неопределённой зоны ZI промежуточного мозга собаки и функционально различными структурами стриопаллидума.

Структуры паллидума: Ent — энтопедункулярное ядро; GP — бледный шар; VP — вентральный паллидум. В структурах стриопаллидума: горизонтальная штриховка — область, получающая преобладающие проекции от моторных структур; вертикальная штриховка — от лимбических структур; двойная диагональная штриховка — от функционально различных структур. Стрелки — наличие проекций: сплошные — двусторонние (реципрочные), пунктирные — односторонние. Остальные обозначения см. в примечании к таблице.

моторные подсектора, и можно полагать, что именно через них осуществляется связь с дорсальными моторными ядрами паллидума. Вообще эти авторы считают, что выделить в НЗ сектора только одной модальности не представляется возможным, можно говорить лишь о преобладании входов в него от специфических нервных центров. Сказанное относится и к энтопедункулярному ядру, которое имеет связи как с моторными, так и лимбическими структурами [12]. Связи лимбического вентрального паллидума с НЗ не установлены.

Всё изложенное, касающееся связей НЗ с моторными структурами стриатума и паллидума, свидетельствует о возможности сегрегированного проведения моторной информации по путям, связывающим эти образования мозга. Для рассматриваемых проекционных систем в большей мере характерно конвергентное проведение информации. Наблюдаемое у собаки в стриопаллидарных структурах перекрытие проекционных волокон, исходящих от нейронов различных секторов НЗ, и, наоборот — в секторах НЗ от нейронов разных ядер паллидума, свидетельствует о возможности интеграции информации как на уровне НЗ, так и на уровне стриопаллидума.

В целом, представленные приоритетные данные об особенностях организации стриопаллидарных проекций НЗ у собаки восполняют существующий пробел знаний в эволюционном ряду животных. Они также могут способствовать совершенствованию доминирующих в настоящее время моделей функционирования БГ [5, 8], которые описывают механизм проведения в них функционально различной информации и её интеграции и не учитывают взаимосвязь НЗ с рассматриваемой системой. Кроме того, полученные данные представляют интерес для существующих методов лечения неврологических больных, поскольку для облегчения симптомов заболеваний позволяют помещать стимулирующий электрод в наиболее оптимальные места кругов БГ, в которые НЗ, несомненно, вовлечена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбачевская А.И. Организация проекций неопределённой зоны промежуточного мозга на структуры паллидума мозга собаки. *Морфология*, 2008, т. 134, вып. 6, с. 18–22.
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. Горбачевская А.И. и Чивилёва О.Г. Структурная организация неопределённой зоны промежуточного мозга собаки. *Морфология*, 2007, т. 131, вып. 3, с. 16–21.
4. Чивилёва О.Г. и Горбачевская А.И. Проекция базальных ганглиев на неопределённую зону промежуточного мозга собаки. *Морфология*, 2007, т. 132, вып. 4, с. 21–23.
5. DeLong M.R. and Wichmann T. Circuits and circuit disorders of basal ganglia. *Neurol. Rev.*, 2007, v. 64, № 1, p. 20–24.
6. Dua-Sharma S., Sharma K.N. and Jacobs H.L. The canine brain in stereotaxic coordinates. Cambridge, Massachusetts and London, MIT Press, 1970.
7. Heise C.E. and Mitrofanis J. Evidence for a glutamatergic projection from the zona incerta to the basal ganglia of rats. *J. Comp. Neurol.*, 2004, v. 468, № 3, p. 482–495.
8. Joel D. and Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience*, 2000, v. 96, № 3, p. 251–474.
9. Kaelber W.W. and Smith T.B. Projections of the zona incerta in the cat, with stimulation controls. *Exp. Neurol.*, 1979, v. 63, № 1, p. 177–200.
10. Kolmac C.I. and Mitrofanis J. Distribution of various neurochemicals within the zona incerta: an immunocytochemical and histochemical study. *Anat. Embryol.*, 1999, v. 199, № 1, p. 265–280.
11. Mesulam M.M. Tetramethylbenzidine 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.
12. Mitrofanis J. Some certainty for the «zone of uncertainty»? Exploring the function of the zona incerta. *Neuroscience*, 2005, v. 130, № 1, p. 1–15.
13. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.*, 1990, v. 13, № 7, p. 254–259.
14. Plaha P., Ben-Shiomo Y., Patel N.K. and Gill S.S. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain*, 2006, v. 126, № 7, p. 1732–1747.
15. Ricardo J.A. Efferent connections of the subthalamic region in the rat. II The zona incerta. *Brain Res.*, 1981, v. 214, № 1, p. 43–60.
16. Roger M. and Cadusseau J. Afferent connections to the zona incerta in the rat: a combined retrograde and anterograde study. *J. Comp. Neurol.*, 1985, v. 241, № 2, p. 480–492.

Поступила в редакцию 10.10.09

THE STRIOPALLIDAL PROJECTIONS OF THE ZONA INCERTA IN DOG DIENCEPHALON

Gorbachevskaya A.I.

The projections of individual sectors of the zona incerta (ZI) in dog diencephalon to the functionally different striatal segments were studied by the method of the antero- and retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. The data on the interconnections of ZI with all striopallidal structures, obtained by the author before and in the present work were summarized. Among all the striatal nuclei, the the rostral, ventral and caudal ZI sectors contained the neurons that projected their fibers only to the dorsal segments of the putamen. Not a single striatal structure was found to form projections to ZI. ZI and the dorsal pallidal nuclei (globus pallidus, nucleus entopeduncularis) are reciprocally connected with almost all ZI sectors. The connections of the ventral pallidum with the ZI were not detected.

Key words: brain, zona incerta, basal ganglia, dog, horseradish peroxidase.

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