

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© А.И. Горбачевская, 2011
УДК 611.81:636.7

А.И. Горбачевская

ВЗАИМОСВЯЗИ ПАЛЛИДУМА, НОЖКОМОСТОВОГО ЯДРА, НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ ЗОНЫ И ГЛУБОКОГО МЕЗЕНЦЕФАЛИЧЕСКОГО ЯДРА — СТРУКТУР MORFOFУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

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

Организация проекций отдельных подструктур неопределённой зоны (ZI), ножкомостового ядра (PPN), комплекса глубокого мезенцефалического ядра (NPM) и функционально различных структур паллидума мозга собаки (n=20) была исследована методом, основанным на антеро- и ретроградном аксонном транспорте пероксидазы хрена. Установлено, что бледный шар и энтопедункулярное ядро связаны реципрокными проекциями с дорсальным, вентральным и каудальным секторами ZI, а также с NPM, латеральным сегментом диффузной части и компактной частью PPN. С этими же ядрами паллидума ростральный сектор ZI, клиновидное и подклиновидное ядра NPM, медиальная область диффузной части PPN связаны ипсилатеральными проекциями. Из всех исследованных структур наличие реципрокных связей с вентральным паллидумом выявлено только у латерального сегмента диффузной части и компактной части PPN. Обсуждаются возможные пути проведения функционально различной информации и её интеграции в исследованных проекционных системах.

Ключевые слова: базальные ганглии, паллидум, неопределенная зона, ножкомостовое ядро, глубокое мезенцефалическое ядро, собака

Неопределённая зона (ZI) промежуточного мозга, ножкомостовое ядро (pedunclopontine nucleus — PPN) покрышки и подструктур (клиновидное, подклиновидное и глубокое мезенцефалическое ядра) комплекса глубокого мезенцефалического ядра (nucleus profundus mesencephali — NPM), как и паллидум, являются структурами базальных ганглиев, связывающими их с моторными ядрами ствола и спинного мозга [7, 10–12, 14, 18]. Доказано, что все эти ядра участвуют в общих функциях [8, 10, 14, 16–18]. Показано также, что их дисфункция связана с развитием неврологических заболеваний, характеризующихся двигательными и другими нарушениями [5, 8, 11, 13, 16]. Все указанные структуры различны по нейрохимическим и функциональным характеристикам, по организации проводящих путей [1, 8, 10, 12, 14, 15, 17, 18]. Установлена неоднородность клеточного состава рассматриваемых ядер, однако цитоархитектонически выделение в них отдельных подструктур представляет значительную трудность. По этой причине взаимные связи подструктур названных ядер исследованы недостаточно, хотя знание их организации может быть полезным не только при создании моделей функционирования базальных ганглиев в норме, но и при изучении их патологии [5, 7]. Цель настоящего исследования — изучить особенности организации проекций отдельных подструктур ZI, PPN и NPM и функционально различных ядер паллидума мозга собаки.

Материал и методы. Исследование проведено 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). В стерильных условиях по стереотаксическим координатам атласа [6] вводили маркер в функционально различные структуры паллидума, в отдельные подструктуры PPN, ZI, NPM. Спустя 48 ч производили перфузию головного мозга. Введение маркера, 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 маркеров использовали 0,12–0,08 мкл 40% водного раствора пероксидазы хрена (HRP) (тип VI, Sigma, США) или 0,1 мкл 2,5% HRP, конъюгированной с агглютинином проростков пшеницы (WGA, Sigma, США). HRP является ретроградным, а HRP—WGA — одновременно ретроградным и антероградным маркером. Перфузию, а также последующую обработку мозга осуществляли по прописи М.М. Mesulam [9], используя тетраметилбензидин для гистохимического выявления HRP в телах и аксонах нейронов. Определение фронтальных уровней гистологических срезов мозга, идентификацию исследуемых структур паллидума, а также PPN, ZI и NPM проводили в соответствии с атласом [6] и собственными данными по изучению у собаки топографии и цитоархитектоники PPN [2] и ZI [3]. У каждого животного маркированные клетки подсчитывали на одном фронтальном срезе мозга, на котором их было максимальное число.

Результаты исследования. Полученные данные о распределении в подструктурах ZI, PPN и NPM меченых нейронов при инъекции маркера в структуры паллидума представлены в табл. 1. Зоны локализации инъекированных

Таблица 1

Распределение меченых тел нейронов и аксонов в подструктурах неопределённой зоны промежуточного мозга (ZI), ножкомостного ядра (PPN) и комплекса глубокого мезенцефалического ядра (NPM) на одном фронтальном срезе мозга при инъекциях маркера в структуры паллидума мозга собаки

№ животных	Локализация зон инъекций маркера (HRP или HRP—WGA) в структурах паллидума	Фронтальные уровни по атласу [6]	ZI				PPN			NPM	
			ZIr	ZId	ZIv	ZIc	mPPNd	IPPNd	PPNc	Cun	Subcun
3	GP(HRP)	25,0–24,0	0	+	+	+	0	0	++	++	0
1	GP (HRP—WGA)	23,5–22,5	AMA	+AMA	+AMA	0	0	0	++	++	0/AMA
4	GP(HRP)	22,5–20,5	0	+	+	++	++	++	++	++	++
2	GP(HRP)	20,0–19,0	0	+	+	++	++	0	++	++	+AMA
5	GP (HRP—WGA)	20,5–19,5	AMA	+AMA	+AMA	++/AMA	++/AMA	0	++	++	+AMA
6	GP (HRP)	16,5–14,0	0	0	0	++	0	0	++	++	+
7	Ent (HRP—WGA)	22,0–19,5	AMA	+AMA	+AMA	++/AMA	++/AMA	0	++	+	++/AMA
9	Ent(HRP)	21,0–19,0	0	+	++	++	0	0	++	++	++
8	Ent (HRP—WGA)	20,0–19,0	AMA	+AMA	+AMA	++/AMA	++/AMA	0	++	++	++/AMA
10	Ent (HRP—WGA)	16,5–15,5	0	0	0	+	0	0	++	++	++/AMA
11	VP (HRP—WGA)	24,5–23,5	0	0	0	0	0	0	++	0	0
12	VP (HRP)	24,5–23,5	0	0	0	0	0	0	++	0	0

Примечание. Здесь и в табл. 2: 0 — меченые нейроны отсутствовали; + — 1–3 нейрона; ++ — 4–10 нейронов; +++ — более 10 нейронов; AMA — антероградно меченые аксоны; структуры паллидума: GP — бледный шар; Ent — энтопедункулярное ядро; VP — вентральный паллидум; секторы ZI: ZIr — ростральный; ZId — дорсальный; ZIv — вентральный; ZIc — каудальный; части PPN: IPPNd — латеральный сегмент диффузной части; mPPNd — медиальный сегмент диффузной части; PPNc — компактная часть; ядра комплекса NPM: Cun — клиновидное; Subcun — подклиновидное; маркеры: HRP — пероксидаза хрена; HRP—WGA — пероксидаза хрена, конъюгированная с агглютинином проростков пшеницы.

маркеров в рассматриваемых ядрах проиллюстрированы на рис. 1.

При введении маркера в бледный шар (собаки № 1–6) маркированные нейроны и аксоны отмечены в дорсальном, вентральном и каудальном секторах ZI, а в ростральном секторе — только меченые аксоны. Аналогичный характер ретроградного и антероградного мечения выявлен при введении маркера в энтопедункулярное ядро (собаки № 7–10). Маркированные клетки и аксоны отмечены в дорсальном, вентральном и каудальном секторах ZI, а в ростральном секторе — только меченые аксоны. При введении маркера в вентральный паллидум (собаки № 11–12) мечения тел нейронов и аксонов в ZI не обнаружено.

У собак (№ 1–12), которым инъекцировали маркер в любую из структур паллидума, мечение тел нейронов и аксонов наблюдалось в латеральной области диффузной и компактной частях PPN. В медиальной области диффузной части PPN меченые нейроны были обнаружены только у собаки № 4 с введением маркера в средний отдел бледного шара.

Введение маркера в бледный шар (собаки № 1–6) вызывало мечение нейронов в клиновидном, подклиновидном, глубоком мезенцефалическом ядрах NPM, а в последнем ядре были выявлены еще и меченые аксоны. У животных (№ 7–10), которым инъекцировали маркер в энтопедункулярное ядро, маркированные тела нейронов и аксоны были отмечены в клиновидном и глубоком мезенцефалическом ядрах комплекса NPM, а в подклиновидном — только меченые тела нейронов. Ни в одной



Рис. 1. Локализация инъекций маркеров в паллидуме (вертикальная штриховка, собаки № 1–12), ножкомостовом ядре (PPN, косая штриховка, собаки № 13–16), неопределённой зоне (ZI, горизонтальная штриховка, собаки № 17–20).
 MEA — медиальный сегмент PPNd; CD — хвостатое ядро; CTF — центральное поле покрышки; cs — центральное верхнее ядро; Ip — межножковое ядро; Put — скорлупа; xsep — перекрест волокон передних ножек мозжечка. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1. Цифры под срезами обозначают фронтальные уровни срезов мозга по атласу [6].

Таблица 2

Распределение меченых нейронов в структурах паллидума при инъекции пероксидазы хрена в разные подструктуры неопределённой зоны (ZI) промежуточного мозга и ножкомостового ядра (PPN) мозга собаки

№ животных	Локализация зон инъекций HRP в разных подструктурах PPN и ZI	Фронтальные уровни по атласу [6]	Ядра паллидума		
			VP	GP	Ent
14	l,mPPNd	5,5–4,5	+	+	++
15	l,mPPNd	5,5–3,5	++	++	+++
13	lPPNd	4,5–3,0	++	+	+
16	PPNc	4,5–3,5	++	+	+
17	ZI _r	16,5–15,5	0	+	+
18	ZI _{d, v}	14,5–14	0	++	+
19	ZI _{d, v, c}	14,5–13	0	+++	++
20	ZI _c	13,0–11,5	0	++	+

из подструктур NPM не обнаружено мечения при введении маркера в вентральный паллидум (собаки № 1–12).

Распределение меченых нейронов в структурах паллидума при инъекции маркера в ZI и PPN представлено в табл. 2. При введении маркера в любую часть PPN (собаки № 13–16) во всех структурах паллидума наблюдались меченые клетки. Введение маркера в разные сектора ZI (собаки № 17–20) вызывало мечение нейронов только в бледном шаре и энтопедункулярном ядре, и ни у одного животного не обнаружено меченых клеток в вентральном паллидуме.

Обсуждение полученных данных. Ранее в паллидуме, на основании преобладания афферентных волокон, направляющихся от лимбических или моторных структур, были выделены лимбические (вентральный паллидум) и моторные (бледный шар) области, а также территории, получающие такие волокна из функционально различных источников (энтопедункулярное ядро) [1, 12]. Функционально различные области также были выделены в PPN и NPM. На основании установленных связей разных секторов ZI с функционально специфическими мозговыми центрами, в ней были выделены лимбические (ростральный и дорсальный) и сенсомоторные (вентральный и каудальный) сектора [10]. На основании преобладания связей с моторными структурами и участия в контроле локомоции, медиальную область диффузной части PPN, определяемую также как мезенцефалическое экстрапиримидное поле (МЕА), можно рассматривать как моторную область [1, 15, 16]. Латеральная область диффузной части и компактная часть PPN получают афферентные волокна из функционально различных источников [1, 18]. Все подструктуры NPM имеют существенные связи с моторными мозговыми образованиями и участвуют в организации

моторных актов [4, 16, 17], поэтому они могут быть отнесены к моторным образованиям.

Данные об организации связей между функционально различными структурами паллидума и ZI, PPN и NPM обобщены на рис. 2.

Как показано на схеме, бледный шар, получающий афферентные волокна преимущественно из моторных структур, и энтопедункулярное ядро — из функционально различных источников имеют реципрокные связи как с моторным (дорсальным), так и с лимбическими (вентральным и каудальным) секторами ZI. На моторный ростральный сектор ZI бледный шар и энтопедункулярное ядро проецируются, но от него не получают проекционных волокон. Связи между ZI и вентральным паллидумом не были установлены. Не выявлены также связи и между вентральным паллидумом и NPM. При этом глубокое мезенцефалическое ядро комплекса NPM реципрокно связано с двумя другими ядрами паллидума — бледным шаром и энтопедункулярным ядром, а клиновидное ядро — реципрокно только с энтопедункулярным ядром. Установлены односторонние проекции на бледный шар клиновидного и подклиновидного ядер, и последнего — на энтопедункулярное ядро. Из всех названных выше структур связи с вентральным паллидумом выявлены только у PPN, а именно, с латеральным его сегментом диффузной части и с компактной частью. Эти же части PPN также реципрокно связаны с бледным шаром и энтопедункулярным ядром. От медиальной области диффузной части PPN, функционирующей в моторной системе, выявлены ипсилатеральные проекции только на бледный шар.

На основании установленных особенностей организации проекций отдельных сегментов ZI, PPN и NPM и функционально различных ядер паллидума мозга собаки, можно заключить, что их подструктуры, участвующие преимущественно в функционировании моторной системы, связа-

ны с функционально аналогичными структурами паллидума. В большинстве же функционально различных подструктур ZI, PPN, NPM и паллидума наблюдается перекрытие проекционных волокон, исходящих от нейронов функционально различных сегментов исследуемых структур, что свидетельствует о возможности интеграции функционально различной информации на уровне названных образований [7].

Необходимо отметить, что связи между последними у собаки совсем не были исследованы. Сведения об организации связей отдельных подструктур NPM, PPN и ZI с ядрами паллидума довольно фрагментарны и ограничены у других животных. У крыс и кошек, у которых изучались эти связи, они рассматривались без учёта морфологической гетерогенности указанных образований [4, 10, 14, 15, 17]. Использование авторами разной терминологии подструктур исследуемых ядер также затрудняло сравнение результатов, полученных на разных животных. Тем не менее, сопоставление результатов настоящего исследования с данными литературы позволяет заключить, что у крысы и кошки, как и у собаки, с паллидумом в основном связаны клиновидное и глубокое мезенцефалическое ядра NPM. По существу, внутривидовых различий в организации связей между этими структурами не выявлено. Однако некоторые отличия в организации паллидарных проекций PPN у собаки по сравнению с другими животными обнаружены. У собаки компактная часть и латеральный сегмент диффузной части PPN имеют реципрокные связи со всеми структурами паллидума, а медиальный сегмент диффузной части односторонне проецируется только на бледный шар. У крысы от этой части PPN проекции направлены и на остальные ядра паллидума [15]. Хотя показано наличие связей между ZI и паллидумом у крысы [10], но детальные исследования связей отдельных секторов ZI с каждой структурой паллидума не проводились ни на одном животном.

Анализируя значение полученных данных для функциональных исследований, можно заключить, что все рассматриваемые структуры имеют с паллидумом двусторонние связи, посредством которых они могут влиять на его активность и, в конечном счёте, на обработку информации в базальных ганглиях. Особо следует подчеркнуть актуальность исследования малоизученных восходящих проекций ZI и нижележащих среднемозговых ядер, которые признаны локомоторными центрами [16] на паллидум. Полагают, что при принятии быстрого решения именно на уровне исследованных структур ствола мозга [18] осу-

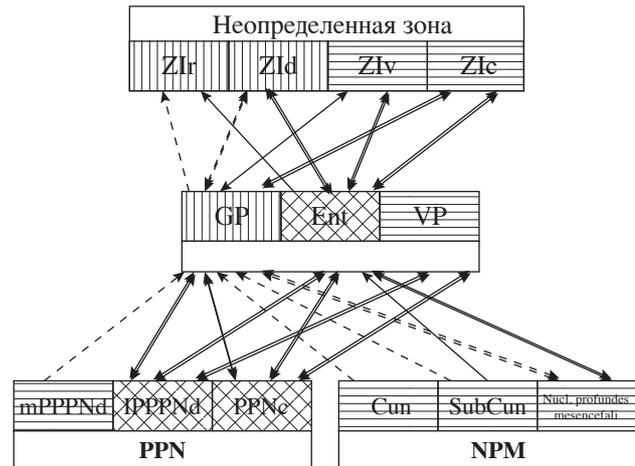


Рис.2. Организация проекций между функционально различными структурами паллидума и отдельными подструктурами неопределённой зоны (ZI) промежуточного мозга собаки, ножкомостового (PPN) и комплекса глубокого мезенцефалического (NPM) ядер.

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, вовлечёнными в функционирование моторной системы; двойные штриховые — реципрокные. Остальные обозначения те же, что и в табл.1.

ществляется селекция поведенческого моторного акта.

Таким образом, полученные в единых методических условиях данные об организации связей между исследуемыми ядрами базальных ганглиев у собаки являются приоритетными для эволюционной морфологии. Выявленные особенности организации реципрокных проекционных систем, связывающих отдельные подструктуры ZI, PPN, NPM и функционально неоднородные структуры паллидума, позволили проанализировать возможные пути проведения специфической информации и её интеграции в морфофункциональной системе базальных ганглиев, к которой все эти ядра, несомненно, относятся, поскольку они тесно взаимосвязаны друг с другом. Полученные данные могут способствовать совершенствованию теоретических моделей функционирования системы базальных ганглиев, предложенных для понимания обработки в ней функционально различной информации, а также созданию моделей, интерпретирующих механизмы возникновения двигательных и иных расстройств, наблюдаемых при неврологических заболеваниях, патогенез которых связан с дисфункцией изученных ядер.

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. Горбачевская А.И. и Чивилёва О.Г. Структурная организация педункулопонтинного тегментального ядра мозга собаки. Морфология, 2004, т. 126, вып. 5, с. 11–15.
3. Горбачевская А.И. и Чивилёва О.Г. Структурная организация неопределённой зоны промежуточного мозга собаки. Морфология, 2007, т. 128, вып. 3, с. 11–15.
4. Кратин Ю.Г. и Сотниченко Т.С. Неспецифические системы мозга. Л., Наука, 1987.
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, London. The MIT Press, 1970.
7. 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.
8. Mena-Segovia J., Bolam J.P. and Magill P.J. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family? *Trends in Neurosci.*, 2004, v. 27, № 10, p. 585–588.
9. 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.
10. Mitrofanis J. Some certainty for the «zone of uncertainty»? exploring the function of the zona incerta. *Neuroscience*, 2005, v. 130, № 1, p. 1–15.
11. 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.
12. Parent A. *Comparative Neurobiology of the Basal Ganglia*. N-Y, J. Willy and Sons, 1986.
13. Plaha P., Khan S., Javed S. and Gill S.S. Caudal zona incerta as an alternative target for the treatment of tremor with deep brain stimulation. *Eur. Neurol. Rev.*, 2010, v. 4, № 1, p. 91–96.
14. 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.
15. Rye D.B., Saper C.B., Lee H.J. et al. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J. Comp. Neurol.*, 1987, v. 259, № 4, p. 483–528.
16. Takakusaki K., Habaguchi T., Ohtinata-Sugimoto J. et al. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, 2003, v. 119, № 1, p. 293–308.
17. Veazey R.B. and Severin C.M. Afferent projections to the deep mesencephalic nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 1982, v. 204, № 1, p. 134–150.
18. 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 Behavioral Biology*, 2009, v. 58, p. 143–157.

Поступила в редакцию 28.12.10

INTERCONNECTIONS OF SUBSTRUCTURES OF PALLIDUM, PEDUNCULOPONTINE NUCLEUS, ZONA INCERTA, AND DEEP MESENCEPHALIC NUCLEUS — THE OUTPUT STRUCTURES OF THE BASAL GANGLIA MORPHO-FUNCTIONAL SYSTEM

A.I. Gorbachevskaya

Method of anterograde and retrograde axonal transport of horseradish peroxidase was used to study the organization of projections of different substructures of zona incerta (ZI), pedunculopontine nucleus (PPN), deep mesencephalic nucleus (DMN) complex, and functionally distinct structures of the pallidum of dog brain (n=20). It was found that pallidum and nucleus entopeduncularis are connected by reciprocal projections with dorsal, ventral and caudal sectors of ZI, as well as with DMN, lateral segment of the pars dissipata, and the pars compacta of PPN. The rostral sector of ZI, cuneiform and subcuneiform nuclei of DMN complex, the medial region of PPN pars dissipata are connected by ipsilateral projections with the same pallidal nuclei. Among all the structures studied, the presence of reciprocal connections with the ventral pallidum was found only in the lateral segment of the pars dissipata and pars compacta of PPN. The possible pathways of transfer of functionally different information and its integration in the investigated projection systems, are discussed.

Key words: *basal ganglia, pallidum, zona incerta, pedunculopontine tegmental nucleus, deep mesencephalic nucleus*

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