

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕЙРОНАУКИ

**АНАЛИЗ ПУТЕЙ ВЛИЯНИЯ ДОРСАЛЬНОГО ЯДРА ШВА
НА БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ НА ОСНОВЕ ТОПОГРАФИИ
ПРОЕКЦИЙ МЕЖДУ НИМИ**

© А. И. Горбачевская, Н. Б. Саульская

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: nbsinfran@yandex.ru

Методом аксонного транспорта ретроградных маркеров были исследованы особенности организации проекционных систем, связывающих отдельные части дорсального ядра шва (DRN) с функционально различными сегментами структур стриопаллидума. Фактически были детализированы возможные пути, по которым DRN может осуществлять модуляцию структур морфофункциональной системы базальных ганглиев. Выявленные проекции на лимбические сегменты входных ядер базальных ганглиев от дорсальной части DRN, иннервированной лимбическими структурами, свидетельствуют о возможности проведения лимбической информации по этим путям. На выходные ядра базальных ганглиев, но на функционально разные сегменты паллидарных ядер направлены проекции от всех частей DRN. Наблюдаемое в энтопедункулярном ядре перекрытие терминальных полей нейронов из всех частей DRN, получающих и передающих в систему базальных ганглиев функционально различную информацию, свидетельствует о возможном взаимодействии ее в этом ядре. Значение полученных данных для создания моделей, помогающих понять функционирование базальных ганглиев в норме и при их патологии, обсуждается.

Ключевые слова: дорсальное ядро шва, хвостатое ядро, скорлупа, прилежащее ядро, бледный шар, энтопедункулярное ядро, вентральный паллидум.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 5. С. 545—554. 2018

A. I. Gorbachevskaya, N. B. Saulskaya. THE ANALYSIS OF THE PATHWAYS OF THE DORSAL RAPHE NUCLEUS INFLUENCE ON TO THE BASAL GANGLIA ON THE BASIS OF THE TOPOGRAPHY OF THE PROJECTIONS BETWEEN THEM. I. P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: nbsinfran@yandex.ru.

The peculiarities of the organization of projection systems, which connect the separate parts of the dorsal raphe nucleus (DRN) with striopallidum functionally different segments, were studied by the method of axonal transport of the retrograde markers. Practically the possible pathways, by which DRN can realize modulation of the structures of the basal ganglia morphofunctional system, were detailed. The revealed projections to the limbic segments of the input basal ganglia nuclei from the dorsal part DRN, which are innervated by the limbic structures, testify about opportunity of conducting of the limbic information by these pathways. Projections from all parts DRN are directed to the output basal ganglia nuclei, but to the functionally different segments of pallidum nuclei. Observed in the entopeduncular nucleus overlapping of terminal fields axons of neurons from all parts DRN, which receive and transmit the functionally various information to the basal ganglia system, testify about their possible interface in that nucleus. The importance of the

received dates for the creation of models, which help to understand the basal ganglia functioning in norm and under their pathology are discussed.

Key words: dorsal raphe nucleus, nucleus caudatus, putamen, nucleus accumbens, globus pallidus, entopeduncular nucleus, ventral pallidum.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 5. P. 545—554. 2018

Серотонин, вырабатываемый в ядрах шва, участвует в реализации многих поведенческих и физиологических процессов, включая моторный контроль, цикл сон—бодрствование, пищевое поведение, сенсорную чувствительность, регуляцию боли, ответы организма на неконтролируемые стрессорные воздействия [11, 12, 18, 29, 31]. Установлено, что базальные ганглии иннервированы преимущественно волокнами, приходящими из дорсального ядра шва (DRN) [14, 20, 25, 26, 28], а серотонин играет важную роль в функционировании базальных ганглиев в норме [5] и при патологии [5, 8, 10, 12, 23]. Так, при болезни Паркинсона, навязчиво-принудительном расстройстве, синдроме Тауретта, депрессии, тревожности происходят изменения в уровне серотонина в нервных кругах, компонентами которых являются базальные ганглии [23]. В базальных ганглиях были идентифицированы все известные рецепторы серотонина, причем распределение рецепторов в разных ядрах и их вклад в контроль активности этих ядер были различными [5]. При изучении у разных животных связей между ядрами шва и базальными ганглиями в основном обращали внимание только на наличие связей, не детализируя топикку этих проекций. Существенно, что у собаки проекции между этими структурами вообще не рассматривались. Поскольку DRN [3—5, 10, 11, 29], так же как и базальные ганглии [1, 7, 19, 24], гетерогенно по морфологическим, нейрохимическим и функциональным характеристикам, по этим показателям в нем выделяют различные подотделы, а именно дорсальную, вентральную и вентролатеральную области, вовлеченные в осуществление разных функций [10]. Однако отсутствуют данные, как различные области DRN иннервируют функционально различные области базальных ганглиев. Выяснение этого вопроса важно для понимания возможной роли DRN и серотонинергической иннервации в организации функций базальных ганглиев.

Цель настоящего исследования — на основании анализа организации проекционных систем, связывающих дорсальную, вентральную и вентролатеральную области DRN с различными сегментами структур стриопаллидума, выяснить возможные пути влияния этих областей DRN на различные в функциональном отношении отделы стриопаллидума, являющегося основным компонентом базальных ганглиев.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на 26 взрослых беспородных собаках 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 (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%-ного водного раствора пероксидазы хрена (ПХ) (фирма Sigma, тип VI). В стерильных условиях по стереотаксическим координатам атласа [6] маркер вводили шприцем Гамильтона в функционально различные области ядер стриопаллидума. В последнем на основании преобладания входов от лимбических или моторных структур были выделены лимбические (вентральные отделы хвостатого ядра, скорлупы и паллидума, медиальный сегмент прилежащего ядра, вентральный паллидум) и моторные (дорсальные отделы структур стриопаллидума) области, а также территории, получающие входы от функционально раз-

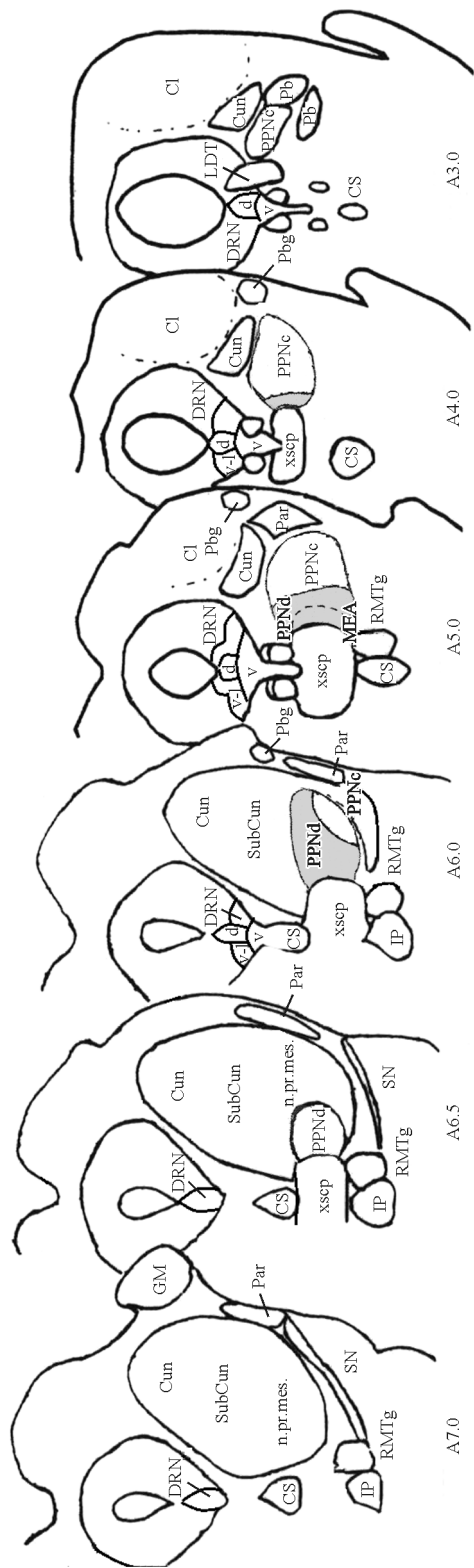


Рис. 1. Схема локализации ядер шва мозга собаки.

Структуры мозга: CI — нижний буторок четверохолмия. Ядра среднего мозга: CS — центральное верхнее (медиальное ядро шва); Cun — клиновидное; DRN — дорсальное ядро шва и его части: d — дорсальная; v — вентральная; v-l — вентролатеральная; IP — межножковое; GM — медиальное колленчатое; LDT — латеральное дорсальное тегментальное; Lid — дорсальное ядро латеральной пегли; n.pr.mes. — глубокое среднелозговое; Par — околопеглевое ядро; Pb — парабрахильное; Pbg — ядро ручки заднего двуххолмия; PPN — перипедункулярное; PPNd — рostrомедиальное тегментальное; R — красное; SN — черное вещество; SubCun — подклиновидное; xscp — перекрест волокон передних ножек мозжечка. Цифры — фронтальные уровни срезов мозга по атласу [6].

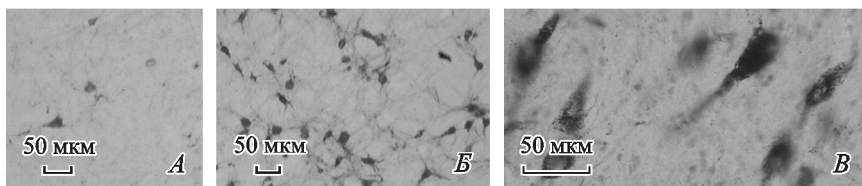


Рис. 2. Нейроны дорсального ядра шва мозга собаки: NADPH-d — позитивные, редко расположенные в дорсальной части (А) и более плотно сгруппированные в вентролатеральной части (Б); ПХ — меченые нейроны в вентральной части (Б).

личных источников (латеральный сегмент прилежащего ядра, энтопедункулярное ядро) [1, 19]. Спустя 48 ч после введения маркера под глубоким наркозом производили перфузию головного мозга. Эту процедуру, а также последующую обработку мозга осуществляли по прописи [16], используя тетраметилбензидин для гистохимического выявления ПХ в нейрональных телах. У каждого животного маркированные ПХ клетки в исследуемых частях DRN 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 стриопаллидума. Определенные фронтальных уровней гистологических срезов мозга и исследуемых структур стриопаллидума и DRN осуществляли в соответствии с используемым атласом мозга собаки.

Следует отметить, что не существует четких критериев для разделения DRN на подобласти. В этом ядре некоторые авторы у разных животных дифференцировали разное количество подобластей, локализованных в ростокаудальном направлении [14, 20, 25, 29]. Наиболее часто в дорсовентральном направлении исследователи [3, 10, 15, 21, 22, 26, 31] подразделяли DRN на дорсальную, вентральную и вентролатеральную части. Такая классификация была принята и у собаки в нашем исследовании, поскольку было замечено, что деление на части DRN аналогично у разных животных. Для определения анатомической топографии отдельных частей DRN окрашивали фронтальную серию целлоидиновых срезов мозга крезильовым фиолетовым по классическому методу Ниссля, а также обрабатывали серию замороженных срезов мозга для идентификации никотинамидадениндинуклеотидфосфат-диафороза (NADPH-d)-позитивных нейронов по методу [30], как подробно описано ранее [2]. Полагают [29], что выявление таких нейронов в DRN способствует определению границ его отдельных подобластей. На срезах мозга собаки, окрашенных крезильовым фиолетовым, в DRN были различимы отдельные подобласти. На рис. 1 представлена топография у собаки отдельных частей DRN, которые соответствуют частям, идентифицированным в этом ядре у других животных [21, 22]. Особенно помогло уточнению локализации частей DRN распределение в нем NADPH-d-позитивных нейронов, которые располагались диффузно в дорсальной и вентральной частях (рис. 2, А) и были сгруппированы более плотно в вентролатеральной части (рис. 2, Б).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение меченых нейронов в разных частях DRN при инъекциях ретроградного маркера в функционально различные сегменты структур стриопаллидума представлено в таблице. В I группе животных при введении маркера в дорсолатеральный (собаки № 1—2), дорсомедиальный (собаки № 3—4) и вентролатеральный (собаки № 5—6) сегменты хвостатого ядра ни в одной части DRN меченые нейроны не были обнаружены. Только у собак № 7—8, у которых зона

Распределение меченых нейронов в разных частях дорсального ядра шва при инъекциях ретроградного маркера в функционально различные сегменты структур стриопаллидума

Группа животных	№ животного	Локализация зон инъекций маркера в структурах стриопаллидума	Фронтальные уровни срезов по атласу [6]	Меченые ПХ-нейроны в дорсальном ядре шва		
				дорсальная часть	вентральная часть	вентро-латеральная часть
I	1	d-ICD	26.5—25.0	0	0	0
	2	d-ICD	27.0—26.0	0	0	0
	3	d-mCD	25.0—24.0	0	0	0
	4	d-mCD	23.5—21.5	0	0	0
	5	v-ICD	27.0—25.5	0	0	0
	6	v-ICD	25.0—23.0	0	0	0
	7	v-mCD	27.0—26.0	++	0	0
	8	v-mCD	27.0—26.0	++	0	0
II	9	vPUT	28.5—27.5	++	0	0
	10	vPUT	24.0—23.0	++	0	0
	11	dPUT	23.5—22.5	0	0	0
	12	dPUT	19.0—16.0	0	0	0
III	13	mACC	28.0—26.5	+	0	0
	14	mACC	26.5—26.0	++	0	0
	15	lACC	29.5—28.0	0	0	0
	16	lACC	29.0—26.5	0	0	0
IV	17	dGP	23.5—22.5	0	0	++
	18	dGP	21.0—19.5	0	0	++
	19	vGP	22.5—20.5	++	0	+
	20	d+vGP	25.0—24.0	++	0	+
V	21	ENT	22.0—19.5	+	+	++
	22	ENT	21.0—19.0	+	+	++
	23	ENT	18.5—17.0	+	+	++
	24	ENT	19.5—18.0	+	+	++
VI	25	VP	24.5—23.5	++	0	0
	26	VP	24.5—23.5	++	0	0

Примечание. На одном фронтальном срезе мозга: 0 — меченые нейроны отсутствовали; + — (1—3); ++ — (4—10); структуры стриопаллидума и их сегменты: GP — бледный шар; VP — вентральный паллидум; ACC — прилежащее ядро; PUT — скорлупа; CD — хвостатое ядро; ENT — энтопедункулярное ядро; d — дорсальный; d-l — дорсолатеральный; d-m — дорсомедиальный; m — медиальный; l — латеральный; v — вентральный; v-l — вентролатеральный; v-m — вентромедиальный.

введения маркера локализована в вентромедиальной области хвостатого ядра, маркированные клетки были выявлены в дорсальной части DRN.

Во II группе животных, которым инъекцировали маркер в скорлупу, только при введении его в вентральный ее сегмент меченые нейроны были отмечены лишь в дорсальной части DRN у собак № 9—10. Когда маркер был локализован в дорсальном сегменте скорлупы (собаки № 11—12), меченых клеток в исследуемом ядре шва обнаружить не удалось.

Собаки с инъекцией маркера в прилежащее ядро составляли III группу животных. У собак № 13—14, у которых область инъекцируемого маркера была ограничена только медиальным сегментом прилежащего ядра, меченые нейроны были идентифицированы в дорсальной части DRN, как и у животных из предыдущих групп с введением маркера в вентральные сегменты структур стриатума. Мече-

ные клетки не встречались в DRN у собак № 15—16, которым вводили маркер в латеральный сегмент прилежащего ядра.

Иной характер мечения нейронов наблюдали у животных IV группы, когда вводили маркер в структуры паллидума. При введении маркера в дорсальный сегмент бледного шара (собаки № 17—18) маркированные клетки были отмечены в вентролатеральной части DRN. Эта, а также дорсальная часть рассматриваемого ядра шва содержали меченые нейроны, когда зона инъекцируемого маркера была в вентральном сегменте бледного шара (собака № 19) или распространялась еще на его дорсальный сегмент (собака № 20).

Во всех частях DRN были зарегистрированы ПХ-меченые нейроны (рис. 2, В) у животных V группы, область введения маркера у которых была ограничена энтопедункулярным ядром (собаки № 21—24). Наконец, введение маркера в вентральный паллидум у животных VI группы (собаки № 25—26) вызывало мечение нейронов только в дорсальной части DRN.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ литературы свидетельствует, что, как и базальные ганглии [1, 7, 19, 24], DRN состоит из функционально отличных частей, различающихся по морфологии нейронов и их электрофизиологическим свойствам, по составу нейромедиаторов, по проекциям, связывающих их с разными структурами [3—5, 10, 11, 14, 15, 20, 25, 26, 29]. В исследовании, посвященном изучению функциональной организации DRN, было высказано предположение, что в определении функциональной принадлежности его отдельных подструктур имеют значение источники их афферентных проекций и их нейрохимический состав [29]. Несмотря на то что на все части DRN идентифицированы проекции от одних и тех же лимбических структур (вентромедиальной префронтальной коры, миндалины, гипоталамуса, гиппокампа, маммилярного тела), необходимо иметь в виду, что они могут быть направлены из разных их сегментов, отличающихся по анатомическим, функциональным, нейрохимическим характеристикам. Очень важными для определения функциональной специализации отдельных частей DRN были признаны входящие в них афферентные волокна от нейронов миндалевидных ядер [4, 15]. Так, медиальное ядро миндалины, нейроны которого иммунореактивны на тирозингидроксилазу, вазопрессин, NADPH-d, проецируется на части DRN, локализованные около средней линии (дорсальная и вентральная), а центральное ядро миндалины, в котором выявлены ГАМК-иммунореактивные нейроны и вырабатывается кортиколиберин — нейрогормон, имеющий отношение к стрессу, — на вентролатеральную часть этого ядра. Также было продемонстрировано топографическое устройство проекций на разные части DRN и от других лимбических структур [29]. На основании проведенного анализа проекционных волокон, связывающих DRN с различными мозговыми структурами, было ранее заключено, что разные части этого ядра вовлечены в осуществление разных функций. Было признано, что дорсальная часть, которая реципрокно связана с вышеназванными лимбическими структурами, участвует в реализации эмоционального поведения [27]. На основании входов в вентролатеральную часть DRN от сетчатки и висцеросенсорные — от языкоглоточного и блуждающего нервов, а также от лимбических структур, в которых вырабатывается кортиколиберин [10, 15], и выходов из этой части на гипоталамус, продолговатый и спинной мозг, было сделано предположение об участии вентролатеральной части DRN в поведенческих ответах, связанных со стрессом, депрессией [11]. Обоснованием участия вентральной части DRN в моторной и когнитивной функциях послужило наличие проекций, направленных от нее на моторные, сенсомоторные и фронтальные поля коры [26]. Как уже замечено, оценке функциональной принадлежности разных частей DRN может способствовать также знание нейрохимического состава их нейронов и

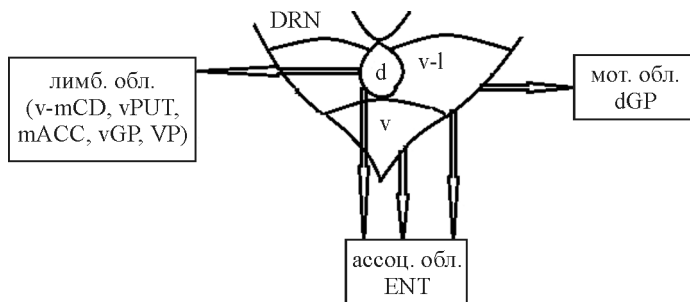


Рис. 3. Схема проекций разных частей дорсального ядра шва на функционально различные сегменты структур стриопаллидума мозга собаки.

mACC — медиальный сегмент прилежащего ядра; v-mCD — вентромедиальный сегмент хвостатого ядра; DRN — дорсальное ядро шва и его части: d — дорсальная; v — вентральная; v-l — вентролатеральная; ENT — энтопедункулярное ядро; GP — бледный шар и его сегменты; d — дорсальный; v — вентральный; vPUT — вентральный сегмент скорлупы; VP — вентральный паллидум.

входящих проекционных волокон. В DRN выявлены нейроны, содержащие и не содержащие серотонин, дофамин, ГАМК, глутамат, синтазу окиси азота и нейропептиды — энкефалин, вещество P, холецистокинин, галанин, кортиколиберин и некоторые другие. Установлено, что все эти вещества имеют топографическое распределение в DRN и часто локализованы с серотонином [31]. В частях DRN, прилежащих к средней линии (дорсальная и вентральная части), перемешаны клетки, содержащие дофамин или серотонин, а также находятся клетки, в которых серотонин колокализован с транспортерами глутамата. В вентромедиальной и вентролатеральной областях DRN сконцентрированы нейроны, содержащие ГАМК. В дорсомедиальной и вентромедиальных областях DRN в большинстве нейронов серотонин колокализован с синтазой окиси азота, а в вентролатеральной части таких нейронов не выявлено, хотя есть нейроны, содержащие этот фермент [29]. Эти авторы полагают, что нейроны, содержащие синтазу окиси азота, преобладают в областях, связанных со стрессом и депрессией. Характерно, что при физическом или психологическом стрессе большее число NADPH-d-позитивных нейронов, которые идентичны нейронам, содержащим синтазу окиси азота, было выявлено в ростральной дорсомедиальной и каудальной вентролатеральной частях DRN [29].

Учитывая приведенные сведения о функциональной и нейрохимической гетерогенности ядер DRN и известные данные об этом для ядер стриопаллидума [1, 7, 19, 20, 24], были проанализированы полученные в настоящей работе данные об организации проекций от функционально различных частей DRN на отдельные сегменты ядер стриопаллидума. Как проиллюстрировано на рис. 3, очевидно, что на лимбические области базальных ганглиев (вентральный паллидум, вентральный сегмент бледного шара, вентромедиальные области хвостатого ядра и скорлупы, прилежащее ядро) проецируется только дорсальная часть DRN, участвующая в реализации эмоционального поведения. На моторный дорсальный сегмент бледного шара направлены проекции из вентролатеральной части DRN, участвующей в поведенческих ответах на стрессорные стимулы. Вентральная часть DRN, которая вовлечена в осуществление моторных и когнитивных функций, иннервирует только ассоциативное энтопедункулярное ядро. Стоит отметить, что на это ядро направлены проекции и от двух других частей DRN.

Как можно заметить на схеме, только дорсальная часть DRN проецируется на входные ядра базальных ганглиев, причем только на лимбические их сегменты (вентральные сегменты хвостатого ядра и скорлупы, медиальный сегмент прилежащего ядра). Представленная топографическая организация проекций, связыва-

ющих дорсальную часть DRN, иннервированную лимбическими структурами, с лимбическими подобластями стриопаллидума, свидетельствует о возможности сегрегированного проведения лимбической информации по исследуемым путям. На выходные ядра стриопаллидума, но на функционально разные их сегменты, направлены проекции от всех частей DRN: от дорсальной части — на лимбические, вентральный паллидум и вентральный сегмент бледного шара; от вентролатеральной части — на моторный дорсальный сегмент бледного шара; от всех частей DRN — на ассоциативное энтопедункулярное ядро. Наблюдаемое в энтопедункулярном ядре перекрытие терминальных полей инициальных нейронов из всех частей DRN, получающих и передающих в круги базальных ганглиев функционально различную информацию, свидетельствует о возможном взаимодействии ее на этом уровне.

Следует подчеркнуть, что проекции ядер шва на базальные ганглии собаки ранее не изучались. Более того, ни на собаках, ни на других животных ранее не было данных об организации проекций на каждое из ядер стриопаллидума от отдельных частей DRN с анализом их функциональной принадлежности. При этом работы, посвященные изучению проекций ядер шва на базальные ганглии, проводились и даже отмечалось, что основным источником указанных проекций является DRN у приматов, кошек, грызунов [14, 17, 25, 26, 28] и человека [20]. При использовании гистохимии, автордиографии, иммунофлуоресценции было показано, что серотонинергические волокна нейронов DRN широко представлены в базальных ганглиях, при этом была продемонстрирована неодинаковая плотность их распределения в разных базальных ганглиях, причем большая — в вентральных отделах [14, 20, 25, 29]. Однако сведения о том, из каких частей DRN и на какие сегменты базальных ганглиев направлены проекционные волокна, очень фрагментарны. Более того, при изучении таких связей не проводился анализ функциональной принадлежности отдельных частей DRN, источников стриопаллидарных проекций и сегментов ядер стриопаллидума, получающих от них проекционные волокна.

Как уже упоминалось, серотонинергическая система играет значительную роль в модуляции структур морфофункциональной системы базальных ганглиев. Эти системы вовлечены в патофизиологию неврологических и психиатрических заболеваний, осложненных моторными и немоторными симптомами [8, 23]. Доказано, что разные симптомы неврологических заболеваний, в патофизиологию которых вовлечены исследуемые структуры, вызываются модуляцией различных территорий базальных ганглиев [13]. В этом контексте следует напомнить, что в последние годы именно изучению пространственной организации проекций предлагается уделять большее внимание [9], поскольку сведения о ней очень важны при создании моделей функционирования базальных ганглиев как в норме, так и при патологии. Полученные нами данные могут способствовать уточнению места дисфункции в нервном круге, вовлеченном в патофизиологию как двигательных расстройств, так и болезней, связанных с немоторными симптомами — с нарушением настроения, сна, депрессией, тревожностью, со стрессом. В конечном итоге представленные результаты могут быть полезны для выбора более адекватной мишени для терапевтического лечения расстройств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013—2020 годы (ГП-14, раздел 63).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

[1] Горбачевская А. И., Чивилёва О. Г. Морфологический анализ путей проведения информации в базальных ганглиях млекопитающих. Успехи физиол. наук. 34 (2): 46—63. 2003.

- [2] Горбачевская А. И. Организация проекций латеральных ядер покрышки среднего мозга на базальные ганглии мозга собаки. Морфология. 148(6): 28—33. 2015.
- [3] Caliso L. H., Akanwa A., Ma X., Pan Y., Lemos J. C., Craige C., Heemstra L. A., Beck S. G. Raphe serotonin neurons are not homogenous: electrophysiological, morphological and neurochemical evidence. *Neuropharmacology*. 61(3): 524—543. 2011.
- [4] Crawford L. K., Craige C. P., Beck S. G. Increased intrinsic excitability of lateral wing serotonin neurons of the dorsal raphe: a mechanism for selective activation in stress circuits. *J. Neurophysiol.* 103(5): 2652—2663. 2010.
- [5] Di Matteo V., Pierucci M., Esposito E., Crescimanno G., Benigno A., Di Giovanni G. Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for Parkinson's disease and other motor disorders. *Progr. Brain Res.* 172: 423—463. 2008.
- [6] Dua-Sharma S., Sharma K. N., Jacobs H. L. The canine brain in stereotaxic coordinates. Cambridge, Massachusetts, London. MIT Press. 1970.
- [7] Graybiel A. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 13(7): 244—254. 1990.
- [8] Heller A. S. Cortical-subcortical interactions in depression: from animal models to human psychopathology. *Front. Systems Neurosci.* 10: 1—10. 2016.
- [9] Jbabdi S., Sotiropoulos S. N., Behrens T. E. The topographic connectome. *Current Opinion Neurobiol.* 23(2): 207—215. 2013.
- [10] Jasinska A. J., Lowry C. A., Burmeister M. Serotonin transporter gene, stress and raphe-raphe interactions: a molecular mechanism of depression. *Trends Neurosci.* 35(7): 395—402. 2012.
- [11] Kelly K. J., Donner N. C., Hale M. W., Lowry C. A. Swim stress activates serotonergic and nonserotonergic neurons in specific subdivisions of the rat dorsal raphe nucleus in a temperature-dependent manner. *Neuroscience*. 197: 251—268. 2011.
- [12] Kranz G. S., Kasper S., Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system. *Neuroscience*. 166: 1023—1035. 2010.
- [13] Kumbhare D., Holloway K. L., Baron M. S. Parkinsonism and dystonia are differentially induced by modulation of different territories in the basal ganglia. *Neuroscience*. 353: 42—57. 2017.
- [14] Lavoie B., Parent A. Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *J. Comp. Neurology*. 299(1): 1—16. 1990.
- [15] Lee H. S., Eum Y. J., Jo S. M., Waterhouse B. D. Projection patterns from the amygdaloid nuclear complex to subdivisions of the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res.* 1143: 116—125. 2007.
- [16] 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.* 26 (2): 106—117. 1978.
- [17] Mori S., Ueda S., Yamada H., Takino T., Sano Y. Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the corpus striatum of rat, cat and monkey. *Anat. Embryol.* 173: 1—5. 1985.
- [18] Natarajan R., Forrester L., Chiaia N. L., Yamamoto B. K. Chronic-stress-induced behavioral changes associated with subregion-selective serotonin cell death in the dorsal raphe. *J. Neurosci.* 37(26): 6214—6223. 2017.
- [19] Parent A. Comparative Neurobiology of the basal ganglia. A. Willy-Interscience publication. John Willy and Sons. N. Y. 1986.
- [20] Parent M., Wallman M.-J., Cagnon D., Parent A. Serotonin innervation of basal ganglia in monkeys and humans. *J. Chem. Neuroanat.* 41(4): 256—265. 2011.
- [21] Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. N. Y. Academic Press. 1998.
- [22] Paxinos G., Huang X.-F., Toga A. W. The rhesus monkey brain in stereotaxic coordinates. San Diego. Acad. Press. 2000.
- [23] Politis M., Niccolini F. Serotonin in parkinson's disease. *Behav. Brain Res.* 277: 136—145. 2015.
- [24] Saniari M. H., Zare-Shahabadi A., Rahmani F., Rezaei N. Neurotransmission systems in Parkinson's disease. *Rev. Neurosci.* 28(5): 509—538. 2017.
- [25] Soghomonian J.-J., Descarries L., Watkins K. C. Serotonin innervation in adult rat neostriatum. II. Ultrastructural features. A radioautographic and immunocytochemical study. *Brain Res.* 481: 67—86. 1989.

[26] Steinbusch H. W. M., Van der Kooy D., Verhofstad A. A. J., Pellegrino A. Serotonergic and non-serotonergic projections from the nucleus raphe dorsalis to the caudate-putamen complex in the rat, studied by a combined immunofluorescence and fluorescent retrograde axonal labeling technique. *Neurosci. Lett.* 19(2): 137—142. 1980.

[27] Van Bockstaele E. J., Bismas A., Pickel V. M. Topography of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus that send axon collaterals to the rat prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Brain Res.* 624: 188—198. 1993.

[28] Van der Kooy D., Hattori T. Dorsal raphe cells with collateral projections to the caudate-putamen and substantia nigra: a fluorescent retrograde double labeling study in the rat. *Brain Res.* 186: 1—7. 1980.

[29] Vasudeva R. K., Lin R. C. S., Simpson K. L., Waterhouse B. D. Functional organization of the dorsal raphe efferent system with special consideration of nitroergic cell groups. *J. Chem. Neuroanat.* 41(4): 261—293. 2011.

[30] Vincent S. R., Satoh K., Armstrong D. M., Fibiger H. C. NADPH-diaphorase: a selective histochemical marker for the cholinergic neurons of the pontine reticular formation. *Neurosci. Lett.* 43(1): 31—36. 1983.

[31] Waselus M., Valentino R. J., Van Bockstaele E. J. Collateralized dorsal raphe nucleus projections: A mechanism for the integration of diverse functions during stress. *J. Chem. Neuroanat.* 41(4): 266—280. 2011.

Поступила 18 I 2018