



Возрастная динамика структурно-функциональных взаимодействий нейронов стриатума в реализации актов двигательного поведения у крыс обоего пола

В.А. Кудрявцева, А.В. Моисеева, С.Г. Мухамедова, Г.А. Пьявченко✉, С.Л. Кузнецов
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель. Изучить возрастную динамику структурно-функциональных взаимодействий нейронов стриатума в реализации актов двигательного поведения у крыс обоего пола.

Материалы и методы. Исследование проведено на 36 крысах линии Wistar обоего пола возрастом 2, 7 и 16 месяцев ($n = 6$ в группе). У животных всех групп определяли двигательную активность с помощью прибора Laboras (Metris, Нидерланды) в течение 15 мин., после чего осуществляли забор мозга с целью определения количества и размеров нейронов в стриатуме. Определяли медиану и интерквартильный размах показателя двигательной активности и количества нейронов; для изучения связи этих показателей проводили корреляционный и регрессионный анализ с построением линейных и полиномиальных трендов, вычислялся коэффициент детерминации R^2 .

Результаты. Размеры нейронов с возрастом значительно не изменялись у крыс обоего пола. Число нейронов статистически отличалось у крыс разного пола во всех возрастных группах. У крыс-самцов максимальное число нейронов отмечено в возрасте 7 мес. со снижением к 16 мес. У крыс-самок максимальное число нейронов зарегистрировано в возрасте 2 мес. с дальнейшим снижением к 7 и 16 мес. По данным регрессионного анализа установлена линейная сильная связь ($R^2 = 0,80$ для самцов, $R^2 = 0,79$ для самок) между количеством нейронов в стриатуме и двигательной активностью у 2-месячных животных. В возрасте 7 и 16 мес. связь имеет нелинейный характер.

Заключение. Количество нейронов в стриатуме подвержено половой и возрастной динамике, в то время как их размер остается неизменным с 2 до 16 мес. Для животных обоего пола отмечено снижение роли стриатума в обеспечении двигательной активности в процессе взросления. Эта связь максимальна у 2-месячных крыс и в дальнейшем снижается.

Ключевые слова: двигательные акты; стриатум; морфофункциональные взаимодействия; поведенческие реакции; возрастная нейроморфология

Рубрики MeSH:

ПОЛОСАТОЕ ТЕЛО – АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ

ПОЛОСАТОЕ ТЕЛО – ФИЗИОЛОГИЯ

ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ – ФИЗИОЛОГИЯ

НЕЙРОНЫ – ФИЗИОЛОГИЯ

ПОЛОВЫЕ ФАКТОРЫ

Для цитирования: Кудрявцева В.А., Моисеева А.В., Мухамедова С.Г., Пьявченко Г.А., Кузнецов С.Л. Возрастная динамика структурно-функциональных взаимодействий нейронов стриатума в реализации актов двигательного поведения у крыс обоего пола. Сеченовский вестник. 2022; 13(2): 20–29. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.2.20-29>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Пьявченко Геннадий Александрович, канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (953) 614-40-40

E-mail: gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке АО «Ретиноиды».

Благодарности. Авторы выражают благодарность проф. В.И. Ноздрину и доц. Л.И. Шмарковой за полезные обсуждения полученных данных.

Поступила: 12.08.2022

Принята: 29.08.2022

Дата печати: 23.09.2022

Age- and sex-related dynamics of structural and functional motor behaviour interactions in striatum neurons in rats

Varvara A. Kudryavtseva, Aleksandra V. Moiseeva, Svetlana G. Mukhamedova,
Gennadii A. Piavchenko[✉], Sergey L. Kuznetsov
*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Aim. To study the age-related dynamics of structural and functional interactions of striatal neurons in the implementation of acts of motor behaviour in rats of both sexes.

Materials and methods. The study was carried out on 36 Wistar rats of both sexes aged 2, 7 and 16 months ($n = 6$ per group). In animals of all groups, locomotor activity was determined using a Laboras device (Metris, the Netherlands) for 15 minutes, after which the brain was sampled to determine the number and size of neurons in the striatum. The median and interquartile range of the index of motor activity and the number of neurons were determined, and to study the relationship between these indicators, a correlation and regression analysis was performed with the construction of linear and polynomial trends, and the coefficient of determination R^2 was calculated.

Results. The size of neurons did not change significantly with age in the rats of both sexes. The number of neurons differed statistically in the rats of different sexes in all age groups. In male rats, the maximum number of neurons was noted at the age of 7 months with a decrease to 16 months. In female rats, the maximum number of neurons was recorded at the age of 2 months with a further decrease to 7 and 16 months. According to the regression analysis, a linear strong relationship ($R^2 = 0.80$ for males, $R^2 = 0.79$ for females) was established between the number of neurons in the striatum and motor activity in 2-month-old animals. At the age of 7 and 16 months the relationship is non-linear.

Conclusion. The number of neurons in the striatum is subject to sex and age dynamics, while their size remains unchanged from 2 to 16 months. For animals of both sexes, a decrease in the role of the striatum in providing motor activity in the process of growing up was noted. This relationship reaches its maximum in 2-month-old rats and then decreases.

Keywords: motor acts; striatum; morpho-functional interactions; behavioral reactions; age neuromorphology

MeSH terms:

CORPUS STRIATUM – ANATOMY & HISTOLOGY

CORPUS STRIATUM – PHYSIOLOGY

MOTOR ACTIVITY – PHYSIOLOGY

NEURONS – PHYSIOLOGY

SEX FACTORS

For citation: Kudryavtseva V.A., Moiseeva A.V., Mukhamedova S.G., Piavchenko G.A., Kuznetsov S.L. Age- and sex-related dynamics of structural and functional motor behavior interactions in striatum neurons in rats. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(2): 20–29. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.2.20-29>

CONTACT INFORMATION:

Gennadii A. Piavchenko, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (953) 614-40-40

E-mail: gennadii.piavchenko@staff.sechenov.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was sponsored by JSC "Retinoids".

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Prof. V.I. Nozdryn and Assoc. Prof. L.I. Shmarkova for helpful discussions of the obtained data.

Received: 12.08.2022

Accepted: 29.08.2022

Date of publication: 23.09.2022

В ходе онтогенеза у крыс происходят значительные изменения в механизмах формирования поведения в соответствии с возрастом и структурой головного мозга. У крыс разных возрастных и половых групп гистологическое строение головного мозга отличается, что во многом определяет проявления их поведенческой активности [1].

Стриатум представляет собой структурное объединение подкорковых мозговых образований хвостатого ядра и скорлупы чечевицеобразного ядра, которые ответственны за эволюционно наиболее «древние» психомоторные функции. В то время как корковые структуры головного мозга координируют сложные двигательные акты и формируются в ходе онтогенеза значительно позже [2].

Определение соотношения морфологических характеристик, функциональной активности и количества нейронов в области базальных ганглиев (стриатума) в сравнении с ранее проведенными исследованиями моторной коры играет ключевую роль в понимании механизма колебания степени вовлеченности коры и подкорковых структур в локомоторную деятельность в ходе онтогенеза у крыс. Анализ этих механизмов позволит оценить динамику изменения поведенческих реакций крыс в возрастном и половом аспекте, что представляется особенно важным при проведении исследований с использованием крыс в качестве модельных объектов и при рассмотрении эволюционных вопросов развития структур головного мозга.

Цель исследования: оценить динамику структурно-функциональных взаимодействий нейронов стриатума в реализации актов двигательного поведения у крыс обоего пола разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Проведено экспериментальное исследование на 36 крысах линии Wistar: 18 самцов и 18 самок, разделенных по возрасту 2, 7 и 16 месяцев на 6 групп по 6 крыс в каждой [3]. Нами были отобраны животные соответствующего возраста, представляющие три возрастные категории: молодые, взрослые и старые крысы. Животные получены из филиала ФГБУН «НЦБМТ ФМБА» России – питомника «Андреевка». Исследование одобрено локальным этическим

Комитетом Сеченовского университета, протокол № 03-19, 13 февраля 2019 г.

В работе соблюдались положения "EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609 / EES" и принципы этики¹.

Крыс содержали по 6 особей в стандартных поликарбонатных клетках объемом 16 300 см³. Все клетки были оборудованы стальными решетчатыми крышками с углублением для корма, стальными держателями этикеток, пластиковыми поилками с наконечниками. Кормление животных осуществляли с использованием сертифицированного сбалансированного гранулированного корма для грызунов (ООО «Лабораторкорм», Россия) *ad libitum*. Фильтрованную водопроводную воду давали *ad libitum* в стандартных автоклавированных питьевых бутылках со стальными наконечниками. Крысы находились в отдельных помещениях для содержания лабораторных животных в контролируемых условиях окружающей среды (20–26 °C при относительной влажности 30–70%). В комнатах содержания животных поддерживали 12-часовой цикл освещения и 10-кратную смену объема воздуха комнаты в час.

Оценка поведенческой активности крыс

Оценку актов двигательной активности проводили на приборе Laboras (Metris, Нидерланды), который представляет собой неинвазивную систему, автоматически распознающую и анализирующую такие поведенческие реакции лабораторных животных, как движение, неподвижность, вертикальная стойка, груминг, питье и прием пищи, локомоции [4]. В результате записи на приборе получают данные по продолжительности и количеству вышеуказанных актов поведения. В нашем исследовании оценивалась двигательная активность за 15 мин.

Морфологическое исследование коры головного мозга

После записи поведенческих реакций животных усыпляли в газовой камере, осуществляли забор мозга.

Фиксацию кусочков головного мозга в жидкости Карнуа и окраску срезов осуществляли по методике, описанной нами ранее [5].

Подсчет количества и размера нейронов выполняли на микроскопе Axiolab с установленной камерой

¹ https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm (дата обращения: 17.03.2020).

AxioCam и системой формирования изображений AxioVision (Carl Zeiss, Германия). Определение содержания нейронов в стриатуме мозга крыс с учетом возраста и пола проводили путем подсчета количества нейронов и их вертикального размера методами морфометрического анализа [6–8]. От каждого животного брали по два среза головного мозга, на которых проводили подсчет в 12 полях зрения. Идентификацию структур головного мозга крыс на соответствующих уровнях среза осуществляли по атласу G. Paxinos, C. Watson [9].

Статистический анализ

Оценку двигательной активности и подсчет количества и размера нейронов проводили в каждой из 6 групп. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й, 75-й процентиля). Сравнение групп проводилось с помощью *U*-критерия Манна – Уитни.

Связь между признаками изучалась с использованием корреляционной зависимости, вычислялись коэффициенты корреляции и детерминации, сила связи оценивалась по шкале Чеддока. Коэффициент детерминации рассчитывался для подтверждения соответствия модели значениям полученных данных. Общие тенденции динамики изменения показателей рассчитывались в регрессионном анализе с построением тренда (линейного и полиномиального) [4]. Оценивали данные по количеству нейронов

в стриатуме (12 усредненных значений) и результаты анализа двигательной активности (по 2 записи от каждого животного в группе).

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение: Microsoft Excel (Microsoft, США) и Origin Pro (Origin-Lab Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологические особенности стриатума

В препаратах головного мозга, окрашенных крезиловым фиолетовым по методу Ниссля, на срезах вентральной части области базальных ганглиев отмечается большое количество поперечно ориентированных в каудальном направлении нервных волокон, между которыми расположены немногочисленные скопления нейронов, преимущественно округлой формы, со слабой прокраской цитоплазмы; отростки не контурируются. Максимальное содержание нейронов отмечается у 7-месячных самцов и постепенно уменьшается в процессе старения. Количество нейронов у самок возрастает несколько раньше и в дальнейшем незначительно снижается. В срезах мозга 7-месячных особей увеличивается количество нейронов пирамидной формы с цитоплазмой, содержащей базофильные гранулы. С возрастом в стриатуме происходит снижение общего числа нейронов (рис. 1).

Определение значений количественных и размерных показателей нейронов стриатума особей

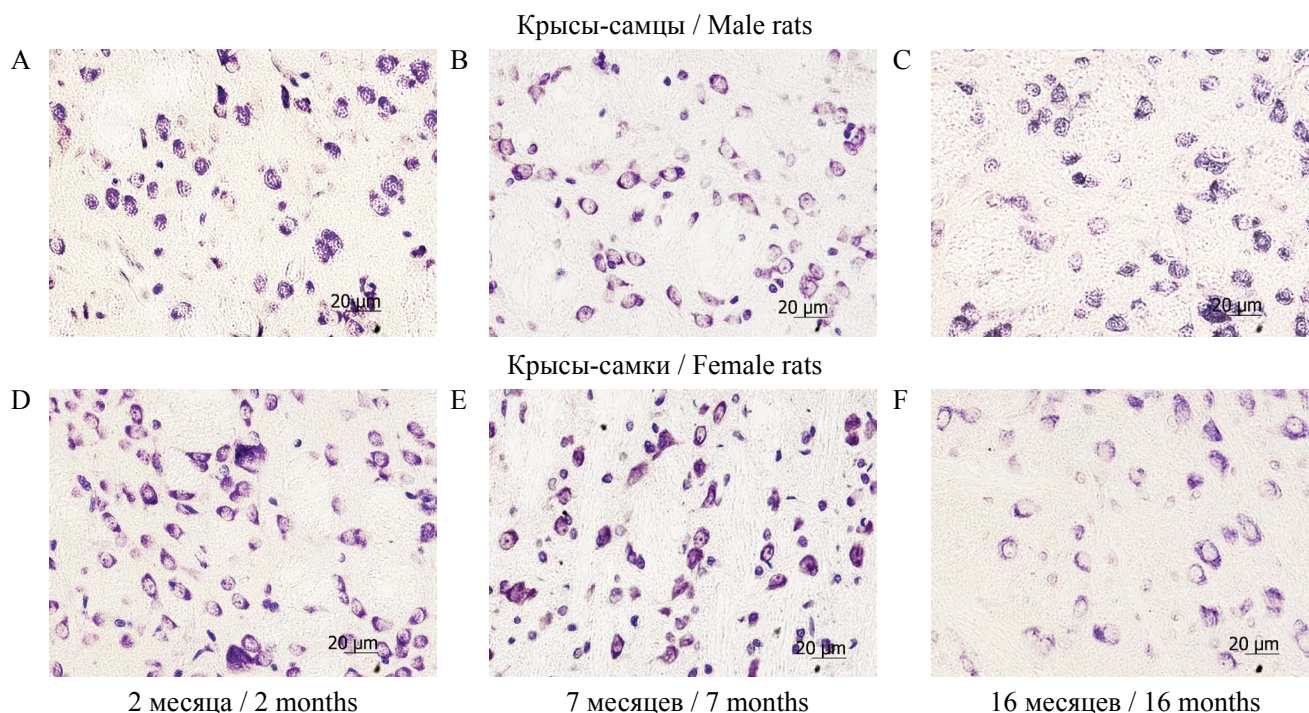


РИС. 1. Фрагменты стриатума крыс обоего пола в разных возрастных группах. Окраска крезиловым фиолетовым, ок. 20, об. 40.

FIG. 1. The striatum fragments in rats for both sexes and different age groups. Cresyl violet stain, oc. 20, obj. 40.

Таблица. Количество и размеры нейронов стриатума крыс обоего пола в разных возрастных группах
Table. Nerve cell quantity and size in rat striatum for both sexes of different age groups

Возраст, месяцы / Age, months	Количество нейронов / Nerve cell quantity		Значение <i>p</i> / <i>p</i> value	Размер нейронов, мкм / Nerve cell size, μ m		Значение <i>p</i> / <i>p</i> value
	♂ (<i>n</i> = 18)	♀ (<i>n</i> = 18)		♂ (<i>n</i> = 18)	♀ (<i>n</i> = 18)	
2	43 (41; 45)	62 (59; 64)	<0,05	9 (9; 10)	9 (8; 11)	n.s.
7	61 (58; 65)	53 (50; 56)	<0,05	9 (8; 12)	9 (8; 11)	n.s.
16	52 (51; 53)	42 (41; 44)	<0,05	10 (9; 11)	11 (10; 11)	n.s.
Значение <i>p</i> / <i>p</i> value	<0,05	<0,05		n.s.	n.s.	

Примечание: n.s. – not significant (не значимо)

Note: n.s. – not significant.

различных возрастных и половых групп позволяет проследить динамику развития базальных ганглиев у крыс в ходе онтогенеза. Согласно полученным данным, нейроны характеризуются неизменными размерами для любого пола и возраста.

Полученные данные (табл.) свидетельствуют о неоднородности количества нейронов стриатума для крыс разных возрастных и половых групп. Содержание нейронов базальных ганглиев у 2-месячных особей демонстрирует количественные колебания с незначительным уменьшением числа нейронов у 7-месячных крыс у самок, в то время как у самцов 7 месяцев, напротив, наблюдалось увеличение количества нейронов. К 16 месяцам наблюдалось общее снижение количества нейронов для животных обоего пола.

Двигательная активность

Запись двигательной активности позволила охарактеризовать локомоторное поведение крыс, а также сопоставить полученные данные с количеством нейронов в участках головного мозга, ответственных за регуляцию исследуемой формы поведения, в частности, стриатума.

В ходе исследования было выявлено, что максимальной подвижностью обладали 7-месячные самцы, а минимальной – 16-месячные животные обоего пола. Аналогичная закономерность была выявлена при подсчете среднего количества нейронов в группах: наименьший показатель наблюдался у 2-месячных крыс, наибольший – у 7-месячных животных; у 16-месячных особей он снижался и был сопоставим со значениями, определенными для молодых особей.

Зависимость между двигательной активностью и количеством нейронов стриатума

Для определения локомоторной активности крыс были использованы результаты записи подвижности. Корреляция этого параметра и количества нейронов в области стриатума отражена в графиках (рис. 2). У особей обоего пола наблюдается высокая прямо пропорциональная зависимость в возрасте 2 месяцев, у 7-месячных крыс она снижается, доходя до минимальных значений у 16-месячных животных.

В ходе регрессионного анализа была выявлена наибольшая корреляционная зависимость между содержанием нейронов в области базальных ганглиев и двигательной активностью у 2-месячных крыс для каждого пола. Эти показатели заметно связаны и у 7-месячных животных, в то время как у 16-месячных особей наличие подобной связи прослеживается в меньшей мере и имеет U-образный вид (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные иллюстрируют динамику изменения степени влияния морфологических и количественных характеристик стриатума на поведение животных в зависимости от возраста и пола соответствующей группы [10–13].

Базальные ганглии головного мозга представляют собой молекулярно и функционально неоднородные подкорковые структуры, участвующие в осуществлении моторных функций, принятии решений, обучении, формировании мотивации, поведения и памяти [10, 14].

Стриатум – первичное входное ядро базальных ганглиев, в основном состоит из гамма-аминомасляная кислота-ергических (ГАМКергических) проекционных нейронов, называемых средними шиповатыми нейронами. Они разделены на две популяции с отдельными выходными проекционными путями, которые противоположно модулируют выходные структуры базальных ганглиев. В полосатом теле также присутствуют небольшие популяции интернейронов, в том числе холинергические интернейроны [15, 16].

Стриатум получает входные данные от коры головного мозга и таламуса и отправляет выходные данные через таламус по ассоциативным и проекционным связям обратно к коре и нижележащим структурам. В области полосатого тела глутаматергический вход многих областей мозга сливается с импульсацией дофаминовых нейронов среднего мозга, что обуславливает жизненно важную роль стриатума в обучении и принятии решений [17].

Моторная кора – ключевая структура лобных отделов головного мозга, ответственная за обучение двигательным навыкам, обеспечивающая произвольную моторную активность, планирование двигательных актов и мышечную память [18–20].

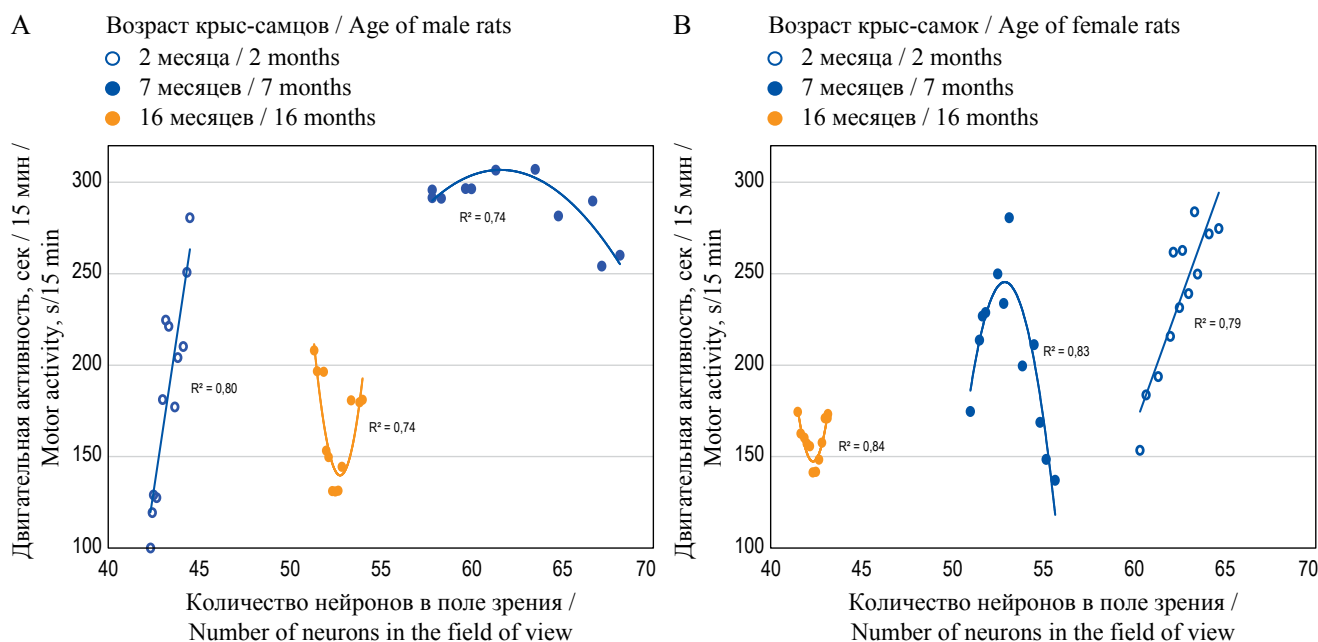


РИС. 2. Продолжительность локомоторных реакций и количество нейронов стриатума крыс обоего пола в разных возрастных группах.

FIG. 2. Length of locomotor reactions and nerve cell quantity in the striatum of rats of both sexes in different age groups.

Примечание. R^2 – коэффициент детерминации.

Note. R^2 – coefficient of determination.

Осуществление специфических функций моторной коры обусловлено ее значительной пластичностью, а также существованием тесных связей с другими областями мозга [21, 22]. В частности, изучение морфолого-анатомических соединений моторной коры выявило наличие нейронной сети, связывающей моторную, премоторную кору, сенсорные области неокортекса и базальные ганглии головного мозга крыс [23, 24]. Именно взаимоотношениям коры и базальных ганглиев в обеспечении двигательных актов и посвящены многие из рассматриваемых работ.

Базальные ганглии тесно связаны с неокортексом (в частности, с моторной корой) через олигосинаптические петли. Сигнальные пути этих петель преимущественно сходятся в моторных областях лобной коры и в основном разделены на подкорковом уровне, что дает основание предполагать наличие функциональной взаимосвязи стриатума и моторной коры при обеспечении моторных функций [24].

Влиянию моторной коры и стриатума на моторную функцию и поведение крыс посвящено множество работ, включающих, помимо указания роли отдельных структур в регуляции активности [25, 26], механизм взаимосвязи этих отделов головного мозга друг с другом. Считается, что базальные ганглии (BG – basal ganglia) совместно с другими подкорковыми структурами (так называемый BG-subcortical pathway) ответственны за выполнение стереотипных движений и врожденных форм поведения у крыс [19]. В последнее время значительно расширяются представления о роли стриатума

в регуляции поведения. Так, например, доказано влияние базальных ганглиев в формировании двигательных актов крыс путем обучения методом проб и ошибок [11, 19]. Что касается приобретенных двигательных навыков, то их формирование и осуществление находится под контролем моторной коры, которая осуществляет свою систему управления через таламус (за счет таламокортикальных связей) [27–29]. Имеются также данные о вовлеченности стриатума в развитие различных моторных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона [30, 31].

Многие исследователи пытаются выявить корреляционную зависимость количества нейронов в моторной коре и стриатуме с двигательной активностью у крыс разных возрастных групп. В ранее проведенном нами исследовании отмечено наличие структурно-функциональных связей между моторной корой и двигательной активностью, которая, однако, выражена в большей степени у взрослых животных. В это же время у молодых животных, сопоставив данные с полученными в настоящей работе, можно предположить наибольшую роль стриатума в обеспечении двигательного поведения [32]. Большинство статей посвящены изучению крыс с рождения и до подросткового периода, так как в этом временном интервале наблюдаются наибольшие изменения их поведения. Согласно Mengler et al. головной мозг крыс подвергается сильному росту в течение первых месяцев после рождения [33]. Это подтверждается статистической оценкой с построением кривой роста. При этом после 2 месяцев постнатального развития объем головного

мозга существенно не меняется. Анализируя объемные графики коры и базальных ганглиев, приводимые в исследовании, мы можем заключить, что они показывают значительное увеличение от 3-недельного возраста до 1 месяца, непрерывный рост от 1 месяца до 2 месяцев и отсутствие существенных изменений от 2 месяцев до 3 месяцев. В стриатуме временная шкала развития, наблюдаемая при DWI (диффузно-взвешенном изображении), по-видимому, согласуется с процессом миелинизации, визуализируемым при гистологическом исследовании, идентифицируя пучки волокон на срезах нервной ткани, окрашенной крезидовым фиолетовым и BGII [33]. Несмотря на активное применение иммуногистохимических методов выявления различных структур в нервной системе, классическая нейроморфология остается актуальным подходом для изучения структур центральной нервной системы [34].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что кора и базальные ганглии в течение постнатального развития крысы находятся во взаимосвязи и определяют преобладание тех или иных форм поведения в разные возрастные периоды [23, 33]. Моторная кора головного мозга крысы находится под влиянием не только периферических сенсорных афферентов и префронтальных ассоциативных областей, но и базальных ганглиев. Оценка уровня этих восходящих влияний на кору со стороны базальных ганглиев производится благодаря следующим тестам в разных возрастных группах: двигательные тесты на равновесие, навигацию по лабиринту, подъем по пандусу, а также исследование полового поведения крыс (в период полового созревания в возрасте 6–7 месяцев) [35].

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Пьявченко участвовал в планировании эксперимента, его проведении. В.А. Кудрявцева и А.В. Моисеева изучили литературные источники, провели анализ данных литературы и написали введение и обсуждение статьи. С.Г. Мухамедова и С.Л. Кузнецов осуществляли общий контроль над выполнением исследования, участвовали в обсуждении полученных данных, общем редактировании текста статьи. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Maciejewska B., Lipowska M., Kowiański P., et al. Postnatal development of the rat striatum – a study using in situ DNA end labeling technique. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1998; 58(1): 23–28. PMID: 9583184.
- 2 The Rat Nervous System – 4th Edition. Edited by George Paxinos. Academic Press 2014. 1052 p. eBook ISBN: 9780080921372.
- 3 Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с. ISBN 5-225-00753-8.
- 4 Bachdasarian L., Bulthuis R., Molewijk E., et al. Enhanced technologies and integration parameters of pre-clinical studies. *Journal Biomed*. 2013; 1(1): 83–97.

Согласно результатам исследования регуляция двигательной активности, осуществляемая многими участками головного мозга, в большей степени коррелирует у молодых животных (2-мес.) с количеством нейронов в подкорковых структурах (стриатум). Вместе с тем в ходе онтогенеза наблюдается возрастание корреляционной зависимости между локомоторной деятельностью и количеством нейронов в структурах коры головного мозга [18, 20, 21, 24]. Это подтверждает ранее полученные нами данные о роли моторной коры в обеспечении двигательного поведения у крыс в онтогенезе с учетом половых различий [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество нейронов в стриатуме подвержено половой и возрастной динамике, в то время как их размер остается неизменным в течение изучаемого нами периода. Для животных обоего пола отмечено снижение роли стриатума в обеспечении двигательной активности в процессе взросления. Эта связь максимальна у 2-месячных крыс, незначительно снижается к 7 месяцам, в дальнейшем еще более ослабевая к 16 месяцам жизни.

Описанная закономерность может быть обусловлена сложными морфофункциональными процессами реорганизации коры, наблюдаемыми у молодых особей в антенатальном онтогенезе. В результате происходящих в первый месяц постнатальной жизни перестроек структур головного мозга главенствующая роль в регуляции поведения в целом и моторной активности в частности, приходявшаяся на подкорковые структуры головного мозга, перераспределяется в направлении регуляции локомоторного поведения корковыми структурами.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gennadii A. Piavchenko participated in the planning of the experiment and its implementation. Varvara A. Kudryavtseva and Aleksandra V. Moiseeva studied the literature, analyzed its data and wrote an introduction and discussion of the article. Svetlana G. Mukhamedova and Sergey L. Kuznetsov exercised overall control over the implementation of the study, participated in the discussion of the data obtained, general editing of the text of the article. All authors approved the final version of the publication.

- 1 Maciejewska B., Lipowska M., Kowiański P., et al. Postnatal development of the rat striatum – a study using in situ DNA end labeling technique. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 1998; 58(1): 23–28. PMID: 9583184.
- 2 The Rat Nervous System – 4th Edition. Edited by George Paxinos. Academic Press 2014. 1052 p. eBook ISBN: 9780080921372.
- 3 Avtandilov G.G. Meditsinskaya morfometriya. Rukovodstvo. M.: Meditsina / Medical morphometry. Manual 1990. 384 p (in Russian). ISBN 5-225-00753-8.
- 4 Bachdasarian L., Bulthuis R., Molewijk E., et al. Enhanced technologies and integration parameters of pre-clinical studies. *Journal Biomed*. 2013; 1(1): 83–97.

- 5 Пьявченко Г.А., Алексеев А.Г., Серегина Е.С. и др. Оценка токсического действия сукцината цинка на кору больших полушарий головного мозга крыс. Сеченовский вестник. 2019; 10(2): 29–35. <https://doi.org/10.26442/22187332.2019.2.29-35>
- 6 Хожай Л.И., Отеллин В.А. Распределение ГАМКергических нейронов в неокортексе крыс в отдаленные постнатальные сроки после перинатальной гипоксии. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2019, 55(4): 302–304. <https://doi.org/10.1134/S0044452919040077>
- 7 Кириченко Е.Ю., Логвинов А.К., Повилайтите П.Е., Гранкина А.О. Распределение нейрональных и глиальных антигенов в колонках соматосенсорной коры мозга крысы (иммуногистохимическое исследование). Морфология. 2014, 145(2): 7–11. PMID: 25282817.
- 8 Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М., Ткач О.В., Рудман Ю.Ю. Возрастная динамика морфометрических и гистохимических показателей развития коры головного мозга крыс. Дальневосточный Медицинский Журнал. 2014, 4: 82–84.
- 9 Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th Edition. Academic Press. 2013. 480 p. eBook ISBN: 9780124157521.
- 10 Antonazzo M., Gomez-Urquijo S.M., Ugedo L., Morera-Herreras T. Dopaminergic Denervation impairs cortical motor and associative/limbic information processing through the basal ganglia and its modulation by the CB1 receptor. Neurobiol Dis 2021 Jan; 148: 105214. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105214>. PMID: 33278598.
- 11 Moënné-Loccoz C., Astudillo-Valenzuela C., Skovgård K., et al. Cortico-striatal oscillations are correlated to motor activity levels in both physiological and parkinsonian conditions. Front Syst Neurosci. 2020 Aug 13; 14: 56. <https://doi.org/10.3389/fn-sys.2020.00056>. PMID: 32903888.
- 12 Sjöbom J., Tamtè M., Halje P., et al. Cortical and striatal circuits together encode transitions in natural behavior. Sci Adv. 2020 Oct 9; 6(41): eabc1173. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1173>. PMID: 33036974.
- 13 Lemke S.M., Ramanathan D.S., Guo L., et al. Emergent modular neural control drives coordinated motor actions. Nat Neurosci. 2019 Jul; 22(7): 1122–1131. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0407-2>. Epub 2019 May 27. PMID: 31133689.
- 14 Monko M.E., Heilbronner S.R. Retrosplenial cortical connectivity with frontal basal ganglia networks. 2021 Mar 3: 1–10. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01699. Epub ahead of print. PMID: 33656393.
- 15 Breu M., Reisinger D., Tao L., et al. In vivo high-resolution diffusion tensor imaging of the developing neonatal rat cortex and its relationship to glial and dendritic maturation. Brain Struct Funct. 2019 Jun; 224(5): 1815–1829. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01878-w>. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31011813.
- 16 van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens M.J.A.G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. Front Cell Neurosci. 2017 Apr 19; 11: 87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>. PMID: 28469557.
- 17 Cox J., Witten I.B. Striatal circuits for reward learning and decision-making. Nat Rev Neurosci. 2019 Aug; 20(8): 482–494. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0189-2>
- 18 Hori Y., Ihara N., Sugai C., et al. Ventral Striatum Links Motivational and Motor Networks during Operant-Conditioned Movement in Rats. Neuroimage. 2019 Jan 1; 184: 943–953. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.018>. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30296556.
- 5 Piavchenko G.A., Alekseev A.G., Seryogina E.S. et al. Evaluation of the zinc succinate toxic effect on the cerebral cortex of rat. Sechenov Medical Journal. 2019; 10(2): 29–35 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/22187332.2019.2.29-35>
- 6 Khozhai L.I., Otellin V.A. Long-Term effects of perinatal hypoxia on the distribution of GABAergic neurons in the rat neocortex. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2019, 55(4): 302–304 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0044452919040077>
- 7 Kirichenko E.Iu., Logvinov A.K., Povilaĩtite P.E., Grankina A.O. Neuronal and glial antigen distribution in the columns of somatosensory cortex of rat brain (an immunohistochemical study). Morfologiya. 2014; 145(2): 7–11 (in Russian). PMID: 25282817.
- 8 Ryzhavsii B.Ya., Litvintceva E.M., Tkach O.V., Rudman Yu.Yu. Age dynamics of morphometric and histochemical parameters of cerebral cortex development in rats. 2014, 4: 82–84 (in Russian).
- 9 Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. 7th Edition. Academic Press. 2013 480 p. eBook ISBN: 9780124157521.
- 10 Antonazzo M., Gomez-Urquijo S.M., Ugedo L., Morera-Herreras T. Dopaminergic Denervation impairs cortical motor and associative/limbic information processing through the basal ganglia and its modulation by the CB1 receptor. Neurobiol Dis 2021 Jan; 148: 105214. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105214>. PMID: 33278598.
- 11 Moënné-Loccoz C., Astudillo-Valenzuela C., Skovgård K., et al. Cortico-striatal oscillations are correlated to motor activity levels in both physiological and parkinsonian conditions. Front Syst Neurosci. 2020 Aug 13; 14: 56. <https://doi.org/10.3389/fn-sys.2020.00056>. PMID: 32903888.
- 12 Sjöbom J., Tamtè M., Halje P., et al. Cortical and striatal circuits together encode transitions in natural behavior. Sci Adv. 2020 Oct 9; 6(41): eabc1173. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1173>. PMID: 33036974.
- 13 Lemke S.M., Ramanathan D.S., Guo L., et al. Emergent modular neural control drives coordinated motor actions. Nat Neurosci. 2019 Jul; 22(7): 1122–1131. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0407-2>. Epub 2019 May 27. PMID: 31133689.
- 14 Monko M.E., Heilbronner S.R. Retrosplenial cortical connectivity with frontal basal ganglia networks. 2021 Mar 3: 1–10. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01699. Epub ahead of print. PMID: 33656393.
- 15 Breu M., Reisinger D., Tao L., et al. In vivo high-resolution diffusion tensor imaging of the developing neonatal rat cortex and its relationship to glial and dendritic maturation. Brain Struct Funct. 2019 Jun; 224(5): 1815–1829. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01878-w>. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31011813.
- 16 van Bodegom M., Homberg J.R., Henckens M.J.A.G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. Front Cell Neurosci. 2017 Apr 19; 11: 87. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>. PMID: 28469557.
- 17 Cox J., Witten I.B. Striatal circuits for reward learning and decision-making. Nat Rev Neurosci. 2019 Aug; 20(8): 482–494. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0189-2>
- 18 Hori Y., Ihara N., Sugai C., et al. Ventral Striatum Links Motivational and Motor Networks during Operant-Conditioned Movement in Rats. Neuroimage. 2019 Jan 1; 184: 943–953. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.018>. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30296556.

- 19 Dhawale A.K., Wolff S.B.E., Ko R., Ölveczky B.P. The basal ganglia control the detailed kinematics of learned motor skills. *Nat Neurosci.* 2021 Sep; 24(9): 1256–1269. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00889-3>. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34267392.
- 20 Stubbendorff C., Molano-Mazon M., Young A.M.J., Gerdjikov T.V. Synchronization in the prefrontal-striatal circuit tracks behavioural choice in a go-no-go task in rats. *Eur J Neurosci.* 2019 Mar; 49(5): 701–711. <https://doi.org/10.1111/ejn.13905>. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29520856.
- 21 Mehlmán M.L., Winter S.S., Taube J.S. Functional and anatomical relationships between the medial precentral cortex, dorsal striatum, and head direction cell circuitry. II. Neuroanatomical Studies. *J Neurophysiol.* 2019 Feb 1; 121(2): 371–395. <https://doi.org/10.1152/jn.00144.2018>. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30427743.
- 22 Markham J.A., Greenough W.T. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biol.* 2004 Nov; 1(4): 351–363. <https://doi.org/10.1017/s1740925x05000219>. PMID: 16921405.
- 23 Ortiz-Pulido R., Hernández-Briones Z.S., Tamariz-Rodríguez A., et al. Effect of electrolytic lesion of the dorsomedial striatum on sexual behaviour and locomotor activity in rats. *Neurologia.* 2017 Jun; 32(5): 278–283. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.007>. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26774412.
- 24 Hintzen A., Pelzer E.A., Tittgemeyer M. Thalamic interactions of cerebellum and basal ganglia. 2018 Mar; 223(2): 569–587. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1584-y>. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29224175.
- 25 Pimentel-Farfan A.K., Báez-Cordero A.S., Peña-Rangel T.M., Rueda-Orozco P.E. Cortico-striatal circuits for bilaterally coordinated movements. *Sci Adv.* 2022 Mar 4; 8(9): eabk2241. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abk2241>. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35245127.
- 26 Balsters J.H., Zerbi V., Sallet J., et al. Primate homologs of mouse cortico-striatal circuits. *Elife.* 2020 Apr 16; 9: e53680. <https://doi.org/10.7554/eLife.53680>. PMID: 32298231.
- 27 Sippy T., Lapray D., Crochet S., Petersen C.C.H. Cell-Type-Specific Sensorimotor Processing in Striatal Projection Neurons during Goal-Directed Behavior. *Neuron.* 2015 Oct 21; 88(2): 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.08.039>. Epub 2015 Oct 1. PMID: 2643952.
- 28 Ghosal S., Packard A.E.B., Mahbod P., et al. Disruption of glucagon-like peptide 1 signaling in Sim1 neurons reduces physiological and behavioral reactivity to acute and chronic stress. *J Neurosci.* 2017 Jan 4; 37(1): 184–193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1104-16.2016>. PMID: 28053040.
- 29 Jun J.J., Steinmetz N.A., Siegle J.H., et al. Fully Integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature.* 2017 Nov 8; 551(7679): 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature24636>. PMID: 29120427.
- 30 Su W., Li K., Li C.M., et al. Motor Symptom Lateralization influences cortico-striatal functional connectivity in Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2021 May 14; 12: 619631. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.619631>. PMID: 34054684.
- 31 Moënné-Loccoz C., Astudillo-Valenzuela C., Skovgård K., et al. Cortico-striatal oscillations are correlated to motor activity levels in both physiological and Parkinsonian conditions. *Front Syst Neurosci.* 2020 Aug 13; 14: 56. <https://doi.org/10.3389/fn-sys.2020.00056>. PMID: 32903888.
- 32 P'yavchenko G.A., Shmarkova L.I., Nozdrin V.I. Changes in the number of neurons in the rat motor cortex and movement activity with age. *Neurosci Behav Physi* 2016, 46, 270–273. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0228-7>
- 19 Dhawale A. K., Wolff S. B. E., Ko R., Ölveczky B. P. The basal ganglia control the detailed kinematics of learned motor skills. *Nat Neurosci.* 2021 Sep; 24(9): 1256–1269. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00889-3>. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34267392.
- 20 Stubbendorff C., Molano-Mazon M., Young A.M.J., Gerdjikov T.V. Synchronization in the prefrontal-striatal circuit tracks behavioural choice in a go-no-go task in rats. *Eur J Neurosci.* 2019 Mar; 49(5): 701–711. <https://doi.org/10.1111/ejn.13905>. Epub 2018 Apr 2. PMID: 29520856.
- 21 Mehlmán M.L., Winter S.S., Taube J.S. Functional and anatomical relationships between the medial precentral cortex, dorsal striatum, and head direction cell circuitry. II. Neuroanatomical Studies. *J Neurophysiol.* 2019 Feb 1; 121(2): 371–395. <https://doi.org/10.1152/jn.00144.2018>. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30427743.
- 22 Markham J.A., Greenough W.T. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biol.* 2004 Nov; 1(4): 351–363. <https://doi.org/10.1017/s1740925x05000219>. PMID: 16921405.
- 23 Ortiz-Pulido R., Hernández-Briones Z.S., Tamariz-Rodríguez A., et al. Effect of electrolytic lesion of the dorsomedial striatum on sexual behaviour and locomotor activity in rats. *Neurologia.* 2017 Jun; 32(5): 278–283. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.11.007>. Epub 2016 Jan 13. PMID: 26774412.
- 24 Hintzen A., Pelzer E.A., Tittgemeyer M. Thalamic interactions of cerebellum and basal ganglia. 2018 Mar; 223(2): 569–587. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1584-y>. Epub 2017 Dec 9. PMID: 29224175.
- 25 Pimentel-Farfan A.K., Báez-Cordero A.S., Peña-Rangel T.M., Rueda-Orozco P.E. Cortico-striatal circuits for bilaterally coordinated movements. *Sci Adv.* 2022 Mar 4; 8(9): eabk2241. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abk2241>. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35245127.
- 26 Balsters J.H., Zerbi V., Sallet J., et al. Primate homologs of mouse cortico-striatal circuits. *Elife.* 2020 Apr 16; 9: e53680. <https://doi.org/10.7554/eLife.53680>. PMID: 32298231.
- 27 Sippy T., Lapray D., Crochet S., Petersen C.C.H. Cell-Type-Specific Sensorimotor Processing in Striatal Projection Neurons during Goal-Directed Behavior. *Neuron.* 2015 Oct 21; 88(2): 298–305. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.08.039>. Epub 2015 Oct 1. PMID: 2643952.
- 28 Ghosal S., Packard A.E.B., Mahbod P., et al. Disruption of glucagon-like peptide 1 signaling in Sim1 neurons reduces physiological and behavioral reactivity to acute and chronic stress. *J Neurosci.* 2017 Jan 4; 37(1): 184–193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1104-16.2016>. PMID: 28053040.
- 29 Jun J.J., Steinmetz N.A., Siegle J.H., et al. Fully Integrated silicon probes for high-density recording of neural activity. *Nature.* 2017 Nov 8; 551(7679): 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature24636>. PMID: 29120427.
- 30 Su W., Li K., Li C.M., et al. Motor Symptom Lateralization Influences Cortico-Striatal Functional Connectivity in Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2021 May 14; 12: 619631. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.619631>. PMID: 34054684.
- 31 Moënné-Loccoz C., Astudillo-Valenzuela C., Skovgård K., et al. Cortico-striatal oscillations are correlated to motor activity levels in both physiological and Parkinsonian conditions. *Front Syst Neurosci.* 2020 Aug 13; 14: 56. <https://doi.org/10.3389/fn-sys.2020.00056>. PMID: 32903888.
- 32 P'yavchenko G.A., Shmarkova L.I., Nozdrin V.I. Changes in the number of neurons in the rat motor cortex and movement activity with age. *Neurosci Behav Physi* 2016, 46, 270–273. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0228-7>

- 33 Mengler L., Khmelinskii A., Diedenhofen M., et al. Brain Maturation of the adolescent rat cortex and striatum: changes in volume and myelination. *Neuroimage*. 2014 Jan 1; 84: 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.034>. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23994458.
- 34 Piavchenko G., Soldatov V., Venediktov A., et al. A combined use of silver pretreatment and impregnation with consequent Nissl staining for cortex and striatum architectonics study. *Front. Neuroanat*. 2022, 16: 940993. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.940993>
- 35 Delaville C., Cruz A.V., McCoy A.J., et al. Oscillatory activity in basal ganglia and motor cortex in an awake behaving rodent model of Parkinson's disease. *Basal Ganglia*. 2014 Apr 1; 3(4): 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2013.12.001>. PMID: 25667820.
- 33 Mengler L., Khmelinskii A., Diedenhofen M., et al. Brain Maturation of the adolescent rat cortex and striatum: changes in volume and myelination. *Neuroimage*. 2014 Jan 1; 84: 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.034>. Epub 2013 Aug 27. PMID: 23994458.
- 34 Piavchenko G., Soldatov V., Venediktov A., et al. A combined use of silver pretreatment and impregnation with consequent Nissl staining for cortex and striatum architectonics study. *Front. Neuroanat*. 2022, 16: 940993. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.940993>
- 35 Delaville C., Cruz A.V., McCoy A.J., et al. Oscillatory activity in basal ganglia and motor cortex in an awake behaving rodent model of Parkinson's disease. *Basal Ganglia*. 2014 Apr 1; 3(4): 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2013.12.001>. PMID: 25667820.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кудрявцева Варвара Алексеевна, студент-кружковец кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7343-7655>

Моисеева Александра Викторовна, студент-кружковец кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>

Мухамедова Светлана Галиевна, д-р биол. наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6769-4543>

Пьявченко Геннадий Александрович , канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Кузнецов Сергей Львович, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

Varvara A. Kudryavtseva, student, member of scientific student society at Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7343-7655>

Aleksandra V. Moiseeva, student, member of scientific student society at Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6665-5419>

Svetlana G. Mukhamedova, Dr. of Sci. (Biology), Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6769-4543>

Gennadii A. Piavchenko , Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3468>

Sergey L. Kuznetsov, corresponding member of RAS, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of the Histology, Cytology and Embryology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author