

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра нормальной физиологии

Рекомендовано Учебно-методическим
объединением по медицинскому и
фармацевтическому образованию вузов
России в качестве учебного пособия для
обучающихся по основным профес-
сиональным образовательным програм-
мам высшего образования – подготовки
кадров высшей квалификации по
программам ординатуры по специаль-
ностям Неврология, Психиатрия
№ 373/05.05-20 20.10.2014

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ ЭМОЦИЙ:
МЕХАНИЗМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ И ПРИСТРАСТИЯ**
Учебное пособие



Казань, 2015

УДК 612.821.73; 616.8-009.836
ББК 28.707я73

Составители:

доцент, к.б.н. Петров А.М., доцент, к.б.н. Земскова С.Н.

Под редакцией заслуженного деятеля науки РТ и РФ, чл.-корр. РАН,
заведующего кафедрой нормальной физиологии Зефирова А.Л.

Рецензенты:

заведующий кафедрой нормальной физиологии Самарского
государственного медицинского университета, д.м.н, профессор
В.Ф. Пятин;

заведующая кафедрой физиологии человека и животных Института
фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального
университета, д.б.н., профессор Г.Ф. Ситдикова

Нейрофизиология эмоций: механизмы вознаграждения и
пристрастия: учебное пособие / Петров А.М., Земскова С.Н. – Казань:
КГМУ, 2015. – 194 с.

В учебном пособии изложены краткие исторические сведения о теориях эмоций и современные представления об основных регионах мозга, вовлечённых в формирование эмоций. Подробно описаны нейрональные контуры, отвечающие за появление ощущения вознаграждения и отвращения. Разбираются вопросы о модуляции системы вознаграждения эндогенными и экзогенными лигандами. В отдельных главах разбираются нейрональные сети, вовлеченные в формирование пристрастия, а также изменения в мозге, происходящие при развитии пристрастия к алкоголю, никотину и пище. Рассматривается вопрос о существовании гедонических точек удовольствия и влечения. В учебном пособии акцент сделан на описании событий, происходящих в нейронах на клеточно-молекулярном уровне. Учебное пособие предназначено для ординаторов, обучающихся по специальностям: «Неврология» и «Психиатрия».

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Раздел I. Основные понятия об эмоциях. Регионы мозга	8
Глава 1. Теории эмоций	8
Глава 2. Структуры мозга, вовлечённые в генез эмоций	14
2.1. Префронтальная и передняя поясная кора	15
2.2. Миндалина (амигдала)	22
2.3. Поводок (хабенула)	33
2.4. Островок (инсула)	38
2.5. Влияние мозжечка на эмоциональное поведение ...	41
Глава 3. Двигательный компонент эмоций	43
Тестовые задания	55
Эталоны ответов	72
Раздел II. Основы функционирования системы вознаграждения / аверсии	73
Глава 1. Система вознаграждения: общие сведения	73
Глава 2. Нейроны вентрального покрышечного пространства	77
Глава 3. Значение полосатого тела (стриатума)	82
Глава 4. Реакция отвращения. Боль	93
Глава 5. Модуляция системы вознаграждения	98
Тестовые задания	103
Эталоны ответов	117
Раздел III. Представления о формировании наркотической зависимости	117
Глава 1. Нейрональные сети, опосредующие пристрастия	117
Глава 2. Нейробиология никотиновой зависимости	120
Глава 3. Нейрональные механизмы пристрастия к алкоголю	134

Глава 4. Пристрастие к еде. Схожесть с наркозависимостью	144
Глава 5. Гедонические точки. Реакции удовольствия и влечения	170
Тестовые задания	180
Эталоны ответов	193
Рекомендуемая литература	193

ВВЕДЕНИЕ

Эмоции можно сравнить с погодой в нашей жизни. В один день мы видим голубое небо, испытываем счастье и озаряем мир солнечными улыбками. В другой день мы промокаем насквозь под печальным проливным дождём или терпим на себе холодный разъярённый ветер. При этом то, как мы адаптируемся к эмоциональным невзгодам, ищем луч надежды даже в самый хмурый день, имеет важное значение для нашего душевного и физического комфорта. Хотя мы не можем контролировать погоду снаружи, мы способны, используя разнообразные стратегии управления эмоциями, регулировать наш внутренний климат. Такие стратегии позволяют нам полностью или частично изменять природу, интенсивность и длительность эмоционального ответа, включая запуск новой реакции.

Эмоции (от латинского слова *emovere* – возбуждать, волновать, потрясать) – это психические состояния, выражающие субъективное отношение людей к происходящему, то есть все виды переживаний: от глубоко травмирующих страданий до проявления высших форм радости. Такие состояния вызывают бурную активацию развившихся в процессе эволюции адаптивных механизмов, которые позволяют организму человека и животного сформировать адекватную реакцию на широкий спектр внутренних (например, внезапная боль) или внешних (увольнение с работы) стимулов, при ограниченном участии сознания. С одной стороны, без эмоциональной окраски мы не представляем себе жизни, именно эмоции делают нас людьми – личностями с богатым внутренним миром, с другой – эмоции порой мешают спокойно жить и рационально мыслить, а иногда эмоциональный взрыв может привести к летальному исходу. Эмоции, вышедшие из-под контроля со стороны коры головного мозга,

обладают страшной силой, разрушительно действующей на все системы организма человека.

Эмоциональность является одной из важнейших характеристик человека и оказывает влияние практически на все аспекты его деятельности. Выделяют шесть фундаментальных эмоций, которые не сводятся одна к другой: радость, отвращение, удивление, печаль, гнев, страх.

Эмоции могут быть разделены на низшие и высшие. Низшие эмоции – переживания, связанные с элементарными биологическими потребностями человека (голод, жажда, половое влечение и т.п.). Высшие (интеллектуальные) эмоции – это переживания, возникающие в процессе познания объективной действительности: удивление, чувство догадки или озарения (дословно – инсайты, от англ. – insight), уверенность, сомнение, страх. Существует ещё одна качественная характеристика эмоций – положительные и отрицательные эмоции. Эта характеристика целиком зависит от субъективного отношения личности к объекту или какому-либо событию.

Положительное отношение является показателем удовлетворения потребности; отрицательное – указывает на то, что мешает удовлетворению; двойственное (амбивалентное) отношение отражает одновременное существование положительного и отрицательного отношения; неопределённое отношение отражает кратковременное состояние ориентировки в новых впечатлениях, быстро переходящее в положительное или отрицательное.

С эмоциями тесно связана способность реагировать на опасные сигналы внешней среды («стрессоры»). В ответ на внезапную опасность непроизвольно возрастает давление крови, учащается пульс и дыхание, наши мышцы сокращаются, мозг активизируется, внимание концентрируется и мы готовы к ответной реакции –

«сопротивляться или убежать» («fight-or-flight»). В связи с этим хотелось бы отдельно подчеркнуть значение и пользу именно отрицательных эмоций для формирования быстрой и адекватной реакции организма человека на любой стрессор.

В результате отрицательных эмоций (как, впрочем, и интенсивных положительных эмоций) в организме человека происходят изменения вегетативных реакций: усиление функций щитовидной железы (освобождение гормонов Т3 и Т4), выделение адреналина из надпочечников, усиление работы сердца; увеличение кровоснабжения кожи и мышц; сокращение селезёнки (выброс в кровь эритроцитов); увеличение количества глюкозы в крови, повышение вязкости крови (что увеличивает вероятность образования тромбов); торможение процессов пищеварения в желудке; усиление моторной деятельности толстой кишки и мочевого пузыря; напряжение мышц. Общее мышечное напряжение, возникающее при длительных отрицательных эмоциях, может вызывать головную боль, так как усиление тонуса мышц лица и шеи приводит к сжатию кровеносных сосудов. Целесообразность отрицательных эмоций видна на примере страха. Если бы эмоция страха не была выработана и закреплена эволюцией, то большинство людей вряд ли могло бы выжить: ничего не боясь, они легко погибали бы от самых неожиданных причин. А страх порождает осторожность. Без эмоций, горя, сопереживания, страданий люди вообще не могли бы стать людьми, так как отсутствие этих чувств рождало бы чуждость и равнодушие. Если бы отрицательные эмоции не были нужны для выживания, то эволюция их не сохранила бы.

Мотив к изучению материала

Учебное пособие содержит материал, который отвечает требованиям к подготовке ординаторов в рамках новых дисциплин, преподаваемых кафедрами физиологии: «Клиническая физиология» и

«Молекулярная физиология». При подготовке материала мы исходили из того, что современные профильные врачи должны знать физиологию не только на органном уровне, но и на клеточно-молекулярном уровне. В пособии ординаторы найдут материал о том, какие конкретно разделы головного мозга отвечают за изменения эмоционального статуса, за рождение реакции удовольствия или отвращения, развитие пристрастий к курению, алкоголю и пищи. Особенно большое внимание уделяется описанию нейромедиаторных и рецепторных систем, участвующих в развитии данных состояний у человека, что необходимо для глубокого понимания принципов фармакологической коррекции и применения препаратов, действующих на экспрессию генов, вовлечённых во внутриклеточную сигнализацию.

РАЗДЕЛ I

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ОБ ЭМОЦИЯХ. РЕГИОНЫ МОЗГА

ГЛАВА 1

ТЕОРИИ ЭМОЦИЙ

В результате отрицательных эмоций (как, впрочем, и положительных эмоций, только очень интенсивных) в организме человека

происходят изменения вегетативных реакций:

- усиление функций щитовидной железы (выход тиреоидина);
- усиление работы сердца;
- увеличение кровоснабжения кожи и мышц;
- сокращение селезёнки (выброс в кровь тромбоцитов);
- торможение пищеварения в желудке;
- выделение адреналина из надпочечников;

- усиление моторной деятельности толстой кишки и мочевого пузыря;

- в результате волнения повышается количество глюкозы и адреналина в крови, эмоции тревоги ускоряют свёртывание крови, повышают её вязкость (что увеличивает возможность образования тромбов);

- в результате страха уменьшается слюноотделение.

Ощущения тревоги, страха часто вызывают напряжение мышц. Общее мышечное напряжение, возникающее при длительных отрицательных эмоциях, может вызывать головную боль, так как усиление тонуса мышц лица и шеи приводит к сжатию кровеносных сосудов. Уже более ста лет учёные хорошо знают, что все эти изменения контролируются головным мозгом. Но каким образом мозг вызывает и контролирует эти изменения и как они связаны с эмоциями, которые испытывает личность, было и остаётся дискуссионным вопросом.

Ранние работы З. Фрейда в области неврологического аспекта эмоций. Австрийский психолог и невролог Зигмунд Фрейд (Сигизмунд Шломо Фрейд, 1856-1939) создал теорию, объясняющую работу мозга и, в частности, роль эмоций в процессе мышления. Он полагал, что низкий уровень возбуждения «...нервных элементов в глубине головного мозга...» вызывает (подсознательное) чувство дискомфорта. Переданное в кору, это чувство может возбуждать потребность во взаимодействии с внешним миром, как это происходит, например, при еде или половом акте, а также при общении с друзьями или прослушивании музыки и т.д. Это взаимодействие, в свою очередь, ведёт к уменьшению первоначального дискомфорта, что и приводит к возникновению чувства удовольствия. Удовольствие имеет тенденцию усиливаться при повторении «взаимодействий», при этом также облегчается его

возникновение, т.е. происходит научение. Подобное научение (опыт) изменяет структуру «сердцевины» головного мозга. От того, какие пути в этой области окажутся наиболее проторёнными, будет зависеть структура человеческого «я», или личности. Эффективные проводящие пути становятся «мотивами». Когда кора воспринимает эти мотивы, они становятся «желаниями». «Эмоции, – писал Фрейд, – это усиление или уменьшение чувства дискомфорта в глубине мозга». При этом «мысль» представляет собой результат сравнения «желаний» с «восприятиями»; другими словами, мысль – это продукт несоответствия между тем, каковы вещи в действительности, и тем, какими мы бы хотели их видеть.

Теория Джеймса-Ланге. Примерно в 80-90-е годы XX века, американский философ и психолог Уильям Джеймс (1842–1910), отталкиваясь от идей датского медика Карла Ланге (1834–1900), сформулировал концепцию, которая сегодня известна как теория эмоций Джеймса-Ланге. Казалось бы, всякий, увидев перед собой раскрытую пасть льва, сначала осознаёт, что ему «страшно», и лишь потом ощутит вегетативное возбуждение, сопровождающее чувство страха. Но не случалось ли вам, сидя вечером у себя дома за книгой, вдруг почувствовать, как что-то движется возле вас? И хотя вы, вероятно, не вполне уверены в том, что именно видели и видели ли вообще что-нибудь, сердце учащённо забьётся, а во рту станет сухо. Согласно теории Джеймса-Ланге, человек, оцепеневший на мгновение после напугавшего его события, сначала замечает, что сердце его «колотится» и во рту пересохло, а уже затем делает вывод: «До чего же я испугался!». Теория эта предполагает, что после восприятия, вызвавшего эмоцию события, субъект переживает эту эмоцию. Иными словами, физические ощущения и есть сама эмоция. Как говорил Джеймс, «мы грустим, потому что плачем, сердимся, потому что наносим удар, боимся, потому что дрожим».

Теория Кэннона-Барда. В 1929 году американский физиолог Уолтер Бредфорд Кэннон (1871–1945) пришёл к поразительному выводу, что в теории Джеймса-Ланге ошибочно само исходное предположение, согласно которому каждой эмоции соответствует свой собственный набор физиологических изменений. Исследования Кэннона показали, что одни и те же физиологические сдвиги могут сопровождать несколько разных эмоций. Например, мурашки появляются у вас и тогда, когда вы слушаете прекрасную музыку, и тогда, когда наблюдаете вскрытие трупа. Таким образом, эмоция – это нечто большее, чем ощущение, связанное с вегетативной реакцией.

Современные данные, пожалуй, свидетельствуют в пользу точки зрения Кэннона. Состояния возбуждения при сильных эмоциональных реакциях действительно кажутся одинаковыми, и они доходят до сознания сравнительно медленно. Теория Кэннона, которая впоследствии была модифицирована американским физиологом Филиппом Бардом, в сущности, утверждала, что при восприятии событий, вызывающих эмоции, нервные импульсы сначала проходят через таламус. Затем возбуждение как бы расщепляется: половина идёт в кору больших полушарий, где порождает субъективное переживание страха, гнева или радости; другая половина идёт в гипоталамус, который управляет физиологическими изменениями в организме.

Согласно теории Кэннона-Барда, психологическое переживание и физиологические реакции возникают одновременно. Физиологическая часть теории Кэннона-Барда была не совсем верна в деталях, но она вернула процесс возникновения эмоций из периферических органов, куда его относил теория Джеймса-Ланге, обратно в мозг.

Круг Пейпеца. Теория Кэннона-Барда подчёркивала роль таламуса как «центра» эмоций. Первую системную модель

формирования эмоций предложил в 1937 году американский врач – невропатолог Джеймс Пейпец (1883–1958). Согласно его представлениям, эмоциональное реагирование связано с циркуляцией возбуждения по кругу, в который входят четыре структуры мозга: гиппокамп (или старая кора), мамиллярные ядра гипоталамуса (промежуточный мозг), передние ядра таламуса (промежуточный мозг) и поясная извилина (часть новой коры или неокортекса). При этом возбуждение из гиппокампа переходит в гипоталамус, где вовлекаются нейрональные механизмы автономных (вегетативных) ответных реакций. Далее из гипоталамуса возбуждение через передние ядра таламуса направляется в поясную извилину, где и появляется собственно эмоциональное переживание (рис. 1).

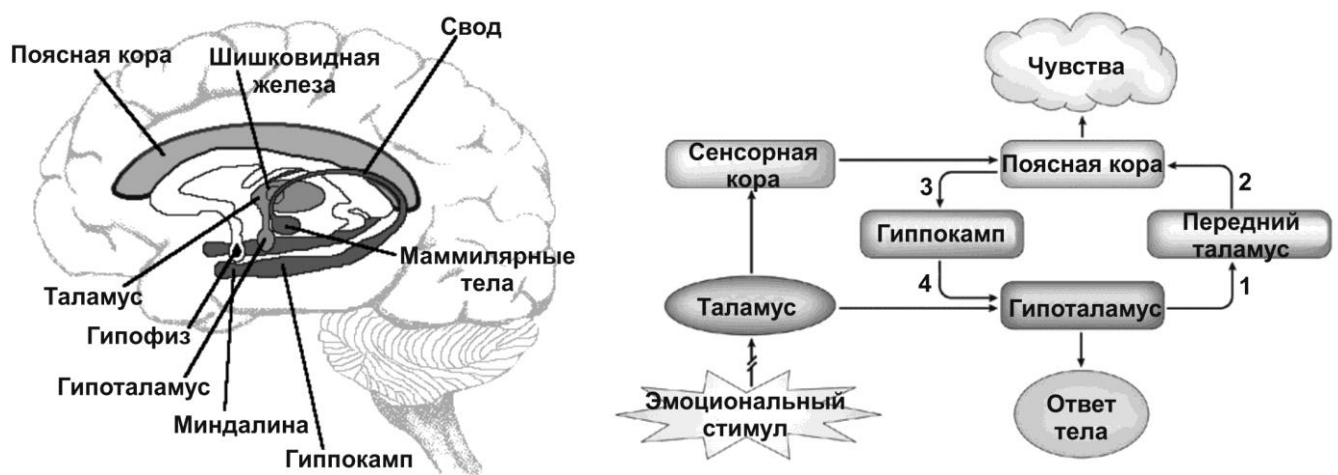


Рис. 1. Структуры мозга, вовлечённые в формирование эмоций (слева), и их взаимодействие согласно гипотезе Джеймса Пейпеца (справа).

На схеме справа стрелками показано, как поток информации об эмоциональном стимуле передаётся через таламус в гипоталамус, затем в передний таламус 1, после – в поясную кору 2 и через гиппокамп 3 возвращается в гипоталамус 4, который запускает ответ вегетативной нервной системы на эмоциональный стимул. По теории Д. Пейпеца поясная кора в этой

системе занимает особое положение, поскольку она имеет прямые связи с сенсорной корой и в ней рождается эмоциональное переживание.

Таким образом, эмоции – это не функция специфических «центров» мозга, а результат активности сложной сети структур, названной впоследствии «кругом Пейпеца». Структуры, объединённые в круг Пейпеца, составляют большую часть того, что сегодня называют лимбической системой. Пейпек называл свою схему «потокотм эмоций». Он также говорил о «потокотм движения», который передаёт ощущения, т.е. сенсорные сигналы, через таламус к полосатому телу, и о «потокотм мысли», который передаёт ощущения через таламус к главным отделам коры мозга. Пейпек утверждал, что при объединении этих потоков «сенсорные возбуждения получают свою эмоциональную окраску».

Стадии формирования эмоций. Простая модель генерации эмоций включает четыре этапа. На первом этапе стимул воспринимается в его текущем ситуационном контексте. В качестве стимула могут выступать внутренние мысли, чувства или ощущения, или разнообразные внешние знаки, начиная от выражения лица или жеста до действия или события. На втором этапе какой-то стимул привлекает внимание. Всё, что находится в фокусе внимания, переходит к следующему этапу генерации эмоций, тогда как игнорируемые стимулы могут быть либо исключены из последующего этапа, либо их влияние ослабляется.

Третий этап включает оценку значимости стимула в зависимости от текущих целей, желаний и потребностей. Эта стадия включает работу нейрональной системы, которая является общей для всех эмоций и отличает позитивное/привлекательное от негативного/отвратительного. На заключительной четвёртой стадии происходит перевод полученной оценки в изменения опыта,

эмоционального поведения и автономных (вегетативных) реакций. Хотя эти три индикатора эмоционального ответа не всегда коррелируют друг с другом, стратегия регуляции эмоций действует преимущественно на них.

Многие структуры, связанные с эмоциями, располагаются по краю («лимбу») сагиттального среза мозга, поэтому зачастую их обозначают как лимбическую систему. Пейпец предполагал, что сенсорная информация, касающаяся стимула, пребывает в таламусе, а затем направляется в кору (поток мыслей) и в гипоталамус (поток чувств). При этом Пейпец указывал на существование циркуляции возбуждения. Информация от гипоталамуса передавалась к переднему таламусу 1, оттуда в поясную кору 2. Эмоциональный опыт или чувства рождались, когда поясная кора объединяла сигналы от гипоталамуса с информацией от сенсорной коры. Выходы из поясной коры в гиппокамп 3 и затем в гипоталамус 4 позволяли вести вертикальный контроль эмоциональной ответной реакции.

ГЛАВА 2

СТРУКТУРЫ МОЗГА, ВОВЛЕЧЁННЫЕ В ГЕНЕЗ ЭМОЦИЙ

В формировании эмоций принимают участие многие, если не все, структуры ЦНС, однако в нашем пособии основное внимание уделяется тем структурам, участие которых доказано с помощью физиологических экспериментов. Центральное место в образовании эмоции и мотиваций играют нейрохимические сети лимбических регионов переднего и среднего мозга. Такие регионы, как вентральное покрышечное пространство, вентральный стриатум, гиппокамп будут разобраны в связи с функционированием системы вознаграждения.

Хотя первые представления об эмоциях базировались на прямой связи определённой эмоции с конкретной областью головного мозга (например, амигдалы и страха, островка и отвращения, передней поясной коры (ППК) и грусти, орбитофронтальной коры (ОФК) и гнева), то сейчас можно уверенно сказать, что во время переживания эмоций идёт одновременная активация нескольких регионов мозга. И наоборот, одна и та же область может активироваться при многих эмоциях. Так, активность миндалины увеличивается при гнев, отвращении, страхе, счастье и печали. Эмоции рождаются за счёт включения множества нейрональных сетей, объединяющих как соседние, так и отдалённые области мозга.

2.1. ПРЕФРОНТАЛЬНАЯ И ПЕРЕДНЯЯ ПОЯСНАЯ КОРА

В формировании эмоций ключевую роль играют префронтальная кора (ПФК) и передняя поясная кора (ППК). Префронтальная кора локализована в передней части коры полушарий и ограничивается проекциям из медиодорсального ядра таламуса (рис. 2).

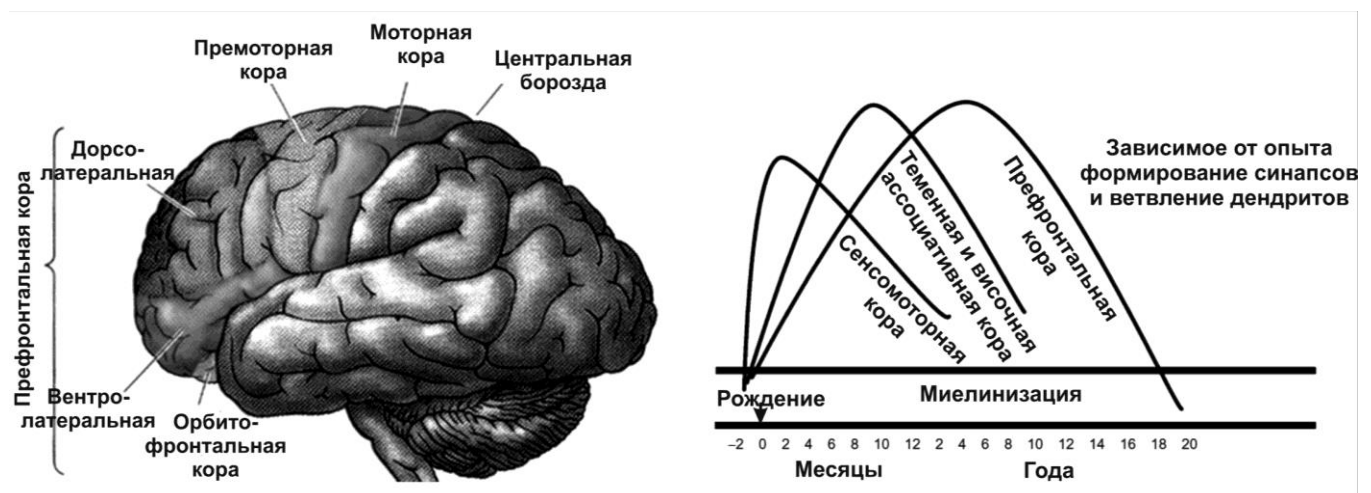


Рис. 2. Основные регионы префронтальной коры (слева) и временной курс миелинизации коры полушарий (справа).

Динамика миелинизации коры совпадает с ходом развития разных областей коры. Видно, что префронтальная кора созревает позже всех, сохраняя длительное время способность к интенсивной миелинизации.

Префронтальная кора по цитоархитектонике часто разделяется на 3 главных региона: латеральный, включающий дорсо- и вентролатеральную ПФК, нижнее фронтальное соединение, медиальный, включающий медиальную ПФК и ППК, и орбитофронтальный. Между регионами существуют обширные связи, формирующие локальные нейрональные сети, на которых конвергирует информация от сенсорных зон коры различных модальностей. ПФК модулируется дофамин-, серотонин-, норадреналин-, ацетилхолинергическими системами, передающими информацию о состоянии внутренней среды организма.

Латеральная ПФК (лПФК) задействована в целенаправленном поведении, соблюдении правил, когнитивных исполнительных функциях. Понимание правил поведения является основой для социальных взаимодействий. Важной особенностью сознания является способность применять абстрактные правила, то есть правила должны быть обобщены и гибки для применения к новой ситуации. Такой тип правил кодируется в латеральной префронтальной коре, нейроны которой часто отвечают селективно при реализации отдельного правила (рис. 3).

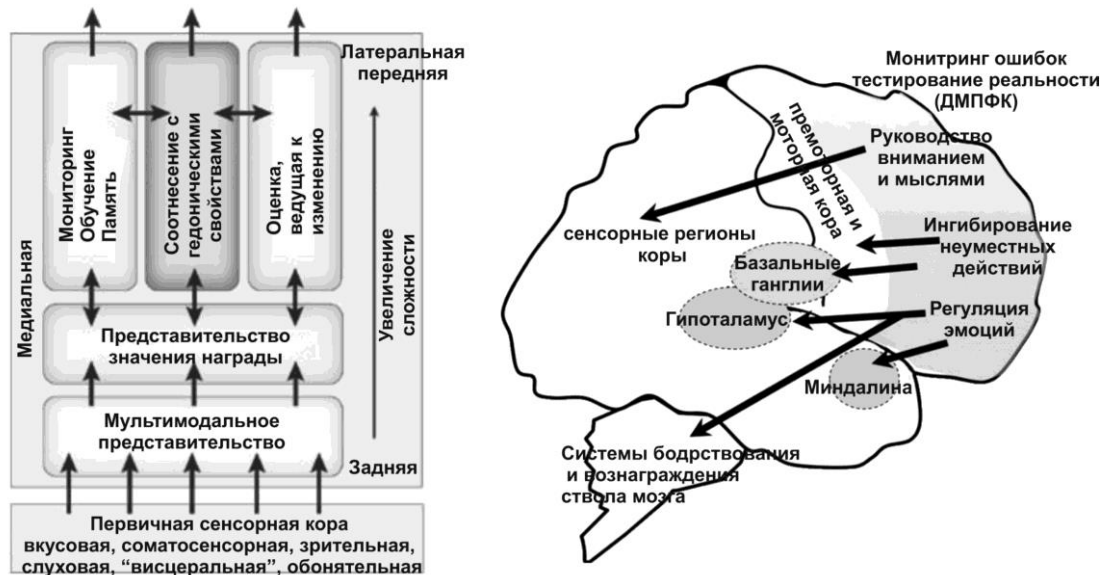


Рис. 3. Общие представления о значении и механизме функционирования префронтальной коры.

Слева – модель взаимодействия между сенсорным и гедоническим потоками информации в орбитофронтальной коре (ОФК). Сенсорная информация, прибывающая с периферии в первичную сенсорную кору, кодируется в нейрональных сетях в стабильные сенсорные образы (репрезентации). Затем информация перенаправляется в заднюю часть ОФК для мультимодальной интеграции (объединения различных чувствительностей в единый сенсорный образ). Вознаграждающее значение подкрепления оценивается в более передних частях ОФК, которая, используя эту информацию, влияет на последующее поведение и его изменение (латеральная часть ОФК и передняя поясная кора), обучение и память (медиальная часть передней ОФК), субъективное восприятие гедонических свойств (срединная передняя ОФК). Справа – префронтальная кора тесно связана со многими регионами мозга. Это позволяет ей модулировать обработку информации другим областям мозга. При этом каждый участок префронтальной коры имеет более сильные взаимодействия с определённым регионом мозга, поэтому можно говорить о наличии специализации областей ПФК. Например, орбитофронтальная кора, имея многочисленные соединения с миндалиной, гипоталамусом и системами бодрствования и вознаграждения, регулирует эмоции.

Повреждение латеральной ПФК приводит к развитию у людей «латерального синдрома», главной чертой которого является расстройство внимания, сопровождающееся афазией, дисфункцией рабочей памяти, апатией. Пациенты не могут сосредоточить внимание на выбранном объекте, либо фокусируются на нежелательных объектах. Доминирующее значение в контроле внимания принадлежит вентролатеральной ПФК. Показ наркотика (в том числе, сигарет) увеличивает активность в латеральной ПФК, ППК, ОФК, что сопровождается возникновением пристального внимания и тяги к наркотику. Латеральная ПФК осуществляет ингибиторный контроль поведения, обеспечивая стоп-сигнал при выполнении задач, а также снижая эмоциональную реакцию на отвратительные стимулы.

Разовые применения амфетамина и метилфенидата, увеличивающих активность латеральной ПФК, используются для лечения дефицита внимания (при гиперактивности). Острое (однократное) применение кокаина увеличивает производительность в тесте, требующем работы ингибиторного контроля. Однако хроническое введение кокаина и марихуаны нарушает ингибиторный контроль поведения, что сопровождается ослаблением активности латеральной ПФК и ППК. Латеральная ПФК, особенно дорсолатеральная ПФК, имеет реципрокные связи с орбитофронтальной корой (ОФК). Выход из латеральной ПФК, главным образом, из дорсолатеральной зоны, управляет высшими двигательными областями коры, формируя и «воображая» планы выполнения конкретного движения. Хотя дорсолатеральная ПФК не связана напрямую с первичной двигательной корой, она посылает сигналы в премоторное пространство, дирижирующее активностью прецентральной извилины.

Медиальная префронтальная кора (мПФК) участвует в процессе принятия решений в конфликтных ситуациях и способна

«предвидеть» получение награды. Нейроны мПФК кодируют последние решения или действия, принёсшие вознаграждение, обеспечивая закрепление и постоянное воспроизведение такого поведенческого паттерна, которое обычно приносило вознаграждение. Нейроны ростральной поясной зоны (состоит из мПФК и ППК) активируются в том случае, если в выборе поведения обнаруживается ошибка, информацию о которой они немедленно передают нейронам ПФК. Таким образом, происходит мониторинг изменений подкрепляющих стимулов. У лиц, злоупотребляющих наркотиками, наблюдается деградация серого вещества в ПФК, в результате чего принятие правильных, адекватных решений становится невозможным.

Как и медиальная область ПФК, ОФК тесно связана с лимбическими структурами - амигдалой, гиппокампом, ринальной корой (расположена в медиальной височной доле вокруг ринальной борозды, которая проходит между гиппокампом и неокортексом), гипоталамусом и другими подкорковыми структурами, вовлечёнными в регулирование автономной (вегетативной) системы. Орбитофронтальная зона получает входы от высших сенсорных зон коры всех модальностей, в том числе вкусовой и обонятельной. Таким образом, внешние и внутренние связи делают префронтальную кору сайтом конвергенции мультимодальной информации о внешней среде.

Здесь существуют клетки, отвечающие на определённое сочетание стимулов различных модальностей (например, определённый звуковой тон и определённый цвет). В дополнение к этому ОФК получает информацию об аспектах внутреннего психического состояния, таких как мотивации и эмоции. Нарушение орбитофронтальной области вызывает множество дефектов в эмоциональной сфере, включая дефицит девальвации (позднелат. devalvatio, от лат. de – приставка, означающая движение вниз,

понижение, и *valeo* – имею значение, стою) подкрепления, поведенческих и гормональных ответов на эмоциональные стимулы.

Предполагается, что ОФК вовлечена в оценку стимулов. Нейроны ОФК разряжаются залпами потенциалов действия (ПД) в предвкушении ожидаемого вознаграждения, и их активность отражает желание благоприятного исхода и зависит от важности данного типа награды в данный момент. В результате тренировок эти нейроны начинают реагировать на признаки, обеспечивающие благоприятный результат. То есть эта область коры играет роль в обучении, а её разрушение угнетает реверсивное (на основе отмены вознаграждения) обучение, а также объединение информации о последствиях ответов с целью вознаграждения и субъективной оценки результата вознаграждения. При этом действия становятся более импульсивными, а ответы – более компульсивными (от англ. *compulsive* – принудительный, маниакальный; термин относится к сознательным мыслям, от которых невозможно отвязаться, и к действиям, которые индивидуум вынужден выполнять, а их невыполнение ведёт к тревоге).

Импульсивное поведение при употреблении наркотиков может быть вызвано гиперактивностью ОФК, тогда как прекращение их приёма вызывает компенсаторное подавление нормальной активности ОФК. Способность ингибировать ответные действия, опосредуемая взаимодействием ОФК и дорсомедиального стриатума, нарушается при приёме наркотиков. Дисфункции ОФК (уменьшение количества серого вещества в этом регионе) возникают под влиянием наркотиков и увеличивают восприимчивость к ним. В целом нарушение ОФК усиливает рисковое поведение, поскольку ОФК играет роль в принятии решения с учётом наказания за определённые виды поведения.

Поясная кора (ПК) представляет собой мотивационную зону, контролирующую аффективные, когнитивные и двигательные феномены. Её можно разделить как минимум на четыре, отличающиеся по citoархитектонике и связям, области: переднюю поясную кору (ППК), срединную ПК, заднюю ПК и ретросплениальную кору. Исторически передняя поясная кора рассматривается как переходный регион между кортикальной и лимбической системами, поскольку она имеет тесные анатомические и функциональные связи как с ПФК, так и с нижележащими структурами (гиппокампом, парагиппокамальным кортексом, гипоталамусом, таламусом, миндалиной, структурами ствола мозга). Ростральная ППК имеет тесные взаимосвязи с латеральной и орбитальной ПФК и височно-лимбическими областями. Дорсальная ППК / передняя срединная ПК соединены с островком, миндалиной, вентральным стриатумом, околотоводопроводным серым веществом, а также получает прямые проекции от восходящих болевых путей.

Поясная кора густо оплетена ДА (дофаминергическими) проекциями из вентрально-покрышечного пространства (ВПП) и является частью мезокортикортикального ДА-пути; она принимает непосредственное участие в поиске поощрения. ППК вовлечена в феномены избирательного внимания и обучения. Нейроны ППК отвечают на стимулы, генерация которых была вызвана употреблением кокаина, и, вероятно, вовлечены в повторное употребление наркотиков. Инактивация ППК нарушает способность выбирать стимулы, ассоциированные с оптимальным уровнем награды. В то время как латеральная ПФК участвует в медленном обдуманном ингибировании процессов, ППК вовлечена в быстрое неотложное ингибирование поведения, что важно для регулирования поведения, связанного с риском. То есть в тех случаях, когда требуется быстрое решение, например, отказаться от курения в

момент, когда сигарета находится уже в непосредственной близости, необходима активация именно ППК. Поэтому риск пристраститься к наркотикам будет значительно выше у индивидов с недостаточной или медленно нарастающей активностью ППК.

2.2. МИНДАЛИНА (АМИГДАЛА)

Амигдала (миндалина, или миндалевидное тело, *corpus amygdaloideum*) – анатомический термин, обозначающий подкорковое гетерогенное скопление ядер, которое располагается в толще передней медиальной части височной доли (по одному в каждом полушарии), в области *polus temporalis* – передней части височной доли. Миндалина входит в состав лимбической системы, так как она имеет тесные связи с другими структурами этой системы. Кроме этого, миндалина получает сигналы от всех сенсорных систем и участвует в формировании эмоционально окрашенных поведенческих реакций (например, страха, оборонительного и агрессивного поведения).

Сенсорная информация поступает в латеральную область амигдалы из зрительной, слуховой и соматосенсорной коры, обонятельной (ольфакторной) системы, а также из полисенсорных участков мозга (таких как периринальная кора, парагиппокампальная извилина). Внутри латеральных ядер амигдалы первичные проекции из унимодальных сенсорных областей коры разделены анатомически и между ними существуют внутренние соединения.

В итоге в амигдале (в латеральных, базальных и других ядрах) появляются полимодальные области. Выходящие из миндалины волокна направляются в разнообразные структуры, включая префронтальную кору, стриатум, сенсорную кору (в том числе первичную сенсорную кору), гиппокамп, периринальную кору,

базидилярное ядро переднего мозга, субкортикальные регионы, отвечающие за аспекты физиологических проявлений эмоций (ответ автономной нервной и гормональной систем, вздрагивание). Проекции к субкортикальным структурам берут начало, в основном, из центрального ядра амигдалы, а проекции к коре и стриатуму – из базального и дополнительного базального ядер, и в некоторых случаях – из латеральных ядер.

С функциональной точки зрения миндалины «работает» по трём основным направлениям: социальное поведение, эмоции и научение на основе активации системы вознаграждения (reward learning). Впервые участие миндалины в формировании агрессии и защитной реакции было показано в работах Г. Клюбера и П. Бюси (в 1930-х годах). Позднее, в начале 2000-х годов, появилось огромное количество данных о связи миндалины с формированием эмоций у людей, в частности, с механизмами экспрессии эмоций на лице. Главная же функция миндалины – это способность интегрировать как внутренние, так и внешние сенсорные сигналы с целью непрерывного мониторинга их физиологической ценности и значимости, что позволяет ей принимать активное участие в социальном поведении.

Вплоть до 1994 года функции миндалины изучали на грызунах и, в меньшей степени, на обезьянах. Однако для коррекции расстройств социального поведения у людей очень важным явилось внедрение новых неинвазивных методов регистрации активности разных отделов мозга при эмоциях у человека. Это стало возможным благодаря методам компьютерной томографии, а также получения функциональных магнитно-резонансных изображений мозга в зависимости от уровня насыщения кислородом крови (blood-oxygen-level-dependent-functional-magnetic-resonance-imaging / BOLD fMRI, или метод нейровизуализации мозга с помощью МРТ). Перед данной процедурой человеку вводят специфический агонист или антагонист

исследуемой нейромодуляторной системы. Изменения в функционировании мозга сравнивают с контрольной группой, получающей плацебо, и по результатам делают выводы о специфической роли того или иного медиатора или медицинского препарата в активности конкретной области мозга.

Ещё одним стратегическим подходом стала комбинация метода BOLD MPT нейровизуализации с позитрон-эмиссионной томографией (PET). Используя PET-лиганды, можно исследовать *in vivo* огромное количество сигнальных молекул, участвующих в нейромодуляторных сигнальных каскадах, таких как биосинтез, освобождение и повторный захват медиаторов. Эти методы помогли понять, что многие нейромодуляторные системы – дофаминовая, серотониновая, норадреналиновая, ГАМК-ергическая, эндоканнабиноидная, а также связанная со стероидными гормонами, способны изменять реактивность амигдалы у человека.

Повреждение миндалины и социальное поведение обезьян. Изменения социального поведения обезьян при двустороннем разрушении миндалины описаны впервые ещё в 1930 году. Эти изменения включали в себя склонность к быстрой смене исследуемых и используемых предметов, к бессознательному восприятию многих стимулов, а также к глубокому нарушению поведения, обусловленного изменением эмоционального отношения к внешним стимулам, – так называемой «психической слепоте». Обезьянки с повреждённой миндалиной не становятся слепыми или глухими, они просто не могут оценить то, что они видят и слышат, то есть обработать и проанализировать поступающую информацию. Одним из недостатков этих экспериментов было то, что повреждались не только средняя височная доля, но и частично латеральная и задняя области височной коры, то есть не только область миндалины.

Тем не менее, эти наблюдения были очень важны и вызвали интерес к изучению функций миндалины с помощью более специфических нарушений её функций. Одним из таких подходов были инъекции иботеновой кислоты, нейротоксина, селективно блокирующего активность нейронов, который можно ввести достаточно локально. К обратимым изменениям могут привести также инъекции таких препаратов, как мусцимол, агонист ГАМК-А рецепторов, вызывающий временное прекращение электрической активности нейрона посредством развития процессов торможения.

При более специфических повреждениях амигдалы у обезьян нарушается реакция на новые или опасные объекты. Например, обезьяны перестают бояться потенциальных врагов – змей, на которых в норме у них всегда развивается реакция страха, кроме этого, они перестают избегать людей. Такое поведение особенно заметно, когда обезьяны попадают в новую, необычную обстановку или при приближении незнакомых людей, то есть нарушается функция предвидения. Обезьяны теряют свой социальный статус и подвергаются остракизму (др.-греч. ὁ ὀστρακισμός, от τὸ ὀστρακόν, «черепок, скорлупа» – в ряде древнегреческих полисов, в том числе в Древних Афинах, – изгнание гражданина из государства посредством голосования черепками) со стороны своей группы сородичей, что может привести к одичанию и смерти. В целом, селективные фармакологические вмешательства вызывают более тонкие или менее грубые изменения поведения, которые зависят от индивидуальных особенностей.

Поведенческие изменения при нарушении функций миндалины у людей. Социо-эмоциональные изменения поведения людей при нарушении функций миндалины были исследованы, главным образом, на больных эпилепсией, которая приобрела тяжёлые формы в отсутствие лечения и была связана со склерозом медиальной

области височной доли коры. Ещё больший интерес представляют пациенты, у которых была сделана нейрохирургическая операция по двустороннему удалению медиальной области височной доли, приводящему к билатеральному повреждению миндалины. У этих больных развивалась также амнезия вследствие билатерального повреждения гиппокампа, поэтому в этих условиях трудно говорить о специфическом нарушении функций миндалины.

У подобных больных наблюдалось тяжёлое расстройство обработки информации, формирования эмоций и социального поведения. Прежде всего проявлялись изменения формирования реакции на опасность. Более специфические повреждения функций миндалины наблюдаются у людей, страдающих от болезни Урбаха-Вите, или липоидного протеиноза. Была детально исследована одна 43-летняя пациентка, имеющая высшее образование, у которой было полное билатеральное повреждение миндалины с минимальными изменениями окружающих структур. У неё было выявлено специфическое нарушение функции распознавания страха или испуга по выражению лица. Нарушилась и способность распознавать наиболее значимые стимулы и предсказывать их возможную потенциальную опасность. В социальном поведении она была в значительной степени расторможена, и если видела незнакомого человека, то сразу приближалась к нему и заставляла с ней общаться, что создавало некоторые трудности в реальной жизни.

Были проведены опросы людей о том, на какой дистанции они предпочитают общаться, и что они испытывают, когда эта дистанция укорачивается. Среднестатистическая дистанция составляет примерно 0,6 м. Если собеседник приближается на расстояние меньше 0,4 м, он будет нарушать границы персонального пространства. Исследуемая пациентка вообще не чувствовала каких-

либо границ, старалась дотронуться до собеседника и не понимала, что вызывает у собеседника чувство дискомфорта.

Способность дифференцировать значимость людей не исчезала совсем, так как пациентка демонстрировала бурные проявления материнского инстинкта в отношении своих детей, в то время как самки обезьяны с неонатальным повреждением миндалины отличаются значительным снижением интереса к детёнышам.

Обработка информации, полученной при анализе выражения лица

Долгое время физиологи считали, что миндалина обладает только одной функцией – распознавать выражение страха на лице. Позднее было показано, что миндалина помогает анализировать и другие эмоции и что она способна модулировать эмоции в зависимости от их социального значения для отдельного индивидуума. Реакция миндалины будет зависеть от гендерных различий, генотипа, типа высшей нервной деятельности и настроения. Вероятно, миндалина активируется на самых ранних этапах процесса идентификации эмоций в соответствии с выражением лица. Следовательно, она участвует, главным образом, в быстром автоматическом и бессознательном анализе стимулов, сигнализирующих, в том числе, и об опасности. Нарушение способности распознавать эмоции по выражению лица связаны с невозможностью спонтанно «считывать» информацию с областей лица, расположенных вокруг глаз, а также фиксировать пристальный взгляд на глазах другого человека, то есть такие пациенты смотрят прямо в центр лица и с трудом перемещают взгляд для обозрения всего лица. Это не позволяет отличить, например, страх от других эмоций.

Иногда повреждение или чрезмерная активация миндалины приводит к тому, что человек не может оценить потенциальную

опасность или предсказать значимость не только зрительных, но и слуховых сигналов. Недавно было обнаружено, что слуховые стимулы, значимость которых организм не смог распознать, вызывают менее интенсивную габитуацию (привыкание) ответов миндалины. Возможно, миндалина обладает способностью распределять или переключать некоторые ресурсы (например, внимание) на восприятие только наиболее ярких или значимых стимулов. Поэтому миндалина обуславливает бдительность организма, устранение неопределённых или двусмысленных трактовок поступающей информации, она обеспечивает избирательное поступление в организм только биологически значимых стимулов, как это происходит в случае модулирующего эффекта миндалины на гиппокамп-опосредованную консолидацию памяти. Есть некоторые данные о том, что миндалина участвует в формировании чувства отвращения. Активация миндалины вызывала отвращение к азартным играм на деньги, то есть к играм, связанным с высоким уровнем непредсказуемого и трудно контролируемого риска.

Роль миндалины в обучении с участием системы вознаграждения (reward learning). Участие миндалевидного тела в формировании поведенческих реакций, в основе которых лежит страх, было открыто и довольно хорошо изучено в экспериментах с грызунами. Миндалины задействована в формировании аппетита, а также чувства отвращения. В экспериментах на животных с помощью электрофизиологических методов было показано, что нейроны миндалины могут идентифицировать и отвечать на стимулы, обуславливающие и чувство удовольствия и чувство отвращения. Чёткой топографии этих двух центров в миндалине нет, следовательно, скорее всего, миндалина кодирует абстрактное или генерализованное чувство удовольствия от тех или иных стимулов, а

не их сенсорные свойства или специальные инструментальные действия для получения или избегания таких стимулов.

Для эффективного научения или запоминания определённого поведенческого паттерна возможны, по большому счёту, всего два подхода: консолидацию памяти можно ускорить либо «положительным» подкреплением, активирующим центры удовольствия, либо «отрицательным», активирующим центры наказания. Однако необходимо отметить, что человек изменяет своё поведение или принимает решение охотнее в ответ на стимулы, активирующие «центр» удовольствия.

Для доказательства этого было проделано нехитрое исследование, участникам которого сначала дали немного денег, а затем спросили, какой вариант развития дальнейших событий (или опцию) они предпочитают. Первая опция – они сохраняют какую-то фиксированную сумму (скажем, 20 долларов от первоначального вклада в 50 долларов), другая опция – выиграть, с некоторой вероятностью, или потерять вклад. Главной хитростью данного исследования было то, что фиксированная сумма могла сохраниться в результате двух вариантов развития событий: «проигрышного», при котором людям говорили: «Вы, скорее всего, потеряете 30 долларов из первоначальных 50-ти», или «выигрышного» – «вы, скорее всего, выиграете 20 долларов из первоначальных 50». Интересно, что люди выбирали второй вариант с «позитивной» схемой, хотя на «выходе» результат в денежном выражении был одинаковым.

Конструирование поведения «на позитиве» является ярким проявлением так называемого «фрейминг»-эффекта (от англ. “frame” – рамка – структурная единица какого-либо поведенческого или интеллектуального паттерна) и прямо коррелирует с активацией миндалевидного комплекса. При этом наблюдались серьёзные индивидуальные различия, частично связанные с генетическими

особенностями, например, активности молекулы-транспортёра, осуществляющей обратный захват серотонина.

Взаимодействие миндалины с другими структурами мозга. В настоящее время жаркие споры разгорелись вокруг вопроса, какие же структуры мозга помогают миндалине распознавать значение стимулов, будут ли они активировать систему вознаграждения или наказания. Главную роль учёные отводят префронтальной коре (ПФК), в частности орбито-фронтальной (ОФК) и медиальной части, а также двум другим отделам – стриатуму (полосатое тело) и прилежащему ядру (nucleus accumbens – вентральный стриатум). Повреждения орбитофронтальной коры вызывают множество эмоциональных и когнитивных дефектов, напоминающих таковые при нарушении миндалины, включая поведенческие и гормональные ответы на эмоциональные стимулы. Предполагается, что миндалина связана с корой и через волокна, проходящие через дорсомедиальную часть таламуса, и более диффузно, через волокна, оказывающие общее модулирующее влияние. Нервные волокна, идущие из миндалины в ПФК, оканчиваются как во внешних, так и в глубоких слоях, а волокна из ПФК, направляющиеся в миндалину, начинаются, в свою очередь, и в глубоких слоях, и в поверхностных.

Таким образом, между миндалиной и ПФК формируются обширные прямые и обратные связи. При этом входы в миндалину из ПФК характеризуются высокой сложностью: волокна направляются к отдельным ядрам миндалины (центральному, базальному, латеральному). Некоторые проекции возбуждают ингибиторные нейроны вставочных ядер амигдалы, тормозящих активность центральных ядер, другие проекции могут напрямую активировать нейроны центральных ядер.

Нарушение связей миндалины с орбито-фронтальной зоной коры приводит к затруднению обучения на основе активации системы

вознаграждения и обесценивания вознаграждения при утрате его значимости. Связь миндалины и орбитофронтальной коры необходима для отслеживания информации о значимости подкрепления и поддержания адекватной реакции на него. Исследования с нейровизуализацией областей головного мозга с помощью МРТ показали, что миндалина осуществляет текущий анализ стимулов, вызывающих чувство удовольствия, а орбитофронтальная кора использует их уже для принятия решения. Пациенты с разрушенными участками орбитофронтальной коры и миндалины, несмотря на относительно высокий коэффициент интеллекта, страдают серьёзными нарушениями принятия решений. Эти пациенты, осознавая наличие оптимального решения, выбирали худшее решение из-за отсутствия эмоциональной реакции на собственные предыдущие ошибки.

Разобщение миндалины и прилежащего ядра нарушает инструментальное поведение животного и людей, то есть способность использовать при обучении различные объекты в качестве инструментов для достижения какой-либо цели, например, получения вознаграждения. Был сделан вывод, что первой в работу включается миндалина, она реагирует на различные стимулы, анализирует их и затем передаёт информацию о значимых стимулах в прилежащее ядро для формирования уже инструментального поведения.

Доказано также, что миндалина через свои проекции к прилежащему ядру способна модулировать дофаминергические ответы, участвующие в обучении с участием системы вознаграждения. При повреждении связи миндалины со стриатумом наблюдаются: дефицит способности избегать неприятных ситуаций и ухудшение способности распознавать сигналы, связанные с формированием чувства удовольствия. Миндалины, благодаря связям

с гиппокампом, участвует в консолидации связанной с эмоциями декларативной памяти.

Взаимодействие с базальной частью переднего мозга позволяет миндалине повышать внимание, улучшая память. Связи с ретроспленальной корой (область коры в районе сингулярной борозды, имеет обширные реципрокные связи с ядрами передней части таламуса и с гиппокампом) дают миндалине возможность помочь индивиду перераспределить внимание на внутренние процессы, отвлекаясь от внешних стимулов.

Сенсорные входы в миндалину поступают от всех органов чувств, включая интероцептивную информацию о чувстве голода и насыщения. Миндалина получает прямые потоки импульсов от зрительной коры и, вероятно, от субкортикальных зрительных входов. Сенсорные потоки к миндалине регулируются, как минимум, двумя механизмами: усиливаются с участием дофамин-зависимого механизма и ингибируются тормозными импульсами, поступающими от префронтальной зоны коры. По-видимому, преобладание первого или второго механизмов носит индивидуальный характер и определяет эмоциональный настрой конкретного индивидуума.

Нарушение связи миндалины с префронтальной корой имеет первостепенное значение для развития предрасположенности к психическим заболеваниям, обусловленным генетическим полиморфизмом. Полиморфизм является причиной нарушения структурных и функциональных связей между миндалиной и медиальными областями префронтальной коры, последствиями чего могут быть различные психопатологические состояния, повышенный уровень тревожности, замедление процесса принятия решений или отсутствие «фрейминг эффекта», о котором говорилось выше. Например, у некоторых людей был выявлен полиморфизм в промоторном (регуляторном) участке гена транспортера,

осуществляющего обратный захват серотонина. Генетические изменения в этой области увеличивают риск возникновения депрессивных состояний, вызывают изменения BOLD сигналов в пределах миндалины в ходе процесса обработки сигналов при анализе выражения лица у человека, а также обуславливают индивидуальные различия в темпераменте и в «считывании эмоций с лица» у обезьян.

2.3. ПОВОДОК (ХАБЕНУЛА)

Habenula (лат. уздечка, или поводок). Уздечкой называют пару небольших ядер, расположенных чуть выше таламуса. Они находятся на заднем конце зрительного бугра кзади от III желудочка; образованы белыми полосками. Уздечка является частью надбугорной области промежуточного мозга (эпиталамуса), включающей ещё треугольник поводка (лат. trigonum habenulae), комиссуру (спайку) поводков (лат. commissura habenularum), шишковидное тело (эпифиз) (лат. corpus pineale, лат. epiphysis). Эпиталамус связывает лимбическую систему с другими отделами мозга, выполняет гормональную функции.

Хабенула разделяется на две части: медиальную (МХ) и латеральную хабенулу (ЛХ), которые содержат анатомически, химически и функционально различные наборы ядер.

Связи ЛХ, базальных ядер и лимбической системы. Нейроны медиальной части ЛХ получают афферентные импульсы преимущественно от тех областей мозга, которые входят в лимбическую систему, и прямо или косвенно иннервируются такими структурами, как латеральный гипоталамус и латеральные преоптические ядра, базальные ядра, включая вентральную часть бледного шара и амигдалу. Латеральная часть ЛХ иннервируется, главным образом, базальными ганглиями, особенно нейронами

внутреннего сегмента бледного шара, которые получают входные сигналы от коры через полосатое тело (стриатум). Благодаря таким обширным связям, на нейронах ЛХ происходит конвергенция множества импульсов, передающихся по лимбическим и базальным путям, поэтому ЛХ обязательно вовлекается в процесс интенсивной обработки сигналов в коре головного мозга.

От нейронов латеральной хабенулы берут начало и эфферентные, нисходящие, пути, которые заканчиваются на структурах ствола мозга. Клетками-мишенями для эфферентов ЛХ являются моноаминергические нейроны: дофаминергические нейроны вентральной части покрышки мозга (вентральное покрышечное пространство – ВПП), нейроны чёрной субстанции, серотонинергические нейроны ядер Шва, холинергические нейроны покрышки. Некоторые дофаминергические нейроны в ВПП образуют обратные связи с ЛХ. Следовательно, латеральная хабенула является своеобразным узлом связи между корой головного мозга и моноаминергическими нейронами ствола мозга. Нейроны ЛХ гетерогенны, однако большинство из них принадлежат к глутаматергической системе. Что касается физиологических эффектов ЛХ на дофаминергические и серотонинергические нейроны ствола мозга, то они, как правило, коротко-латентные и ингибирующие. Ингибирование моноаминергических клеток осуществляется по двухсинаптическому пути: отростки нейронов ЛХ оканчиваются на локальных ГАМК-эргических клетках (предположительно, расположенных в ВПП) с близким радиусом действия, которые и реализуют ингибирующий эффект, выделяя тормозной медиатор на моноаминергические нейроны. Нейроны ЛХ возбуждаются при упущении ожидаемой награды или при предъявлении стимулов, вызывающих отвращение.

Латеральная хабенула и когнитивные функции. Уздечка занимает уникальное как в анатомическом, так и в физиологическом отношении, положение, которое позволяет ей корректировать некоторые характеристики мыслительного процесса (например, скорость принятия решений) в зависимости от эмоционального фона. Латеральная хабенула играет ключевую роль в регуляции когнитивных процессов благодаря своей способности изменять или модулировать активность дофаминергических и серотонинергических нейронов. Дисфункция нейронов латеральной хабенулы является одной из основных причин многих психических расстройств, таких как депрессия, шизофрения, наркотические психозы.

В процессе поиска пищи при обнаружении приятного запаха происходит избирательная активация латеральной хабенулы, что ведёт к возникновению чувства удовольствия. С возрастом активность латеральной хабенулы резко снижается. Повреждения хабенулы (и вентральной и медиальной частей) у крыс приводило к ухудшению навыков ориентации в пространстве, внимания, декларативной памяти. Кроме этого, при проверке времени реакции обнаружили ещё два типа нарушений: слишком импульсивное поведение, выражающееся в увеличении числа слишком быстрых, преждевременных ответных реакций, и резкое увеличение числа неточных реакций. Наконец, повреждение хабенулы ухудшает способность межнейронных синапсов, обеспечивающих связи между гиппокампом и прилежащим ядром, к синаптической пластичности.

Существуют некоторые экспериментальные доказательства того, что одним из механизмов когнитивного дефицита, вызванного повреждением хабенулы, является нарушение дофаминергической передачи в подкорковых структурах. Латеральная хабенула способна тонически (слабо и постоянно) подавлять освобождение дофамина и

препятствовать избыточному его выделению на уровне стриатума и прилегающего ядра. Это может объяснить два известных феномена, связанных с повреждением хабенулы: резкое усиление возбудимости в ходе исследования на время реакции и нарушение пластичности в нейрональных путях, связывающих гиппокамп с прилегающим ядром. Такие же изменения происходят после резкого усиления «тонуса» дофамина. Некоторые когнитивные расстройства, например, ухудшение пространственной памяти, могут быть обусловлены изменением и других нейротрансмиттерных систем – серотониновой и ацетилхолиновой. ЛХ принимает непосредственное участие в регуляции холинергических связей между медиальной частью перегородки (medial septum – MS) и гиппокампом, которые вовлекаются в пространственную память. Тот факт, что повреждение хабенулы вызывает гиперчувствительность организма к стрессорным факторам, также самым негативным образом влияет на когнитивные функции мозга.

Клинические проявления нарушения функций хабенулы.

Учитывая существование тесных реципрокных связей между латеральной частью хабенулы, дофаминергическими и серотонинергическими нейронами, совсем неудивительно, что нарушение этих связей приводит к возникновению многих нейропсихических расстройств, главным образом, из-за изменения активности моноаминергических нейронов. Уже довольно давно было экспериментально доказано, что стимуляция хабенулы ингибирует активность серотонинергических нейронов дорзальных ядер шва. Это открытие прямо указывало на то, что любая чрезмерная активация нейронов хабенулы способна привести к развитию депрессивного состояния. Косвенным доказательством этого является тот факт, что пациенты с эпизодическими приступами временной депрессии,

которые были вызваны дефицитной по триптофану (предшественник синтеза серотонина) диетой, демонстрировали резкое увеличение регионального кровотока в хабенуле. Выраженность этого явления была прямо пропорциональна степени и глубине депрессии и обратно пропорциональна концентрации триптофана в плазме.

Такая же закономерность, а именно – повышенная активность в районе хабенулы на фоне пониженного уровня серотонина в мозге, была выявлена в исследованиях на животных, у которых создавали модель депрессивного поведения, причём эти явления блокировались антидепрессантами. Итак, хабенула играет ключевую роль в снижении концентрации серотонина в мозге, а следовательно, и в развитии депрессивных состояний. В результате была предложена методика лечения депрессивных состояний у человека, заключающаяся в функциональной инактивации ЛХ с помощью глубокой стимуляции мозга.

Хабенула, через свои эфферентные волокна, оказывает также мощное ингибиторное влияние на дофаминергические нейроны чёрной субстанции и ВПП. Повреждения ЛХ усиливают кругооборот дофамина в тех синаптических полях, где локализуются нейроны, на которых синапсы образуют дофаминергические терминали, в то время как локальная стимуляция латеральной хабенулы ингибирует спонтанную электрическую активность дофаминергических нейронов чёрной субстанции и покрышки мозга. В экспериментах с магнитно-резонансной визуализацией мозга здоровых людей-добровольцев были найдены прямые доказательства участия хабенулы в формировании нейронального паттерна для кодирования (и последующего распознавания) негативных результатов какого-либо действия. Следовательно, ЛХ участвует в генерации «обучающего» сигнала, который позволяет индивиду выбрать нужный в данный момент образ действия и изменить характер поведения. Многие

пациенты с неврологическими расстройствами дофаминергической системы, включая болезнь Паркинсона и шизофрению, не могут эффективно использовать отрицательную обратную связь для коррекции своих двигательных актов или для выбора правильного решения каких-либо проблем. Поэтому сейчас является общепризнанным тот факт, что в основе этих заболеваний лежит именно нарушение хабенуло-мезенцефальных связей, которые являются важным компонентом системы вознаграждения. Другими словами, у таких пациентов, в отличие от здоровых людей, информационные ошибки не приводят к активации хабенулы.

2.4. ОСТРОВОК (ИНСУЛА)

Островок (от лат. *insula* – островок) принимает участие в разнообразных функциях, включая речь, обработку слуховой и сенсомоторной информации, регулирование автономной (висцеральной) системы, соматовисцерального восприятия, вкуса. Особый интерес вызывают данные об участии инсулы в формировании психологических расстройств (тревожность, пристрастие к наркотикам, эмоциональная дисрегуляция). Островок расположен в глубине сильвиевой борозды. Центральная инсулярная борозда разделяет островок на две части – большой передний островок и меньший задний островок. В rostroкаудальном направлении (от лат. *rostrum* – букв. нос корабля, или птичий клюв, *cauda* – хвост) происходит изменение цитоархитектоники островка: от агранулярного переднего островка до гранулярного заднего. Различные сегменты островка тесно связаны между собой.

Островковая кора имеет обширные соединения с лобной (оперкулум – область коры головного мозга, покрывающая инсулу, премоторная зона), височной (слуховая кора), обонятельной,

теменной (первичной и вторичной соматосенсорной) корой, а также с базальными ядрами. Более того, инсула имеет реципрокные связи со стволом мозга, гипоталамическими ядрами и амигдалой. Благодаря столь обширным связям, на территории островка может происходить конвергенция мультимодальной информации и, возможно, эта область играет важную роль в осведомлённости организма о том, что происходит внутри него («чувствование себя»).

Вполне вероятно, что на нейронах островка осуществляется интеграция интероцептивной информации и эмоциональных чувств. В соответствии с одной из гипотез, данные о физиологическом состоянии тела поступают в задние сегменты инсулы (гранулярные), после чего они передаются в переднюю инсулу (агранулярную), где становятся доступными сознанию, которое уже позволяет нам адекватно воспринять сенсорную информацию и о внешней среде, и об общем самочувствии.

Интероцептивные стимулы, обусловленные жаждой, диспноэ, кислородным голоданием, манёвром Вальсальвы, чувственным прикосновением, сексуальным возбуждением, прохладой, теплом, упражнениями, пульсацией сердца, дегустацией вина, растяжением мочевого пузыря, желудка, пищевода, прямой кишки, вызывают активацию нейронов островковой зоны. Более того, активность островка коррелирует с ответом автономной нервной системы. Так, например, стимуляция определённых областей островка вызывает изменения сердечного ритма. Островок активируется в случае эмпатии (греч. *έν* – «в» + греч. *πάθος* – «страсть», «страдание» – осознанное сопереживание текущему эмоциональному состоянию другого человека) или при аффективных состояниях (от лат. *affectus* – душевное волнение, страсть – сильное, быстро возникающее и бурно протекающее психическое состояние, характеризующееся сильным и глубоким переживанием, ярким внешним проявлением, сужением

сознания и снижением самоконтроля), связанных с риском и неопределённостью. Последнее указывает на роль островка в возникновении ощущения предчувствия.

Островок стимулируется не только сигналами от тела, но и субъективными переживаниями. Во многих исследованиях была показана сопряжённая активация переднего островка и передней поясной коры при переживании эмоциональных чувств (любви, страха, гнева, счастья, печали и т.д.) и высказано предположение, что две эти области работают совместно как лимбические сенсорный и моторный регионы соответственно. То есть островок рассматривается как область мозга, ответственная за ощущение эмоционального состояния.

Передний островок образует сеть с передней поясной корой, амигдалой и гипоталамусом, которую можно рассматривать как эмоциональную систему. Островок служит входным элементом этой сети, который собирает ощущения и, в конечном счёте, направляет их в ППК для контроля, выбора и подготовки адекватного ответного поведения. Передний островок и ППК содержат характерный класс веретёнообразных клеток (так называемых нейронов фон Экономо), имеющих большие размеры и относительно простую морфологию дендритного дерева. Эти клетки приспособлены для скоростной коммуникации между передним островком и ППК, что позволяет быстро, в динамическом режиме, интегрировать общее аффективное состояние, мотивации, контроль и поведение. Нейроны фон Экономо могут избирательно разрушаться при лобно-височной деменции, что ассоциируется с нарушениями в социально-эмоциональной сфере. Интересно, что маленькие регионы в левом переднем островке и медиальной префронтальной коре вовлекаются не только в эмоциональные, но и в управляющие движением нейрональные сети, то есть создаётся основа для влияния эмоций на поведение.

2.5. ВЛИЯНИЕ МОЗЖЕЧКА НА ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Впервые предположение об участии мозжечка в двигательной активности было высказано в начале XIX века учёным Роландо (1809, 1823), который повреждал мозжечок и наблюдал изменение моторных, но не сенсорных или мыслительных функций. Далее, в конце века, в 1891 году Лючиани описал и впервые чётко классифицировал симптомы удаления мозжечка, известные как симптомы 3-х «а»: атония, астения и астазия. Новый период в изучении мозжечка начался с работ английского математика, нейрофизиолога и психолога Дэвида Кортни Марра (1969). Он высказал предположение, правда чисто теоретическое, что кора мозжечка участвует в формировании и запоминании моторных навыков для выполнения движений и поддержания позы. После чего вышло много статей, посвящённых изучению механизмов научения и памяти мозжечка на молекулярном, клеточном и поведенческом уровне. И недавно начали появляться статьи о возможном участии мозжечка в формировании эмоций, что подтверждается в исследованиях на клеточном уровне, при использовании методов визуализации мозга, а также при изучении поведенческих паттернов.

О связи мозжечка и эмоций можно было догадаться ещё из исследований 30-х годов. В 1938 году итальянский нейрофизиолог Джузеппе Моруцци (Moruzzi) показал, что стимуляция червя мозжечка (но не коры) изменяет активность автономной нервной системы, вызывая гипервентиляцию. Кроме того, такая стимуляция вызывала внезапный неадекватный «приступ бешенства» у таламических кошек в остром опыте, сходным с реакциями, наблюдаемыми у разъярённых животных. Вслед за этим изменялась активность автономной нервной системы, что выражалось в

повышении артериального давления, мидриазе (расширение зрачка) и замедлении ретракции (втягивании) века. Следовательно, мозжечок входит в ансамбль структур, участвующих в ответе автономной нервной системы на какие-либо эмоции. А демонстрация анатомических связей ядер шатра мозжечка и гипоталамуса (Snider, 1950) позволила уже с уверенностью говорить об участии области червя мозжечка в формировании автономного (вегетативного) компонента эмоций.

Хорошо известно, что повреждение червя снижает реактивность животных на угрожающие стимулы, в частности, реакция крысы на присутствие кошки резко затормаживается. Наблюдаемый иногда как у детей, так и у взрослых мозжечковый когнитивно-эмоциональный синдром, вызванный повреждением червя и ядер шатра, проявляется в невозможности контролировать свои эмоции. О способности мозжечка модулировать чувство агрессии и изменять настроение можно говорить при наблюдении детей с так называемым синдромом задней ямки, возникающим после хирургических манипуляций в области червя.

Все накопленные к тому времени доказательства участия мозжечка в эмоциональных реакциях позволили учёным Бернстону и Торелло (Bernston and Torello, 1982) сформулировать понятие «лимбический мозжечок», куда входят червь и ядра шатра, и включить эти структуры в круг Пейпеца. Показано, что у людей область мозжечка, располагающаяся вокруг червя, активируется при воспоминании о каком-либо эмоционально окрашенном эпизоде. Повреждения в области червя могут нарушить способность запоминать чувство страха, при этом и у человека и у животных, базовые моторные и автономные ответы на пугающие стимулы не нарушаются.

Совсем недавно было показано, что в процессе ассоциативного запоминания страха в синапсах коры мозжечка развивается точно такая же длительная потенция (LTP – long term potentiation), как в гиппокампе и амигдале. Причём пластические изменения развиваются как в возбуждающих, так и в тормозных синапсах. То есть можно предположить, что червь участвует в формировании новых условно-безусловных связей и в трансформации определённого эмоционального состояния в реакции двигательной и автономной систем.

ГЛАВА 3

ДВИГАТЕЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ ЭМОЦИЙ

Работа головного мозга человека обеспечивает, в конечном счёте, только две задачи, выживание отдельного индивида и выживание вида в целом. Самым важным инструментом для выполнения обеих задач является двигательная система. Многие неврологи считают, что кортикоспинальный тракт является самой важной частью опорно-двигательной системы. Кортикоспинальный тракт начинается в коре головного мозга и заканчивается в спинном мозге, и поражения кортикоспинального тракта приводят к серьёзным последствиям. Например, при разрушении белого вещества на левой стороне прерывается проведение импульсов по кортикоспинальному тракту, что приводит к большим проблемам при выполнении произвольных движений на правой стороне и наоборот. Однако, хотя у людей кортикоспинальный тракт является одним из важнейших компонентов соматического или произвольного двигательного аппарата, нельзя недооценивать роль эмоционального компонента в регуляции двигательной активности или так называемой эмоциональной составляющей двигательной системы (ЭДС).

Соматическая, или произвольная, двигательная система.

Клетки, которые иннервируют и активируют мышцы, называют мотонейронами, они расположены в спинном мозге и стволе мозга. Каждая мышца иннервируется своей отдельной группой мотонейронов. Однако эта группа нейронов не способна самостоятельно решить, запускать мышечное сокращение и движение данной мышечной группы или нет. Даже так называемые премоторные интернейроны, расположенные, как правило, в непосредственной близости от мотонейронов, также не решают, в какой момент им посылать импульсы к мотонейронам, а только получают указания от вышележащих областей центральной нервной системы (ЦНС). Основной задачей интернейронов является, например, возбуждение мотонейронов, иннервирующих мышцы-агонисты и ингибирование мотонейронов, иннервирующих мышцы-антагонисты, чтобы предотвратить их одновременное возбуждение, что привело бы к невозможности локомоции, то есть выполнения шагов при ходьбе. Таким образом, принятие решения об активации определённых мышц входит в компетенцию нейронов, расположенных не на уровне спинного мозга, а на более высоком уровне.

Самая каудальная часть ствола мозга является продолжением рострального конца спинного мозга, она расширяется и продолжается несколько латеральнее, образуя так называемое латеральное тегментальное поле, или поле покрышки. В этом тегментальном поле, так же как и в спинном мозге, есть мотонейроны (со своими премоторными интернейронами), которые иннервируют мышцы головы – языка, горла, полости рта, лица и жевательные мышцы.

Как уже упоминалось, критическая роль в обеспечении двигательной активности у человека принадлежит кортико-спинальному тракту. Вентральный кортико-спинальный тракт и

значительная часть кортико-бульбарного тракта могут рассматриваться как медиальная система двигательных путей. Эти тракты оканчиваются на интернейронах медиальной группы в спинном мозге, а также на нейронах соответствующей медиальной группы в стволе мозга и опосредуют управление осевыми мышцами. Эти мышцы часто сокращаются билатерально, обеспечивая позу и другие двусторонние функции, например, жевание или сдвигание бровей. Другие пути медиальной системы начинаются в стволе мозга (вестибулоспинальные, ретикулоспинальные, тектоспинальный тракты). Причём если нижележащие отделы ЦНС справляются со своими задачами нормально, то с филогенетической точки зрения нет необходимости передавать их функции кортикальным структурам.

Латеральная соматическая двигательная система регулирует тонкие движения конечностей, основными её компонентами являются латеральный кортико-спинальный тракт и красные ядра. Появление конечностей у позвоночных привело к формированию групп нейронов, контролирующих их движения, которые располагаются роstralнее по отношению к нейронам, контролирующим осевые, проксимальные и шейные мышцы. Эти нейроны, названные магнoцеллюлярными нейронами красных ядер, посылают толстые быстропроводящие аксоны к мотонейронам и их премоторным интернейронам, иннервирующим мышцы конечностей. Руброспинальные нейроны разделены на группы, избирательно иннервирующие отдельные группы мышц.

Различают три группы руброспинальных ядер. Одна группа, иннервирующая мышцы лица и ротовой области, расположена в дорзальной области красного ядра, другая, иннервирующая мышцы верхних конечностей, – в вентромедиальной и третья, иннервирующая нижние конечности, – в вентролатеральной области красных ядер. Именно красные ядра принимают решение, мышцы

каких конечностей сократить, т.е. в каком направлении будет двигаться животное. Нейроны красных ядер получают афферентную информацию от мозжечка, моторной и премоторной коры, а также от серотонинергической, норадренергической и дофаминергической систем, от бугров четверохолмия, где обрабатывается зрительная и слуховая информация.

Формирование речи. Лучшим примером того, как премоторные нейроны участвуют в запоминании корой последовательности выполнения сложных движений, является процесс формирования речи. Эти нейроны локализованы в левой половине так называемой зоны Брока и кодируют выполнение сложной последовательности движений мышц рта, шеи, мягкого нёба, глотки и гортани для произнесения звуков и слов. Нейроны зоны Брока имеют прямые связи с нейронами моторной коры, которые, в свою очередь, дают проекции к мотонейронам и премоторным интернейронам каудальной области ствола мозга. Этот путь называли кортико-бульбарным трактом, так как данные мотонейроны располагаются не в спинном мозге, а в нижних отделах ствола мозга, или точнее, в бульбарном латеральном тегментальном поле.

Активность нейронов зоны Брока даёт нам возможность произносить тысячи слов на различных языках, однако сам по себе кортико-бульбарный тракт обеспечивает не их произнесение, а только модулирует этот процесс. Произнесение звуков является функцией эмоциональной моторной системы (ЭМС). При повреждении левой половины зоны Брока человек не может произнести целиком предложение (моторная афазия), но способность произносить звуки остаётся. Однако если поражена часть ЭМС, участвующая в произнесении звуков, то человек становится немым и не может произнести ни звука, хотя и кора, и кортикобульбарный тракт интактны (не повреждены).

Эмоциональная моторная система. ЭМС имеет медиальный и латеральный компоненты (или части). Медиальный компонент представлен нейронами, посылающими диффузные проекции к спинному мозгу. Латеральный компонент, напротив, представлен специфическими моторными системами, которые, в свою очередь, контролируются теми областями мозга, которые отвечают за эмоции.

Медиальный компонент эмоциональной моторной системы. Нейроны, расположенные в вентромедиальной области продолговатого мозга посылают волокна по всей длине спинного мозга. Нейроны каудальной половины вентромедиальной области образуют связи со всеми соматическими мотонейронами и их премоторными интернейронами, а также со всеми преганглионарными симпатическими и парасимпатическими мотонейронами. Такие проекции также имеют диффузный характер. Волокна от отдельного нейрона дают коллатерали к шейным, грудным, поясничным, крестцовым и копчиковым вентральным корешкам.

Нейроны, расположенные в ростральной половине вентромедиального отдела, дают проекции к нейронам дорзальных рогов. Самые рострально расположенные нейроны имеют связи с III и IV пластинами, где происходит обработка болевой информации. Более каудальные, по сравнению с этими, нейроны имеют прямые специфические связи с I и V пластинами Рекседа (Rexed), которые также обрабатывают болевые импульсы. В целом, нейроны вентромедиального отдела продолговатого мозга обеспечивают определённый уровень активации спинальных нейронов и тем самым помогают другим специфическим системам оказать какой-либо эффект. Например, электрическая стимуляция нейронов ростральной половины вентро-медиального отдела продолговатого мозга приводит к полному исчезновению ноцицептивной чувствительности или боли.

Нейротрансмиттеры вентромедиального мозга. Существует несколько нейротрансмиттеров, играющих важную роль в работе системы, которая определяет уровень активации мотонейронов спинного мозга. Наиболее исследованный и хорошо известный – это серотонин, который облегчает активацию мотонейронов либо непосредственно путём увеличения проводимости Ca^{2+} каналов, либо косвенно, уменьшая проводимость K^{+} каналов мембраны мотонейрона, увеличивая тем самым возбудимость мотонейронов, на которых есть входы от кортикоспинального тракта. Однако не все диффузные проекции на нейронах выделяют серотонин, как думают большинство исследователей.

К пептидам, играющим немаловажную роль, относят субстанцию Р, тиреотропин-рилизинг гормон, соматостатин, метионин и лейцин-энкефалин, в некоторых нейронах обнаружили вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и холецистокинин (ХЦК). Некоторые из этих пептидов сосуществуют в этих нейронах с серотонином. Были обнаружены также такие медиаторы, как ацетилхолин и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), что дало основание предположить, что диффузные связи имеют не только облегчающие, но и тормозные эффекты.

Афферентные проекции к вентромедиальной области продолговатого мозга. Порядка 100 миллиардов нейронов в ЦНС участвуют в обеспечении функции ЦНС, однако они всегда получают «инструкции» от других нейронов. Это справедливо и для нейронов вентромедиального мозга. Прямые сенсорные входы эти нейроны получают от околоканального (periaqueductal) серого вещества среднего мозга (ПАГ), кроме этого, есть афферентные проекции от промежуточного мозга (медиального гипоталамуса и преоптической зоны), а также от вентромедиальной орбитофронтальной коры.

Интересно, что только ростральная половина вентромедиального отдела продолговатого мозга, которая посылает волокна к дорсальным корешкам, получает афферентные входы от лимбической системы. Таким образом, ростральная половина вентромедиального мозга контролирует дорсальные корешки, а каудальная – вентральные корешки спинного мозга. Обе части имеют прямые связи с ПАГ, но ростральная половина получает ещё информацию от вышележащих отделов лимбической системы, включая медиальную орбитофронтальную кору, латеральный гипоталамус и ядра постели (bed nucleus), расположенные в терминальной полоске.

Группы нейронов A5, A7 и A11. Не только нейроны вентромедиального продолговатого мозга имеют диффузные связи со спинным мозгом. К другим тесно связанным с ним структурам относятся норадренергические нейроны голубого пятна (locus coeruleus), так называемая группа A7, расположенная в дорсолатеральной части моста и A5 группа – в каудальной половине вентролатеральной тегментальной части моста. Так же как и серотонинергические нейроны, эти нейроны посылают волокна ко всем отделам ЦНС – от фронтальной коры до копчикового отдела спинного мозга. Однако в отличие от серотонинергических нейронов, которые локализуются по всему росто-каудальному направлению ствола мозга, норадренергические нейроны локализуются исключительно в дорсолатеральной части моста (в голубом пятне и под ним).

Голубое пятно получает афферентный вход от вентромедиального мозга, ПАГ, центральных ядер амигдалы, ядер постели, а также латерального гипоталамуса. Третью группу нейронов, посылающих диффузные проекции к спинному мозгу, назвали ядра A11 – в каудальной части гипоталамуса, состоящей из

дофаминергических нейронов. Дофаминергические нейроны группы A11 получают афференты от многих структур, входящих в лимбическую систему гипоталамуса, ПАГ, островка (insula), орбитофронтальной коры, амигдалы и ядер постели.

Значение ПАГ как медиального компонента ЭМС. Как следует из названия «periaqueductal gray», нейроны (PAG – ПАГ) располагаются около водопровода. Латеральные границы образованы текто-бульбо-спинальными волокнами, которые берут начало в глубоких слоях верхних бугров четверохолмия. Текто-спинальные волокна пересекают среднюю линию уже на уровне среднего мозга и далее спускаются в каудальный ствол мозга и верхнюю часть шейного отдела. ПАГ хорошо изучен благодаря своей ключевой роли в восприятии боли. Электрическая стимуляция ПАГ у животных приводила почти к полному исчезновению болевой чувствительности. Это открытие навело нейрохирургов на мысль подвергать электрической стимуляции ПАГ у тех пациентов, которые страдают от чрезмерной боли, например, при росте новообразований. Хотя такая стимуляция на самом деле устраняет болевую чувствительность, такие пациенты также становятся чрезмерно эмоциональными, часто испытывают приступы страха, паники, тревоги, ужаса и даже чувства немедленной смерти. Впоследствии было обнаружено, что стимуляция более ростральных областей ПАГ имеет более выраженный лечебный эффект и не сопровождается эмоциональными переживаниями.

Первые попытки стимуляции ПАГ показали, что функции ПАГ не ограничиваются только ингибированием болевой чувствительности, но играют ключевую роль в базовом выживании индивидуума. Одним из условий выживания и является поддержание или быстрое изменение уровня активности спинного мозга. Например, когда индивидуум попадает в ситуацию, угрожающую его

жизни, например, машина несётся в его/её направлении, возможны 3 реакции – сражаться, убежать или прийти в ужас, то есть атаковать, обратиться в бегство или застыть на месте.

В экспериментах на кошках, у которых в каудальной части ПАГ постоянно находился стимулирующий электрод и которые пребывали в расслабленном состоянии, электрическая стимуляция приводила, с одной стороны, к внезапной атаке любого человека, появлявшегося рядом, даже если он не представлял опасности и давал еду. Прекращение стимуляции приводило к немедленной остановке агрессивного поведения. С другой стороны, у крыс стимуляция более вентральных областей ПАГ приводила к состоянию ступора («замороженному» состоянию). Таким образом, ПАГ является как бы инструментом, с помощью которого высшие структуры – такие как амигдала, ядро постели, латеральный гипоталамус, преоптическая область, а также особенно значимые для человека медиальная орбитофронтальная кора и инсула, формируют поведение, направленное на выживание индивидуума.

Обширные повреждения в области ПАГ приводят, как правило, к смерти или, в редких случаях, к акинетическому мутизму, когда пациент дышит, но не осознаёт своего существования. В условиях парентерального или внутривенного питания продолжительность жизни таких людей может достигать 10 и более лет. В таких случаях членам семьи приходится принимать решение – оставить или прекратить питание.

Латеральный компонент ЭМС. Нейроны ПАГ, позволяющие организму человека поддерживать необходимый для выживания уровень активности ЦНС, включая болевое восприятие и двигательные функции, способны также генерировать более специфические и избирательно направленные сигналы, которые относятся к латеральному компоненту ЭМС. К таким двигательным

выходам относится контроль уровня кровяного давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания, участие в процессах вокализации, формирование рвотного рефлекса, мочеиспускание и роды.

Контроль кровяного давления и частоты сердечных сокращений. «Я люблю тебя всем сердцем», «разбитое сердце», «сердечная просьба», «примите Иисуса в своё сердце» – все эти фразы позволяют сделать предположение, что эмоциональная моторная система локализуется в сердце, а не в ЦНС. Это доказывается тем, что все известные эмоции так или иначе затрагивают функции сердца. Очевидно, что события, происходящие в жизни каждого индивидуума, оценивающиеся корой головного мозга и играющие порой критическую роль для его выживания, должны вызывать ответную реакцию в структурах ЭМС. И ключевым моментом такого ответа является изменение деятельности сердца, поскольку органы нашего тела, которые участвуют в осуществлении реакций атаки, убегания или испуга, требуют повышенного кровоснабжения. Следовательно, должны существовать специфические пути от дорзальной и латеральной областей ПАГ к вентромедиальному тегментальному полю.

Действительно, активация нейронов, расположенных немного каудальнее ядра лицевого нерва (*retrofacial nucleus*), вызывает повышение кровяного давления и ЧСС, тогда как активация вентролатеральной области ПАГ снижает кровяное давление и ЧСС. Кроме того, стимуляция орбитофронтальной коры, имеющей прямые связи с *retrofacial nucleus*, также приводит к гипотензии. Следовательно, становится очевидным, что ЭМС на самом деле способна изменять кровяное давление и ЧСС в точном соответствии с тем, какой паттерн поведения характерен для индивидуума в данный момент. Для паттерна «атака или убегание» необходимо повысить

кровенное давление, а для паттерна «заморозка или ступор» давление нужно снизить.

Дыхание. В процессе дыхания двигательная система должна обеспечить поступление воздуха из окружающей среды в лёгкие человека для обогащения крови кислородом и выведения углекислого газа. Для осуществления вдоха необходимо увеличить объём лёгких, что понизит внутрилёгочное давление (относительно атмосферного) и позволит воздуху войти в лёгкие. Этот процесс называется инспирацией. Наиболее важной инспираторной мышцей является диафрагма, которая иннервируется мотонейронами, локализованными в ядре диафрагмального нерва на уровне C3-C5 сегментов шейного отдела спинного мозга. Кроме того, в инспирации участвуют наружные межрёберные мышцы. Для процесса экспирации в состоянии покоя, или эупноэ, особых мышечных усилий для выхода воздуха не требуется, так как для осуществления этого процесса достаточно обычной гравитационной силы. Однако для форсированного выдоха – при занятиях спортом, например, гравитационной силы бывает недостаточно, и для выдоха большего объёма воздуха необходимо сокращение диафрагмы, внутренних межрёберных мышц, а также мышц живота и мышц малого таза.

Мотонейроны, иннервирующие глотку, гортань, диафрагму, внешние и внутренние межрёберные мышцы, а также мышцы живота и малого таза, имеют одну специфическую группу премоторных нейронов, так называемое ретроамбигуальное (retroambiguos) ядро – NRA. NRA локализуется вентролатерально в каудальной части продолговатого мозга (каудальнее задвижки или obex). Задвижка – это переход между четвёртым желудочком и центральным каналом, который пронизывает весь спинной мозг. Такая локализация премоторных интернейронов связана с тем, что в каудальную часть продолговатого мозга через блуждающий нерв поступает информация

об изменении внутри-торакального и внутри-абдоминального давления. Поэтому NRA является конкретным инструментом, с помощью которого ЦНС контролирует процесс изменения давления в вышеупомянутых полостях.

Интересно, что структуры, входящие в ЭМС, такие как амигдала, ядро постели, латеральная часть гипоталамуса, преоптическая область, а также орбитофронтальная кора, которые имеют прямые связи с продолговатым мозгом, непосредственно не влияют на активность NRA. ПАГ – это единственная супрабульбарная структура, которая непосредственно контактирует с NRA, и через неё идут влияния ЭМС структур на дыхание.

Вокализация. «Вокализация» – это способность воспроизводить звуки с помощью голоса, являющаяся основным механизмом речеобразования. Вокализация является ярким примером моторной системы, деятельность которой целиком зависит от координации изменений давления в грудной и брюшной полостях. Это объясняет тот факт, что у животных, включая обезьян, критическую роль для произнесения звуков играет активность нейронов ПАГ. Повреждение данной области приводит к полному мутизму (от лат. *mutus* – немота), то есть общение с помощью звуков становится невозможным. Стимуляция нейронов ПАГ, наоборот, облегчает вокализацию.

Основой способности произносить звуки является наличие тесных связей ПАГ с NRA, так как только через NRA нейроны ПАГ могут получить доступ к мотонейронам, иннервирующим мышцы, сокращение которых управляет потоком воздуха через гортань, что вызывает колебание голосовых связок. В процесс произнесения животными разных звуков вовлекается не только ПАГ, но и амигдала, BNST, латеральный гипоталамус и медиальная орбитофронтальная кора, которые получают доступ к премоторным нейронам в латеральной части продолговатого мозга, в свою очередь,

контролирующим мотонейроны, иннервирующие мышцы, участвующие в производстве звуков, глотки, языка и ротовые мышцы. У людей механизм производства звуков в принципе точно такой же, хотя не все неврологи это знают. Повреждение ПАГ у людей не приводит к летальному исходу, однако известно, по крайней мере, о трёх случаях, когда повреждение ПАГ приводило к развитию мутизма. Однако формирование речи у человека – это более сложный, психолингвистический процесс, включающий активацию не только соматической моторной системы, но и произвольный компонент, позволяющий модифицировать звуки и складывать их в слова и предложения при обязательном участии памяти.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. СЛОВСОЧЕТАНИЕ, НАИБОЛЕЕ ПОЛНО
ОПИСЫВАЮЩЕЕ ЭМОЦИИ

- 1) гормональный «взрыв»
- 2) активация сенсорных систем
- 3) особое психическое состояние
- 4) стимуляция моторных функций
- 5) проявление высших форм радости

2. ОТВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ ОРГАНИЗМА, КОТОРУЮ
ПОМОГАЮТ ВЫРАБОТАТЬ ЭМОЦИИ

- 1) положительная реакция
- 2) вегетативная (автономная) реакция
- 3) адекватная реакция
- 4) отрицательная реакция
- 5) удовлетворение потребностей организма

3. ЧИСЛО ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ЭМОЦИЙ

- 1) 50
- 2) 6
- 3) 20
- 4) 2
- 5) 12

4. ОПАСНЫЕ СИГНАЛЫ ВНЕШНЕЙ И ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ

- 1) адаптогены
- 2) активаторы
- 3) стрессоры
- 4) ингибиторы
- 5) афференты

5. ПО ТЕОРИИ ДЖЕЙМСА-ЛАНГЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЭМОЦИЙ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ ПРОИСХОДИТ

- 1) изменение автономных (вегетативных) показателей организма
- 2) изменение соматических характеристик
- 3) психологическое переживание
- 4) учащение сердечной деятельности и дыхания
- 5) изменение активности коры

6. СОГЛАСНО ТЕОРИИ КЕННОНА-БАРДА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЭМОЦИИ

- 1) сначала возникают психологические переживания, а затем физиологические реакции
- 2) сначала возникают физиологические реакции, а затем психологические переживания

3) психологические переживания и изменение автономных функций развиваются одновременно

4) возникновение психологического переживания не сопровождается изменением автономных функций

5) изменяются только автономные функции

7. В КРУГ ПЕЙПЕЦА ВХОДИЛИ

1) таламус, гипоталамус, мозжечок, красное ядро

2) гиппокамп, гипоталамус, таламус, поясная извилина

3) продолговатый мозг, варолиев мост, промежуточный мозг.

4) продолговатый и промежуточный мозг

5) таламус, средний мозг и мозжечок

8. ПРИ СТРАХЕ И АГРЕССИВНОСТИ АКТИВИРУЕТСЯ ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ

1) гиппокамп

2) передняя поясная кора

3) амигдала

4) островок

5) миндалины

9. ПО СОВРЕМЕННЫМ ПРЕДСТАВЛЕНИЯМ В ФОРМИРОВАНИИ ЭМОЦИЙ КЛЮЧЕВУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ

1) миндалины и гипоталамус

2) префронтальная кора и передняя поясная кора

3) префронтальная кора, орбитофронтальная кора и поясная кора

4) промежуточный мозг и гипоталамус

5) островок, миндалины и мозжечок

10. ОСНОВНЫЕ РЕГИОНЫ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ (ПФК) КОРЫ – ЭТО

- 1) латеральный, медиальный и орбитофронтальный (ОФК)
- 2) моторный и сенсорный
- 3) премедиальный, префронтальный и прелатеральный
- 4) островок и поясная извилина
- 5) миндалина и хабенула

11. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ «ЛАТЕРАЛЬНОГО СИНДРОМА»

- 1) снижение эмоционального восприятия
- 2) расстройство внимания
- 3) нарушение двигательных функций
- 4) афазия, дисфункция рабочей памяти, апатия
- 5) прекращение сенсорной сигнализации

12. В ПРОЦЕСС ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ И В ПРЕДВИДЕНИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ ВОВЛЕЧЕНА

- 1) латеральная часть ПФК
- 2) вентральная часть ПФК
- 3) медиальная часть ПФК
- 4) ростральная кора
- 5) все части ПФК

13. У ЛИЦ, ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ НАРКОТИКАМИ, НАРУШАЕТСЯ ПРИНЯТИЕ АДЕКВАТНЫХ РЕШЕНИЙ ИЗ-ЗА ДЕГРАДАЦИИ

- 1) нейронов амигдалы

- 2) дофаминергических нейронов чёрной субстанции
- 3) нейронов префронтальной коры
- 4) глутаматергических нейронов коры
- 5) нейронов голубого пятна

14. К ОСНОВНЫМ ФУНКЦИЯМ ОРБИТОФРОНТАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПФК ОТНОСЯТСЯ

- 1) генерация залпа ПД в предвкушении вознаграждения
- 2) принятие адекватных решений
- 3) запоминание важной информации
- 4) оценка стимулов разной модальности
- 5) формирование двигательных паттернов

15. УПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИКОВ ВЫЗЫВАЕТ ИМПУЛЬСИВНОЕ И РИСКОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ ИЗ-ЗА УМЕНЬШЕНИЯ СЕРОГО ВЕЩЕСТВА

- 1) в продолговатом мозге
- 2) в орбито-фронтальном отделе ПФК
- 3) в мозжечке и варолиевом мосте
- 4) в поясной извилине
- 5) в среднем мозге

16. ИСТОРИЧЕСКИ ПОЯСНУЮ КОРУ (ПК) СЧИТАЛИ

- 1) основной структурой, входящей в лимбическую систему
- 2) переходным районом между корой и лимбической системой
- 3) сенсорно-моторной областью мозга
- 4) одной из важных частей коры головного мозга
- 5) моторной областью мозга

17. В ЦЕЛОМ ПОЯСНУЮ КОРУ МОЖНО
ОХАРАКТЕРИЗОВАТЬ КАК

- 1) отдел мозга, отвечающий за развитие
двигательных навыков
- 2) область формирования памяти
- 3) основную мотивационную зону
- 4) зону формирования речи
- 5) зону, вовлечённую в аффективные, когнитивные,
двигательные феномены

18. НАИБОЛЕЕ ОБШИРНО ПРЕДСТАВЛЕНЫ В ПОЯСНОЙ
КОРЕ

- 1) холинергические проекции
- 2) дофаминергические проекции
- 3) адренергические проекции
- 4) серотонинергические проекции
- 5) гистаминергические проекции

19. К ГЛАВНЫМ ФУНКЦИЯМ МИНДАЛИНЫ ОТНОСЯТСЯ

- 1) участие в интеграции сенсорных сигналов и
формировании двигательных навыков
- 2) способность интегрировать внутренние и внешние
сенсорные сигналы и оценивать их значимость для организма
- 3) участие в кратковременной памяти
- 4) способность формировать чувство страха и
агрессии
- 5) интеграция сенсорных сигналов и формирование
речи

20. ПОВРЕЖДЕНИЕ МИНДАЛИНЫ У ОБЕЗЬЯН ПРИВОДИТ

К

- 1) нарушению инструментального поведения
- 2) невозможности интегрировать сенсорные и двигательные сигналы
- 3) нарушению социального поведения – «психической слепоте»
- 4) торможению двигательных навыков
- 5) изменению отношения к внешним стимулам

21. «ПСИХИЧЕСКАЯ СЛЕПОТА» – ЭТО

- 1) невозможность обработать и оценить значимость и опасность поступающих зрительных и слуховых сигналов
- 2) невозможность получать сенсорные – зрительные или слуховые сигналы
- 3) изменение социального поведения
- 4) повреждение слуха и зрения
- 5) нарушения моторной зоны коры

22. ДИСТАНЦИЯ, КОТОРАЯ СЧИТАЕТСЯ КОМФОРТНОЙ ДЛЯ ОБЩЕНИЯ:

- 1) более 1 метров
- 2) около 0,6 метров
- 3) менее 0,4 метра
- 4) около 2 метров
- 5) более 5 метров

23. ОДНИМИ ИЗ САМЫХ ВАЖНЫХ СВОЙСТВ МИНДАЛИНЫ СЧИТАЮТСЯ СПОСОБНОСТИ

- 1) управлять выработкой двигательных навыков
- 2) участвовать в процессах запоминания

3) распознавать эмоции с помощью анализа выражения лица

4) сохранять бдительность организма

5) устранять болевую чувствительность

24. МИНДАЛИНА ПРИНИМАЕТ УЧАСТИЕ В ОБУЧЕНИИ НА ОСНОВЕ СИСТЕМЫ «ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ» БЛАГОДАРЯ ТОМУ, ЧТО

1) нейроны миндалины могут отвечать на стимулы, кодирующие и удовольствие и отвращение

2) нейроны миндалины интегрируют сенсорные стимулы для выработки условных рефлексов

3) миндалина способна управлять выработкой моторных навыков

4) миндалина кодирует абстрактное чувство удовольствия от стимулов, а не их конкретную модальность

5) нейроны миндалины ингибируют активность коры

25. В ОСНОВЕ НАУЧЕНИЯ ЛЕЖАТ ДВА ОСНОВНЫХ ПРИНЦИПА

1) принцип окклюзии импульсов в нервных центрах

2) принцип активации только центров наказания или отвращения

3) активация центров и удовольствия и наказания

4) ингибирование центров удовольствия

5) принцип реципрокности

26. РЕШАЮЩУЮ РОЛЬ В СПОСОБНОСТИ МИНДАЛИНЫ РАСПОЗНАВАТЬ ЗНАЧЕНИЕ СТИМУЛОВ ИГРАЕТ ЕЁ СВЯЗЬ

1) с префронтальной корой

2) с таламусом

- 3) с гипоталамусом
- 4) с мозжечком
- 5) с чёрной субстанцией

27. НАРУШЕНИЕ СВЯЗЕЙ МИНДАЛИНЫ С ОРБИТОФРОНТАЛЬНОЙ ЗОНОЙ КОРЫ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) нарушение поступления сенсорных входов в миндалину
- 2) затруднение формирования инструментального поведения
- 3) невозможность оценки значимости стимулов для активации системы вознаграждения
- 4) полное торможение нейронов миндалины
- 5) активацию нейронов миндалины

28. РАЗОБЩЕНИЕ МИНДАЛИНЫ И ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА ВЫЗЫВАЕТ

- 1) нарушение поступления сенсорных входов в миндалину
- 2) затруднение формирования инструментального поведения
- 3) невозможность оценки значимости стимулов для активации системы вознаграждения
- 4) атаксию и атонию, нарушение сторожевого рефлекса
- 5) невозможность модуляции дофаминергических ответов, участвующих в обучении

29. МЕДИАТОР, ОПОСРЕДУЮЩИЙ ОБУЧЕНИЕ НА ОСНОВЕ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ

- 1) глицин
- 2) ацетилхолин
- 3) дофамин
- 4) ГАМК
- 5) гистамин

30. ЯДРА ПОВОДКА ИЛИ ХАБЕНУЛЫ РАСПОЛОЖЕНЫ

- 1) между продолговатым и средним мозгом
- 2) немного выше таламуса
- 3) между базальными ядрами и корой больших полушарий
- 4) в коре головного мозга
- 5) между спинным и продолговатым мозгом

31. МЕДИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ХАБЕНУЛЫ ПОЛУЧАЕТ АФФЕРЕНТНЫЕ ИМПУЛЬСЫ ОТ

- 1) сенсорной зоны коры головного мозга
- 2) базальных ганглиев
- 3) моторной зоны коры головного мозга
- 4) областей мозга, входящих в лимбическую систему
- 5) мозжечка

32. ЛАТЕРАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ХАБЕНУЛЫ (ЛХ) ИННЕРВИРУЕТСЯ, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ, НЕЙРОНАМИ

- 1) сенсорной зоны коры головного мозга
- 2) областей мозга, входящих в лимбическую систему
- 3) базальных ганглиев
- 4) моторной зоны коры головного мозга
- 5) ствола мозга

33. КЛЕТКАМИ-МИШЕНЯМИ ДЛЯ ЭФФЕРЕНТОВ ЛХ ЯВЛЯЮТСЯ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ

- 1) ВПП, чёрной субстанции и ядер шва
- 2) коры головного мозга и мозжечка
- 3) спинного и продолговатого мозга
- 4) базальных ядер и ядер среднего мозга
- 5) вентрального покрышечного пространства

34. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛХ НА МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО

- 1) возбуждающее
- 2) тормозные (ингибирующее)
- 3) реципрокные
- 4) и возбуждающие и ингибирующие
- 5) окклюзионные

35. РОЛЬ ХАБЕНУЛЫ В РЕГУЛЯЦИИ СКОРОСТИ МЫСЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА СВЯЗАНА С ЕЁ СПОСОБНОСТЬЮ

- 1) оказывать тормозные эффекты на гиппокамп
- 2) модулировать активность дофаминергических и серотонинергических нейронов
- 3) увеличивать активность ГАМК-ергической системы мозга
- 4) ингибировать активность коры головного мозга
- 5) изменять активность нейронов продолговатого мозга

36. РЕЗКОЕ УСИЛЕНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ И НАРУШЕНИЕ ПЛАСТИЧНОСТИ В НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПУТЯХ МЕЖДУ ГИППОКАМПОМ И ПРИЛЕГАЮЩИМ ЯДРОМ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ХАБЕНУЛЫ СВЯЗАНО С

- 1) ингибированием активности глицина во вставочных нейронах
- 2) подавлением освобождения дофамина и серотонина в этих областях
- 3) усилением освобождения дофамина в этих областях
- 4) увеличением освобождения глицина
- 5) уменьшением активности дофамина и серотонина

37. ЧРЕЗМЕРНАЯ АКТИВАЦИЯ НЕЙРОНОВ ХАБЕНУЛЫ ВЫЗЫВАЕТ ТАКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, КАК

- 1) невозможность планировать события и принимать решения
- 2) невозможность начать и закончить движение
- 3) расстройство кратковременной памяти
- 4) депрессивное состояние
- 5) атаксию и астазию

38. РАЗВИТИЕ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАНО С ДИЕТОЙ, ДЕФИЦИТНОЙ ПО

- 1) глицину
- 2) глутамату
- 3) метионину
- 4) аспартату
- 5) триптофану

39. ХАБЕНУЛА НЕПОСРЕДСТВЕННО УЧАСТВУЕТ В

- 1) формировании паттерна простых двигательных поведенческих навыков
- 2) кодировании и последующем предсказании негативного результата какого-то действия
- 3) формировании реципрокного торможения мышц-антагонистов
- 4) генерации сигнала, позволяющего выбрать нужный паттерн поведения
- 5) изменении паттерна поведения на основе «обучающего сигнала»

40. ОСТРОВOK (ИНСУЛЯ) РАСПОЛОЖЕН В

- 1) сенсорной области коры
- 2) первичной зрительной коре
- 3) моторной области коры
- 4) среднем мозге
- 5) глубине сильвиевой борозды

41. НА НЕЙРОНАХ ОСТРОВКА ПРОИСХОДИТ КОН- ВЕРГЕНЦИЯ

- 1) интероцептивной информации (о состоянии внутренних органов) и субъективных переживаний
- 2) импульсов от моторной и сенсорной областей коры
- 3) мультимодальной информации о «чувствовании самого себя»
- 4) информации о состоянии скелетных мышц и внутренних органов
- 5) импульсов только от «эмоциогенных» областей

42. С АКТИВНОСТЬЮ ОСТРОВКА СВЯЗАНЫ

- 1) гнев
- 2) страх
- 3) эмпатия
- 4) депрессия
- 5) аффект

43. ПРИ ПЕРЕЖИВАНИИ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ЧУВСТВ (ЛЮБВИ, СТРАХА, ГНЕВА) ПРОИСХОДИТ СОПРЯЖЁННАЯ АКТИВАЦИЯ

- 1) островка и базальных ядер
- 2) таламуса и гипоталамуса
- 3) островка и передней поясной коры
- 4) мозжечка и островка
- 5) базальных ядер

44. НЕЙРОНЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ БЫСТРУЮ СВЯЗЬ МЕЖДУ ПЕРЕДНЕЙ ЧАСТЬЮ ОСТРОВКА И ПЕРЕДНЕЙ ПОЯСНОЙ КОРОЙ

- 1) специфические моторные нейроны
- 2) клетки Реншоу
- 3) специфические афферентные нейроны
- 4) специфические веретенообразные нейроны (фон Экономо)
- 5) клетки Пуркинье

45. СИМПТОМЫ УДАЛЕНИЯ МОЗЖЕЧКА – «3 А» ЛЮЧИАНИ

- 1) асинергия, автономия, аускультация
- 2) аккомодация, автономии, атония
- 3) автоматия, асинергия, атаксия

- 4) атония, астения, астазия
- 5) автономия, афазия, алалия

46. ОСНОВНАЯ РОЛЬ МОЗЖЕЧКА В ФОРМИРОВАНИИ ЭМОЦИЙ СВЯЗАНА С

- 1) формированием динамических стереотипов
- 2) участием в процессах дезэквилибрации и невозможностью сохранять позу
- 3) формированием автономного (вегетативного) компонента эмоций
- 4) участием в поддержании равновесия
- 5) запоминанием простых двигательных паттернов

47. В ПОНЯТИЕ «ЛИМБИЧЕСКИЙ МОЗЖЕЧОК» ВХОДЯТ

- 1) червь мозжечка
- 2) кора мозжечка
- 3) клетки Пуркинье
- 4) ядра шатра
- 5) корзинчатые клетки

48. ПОВРЕЖДЕНИЕ ЧЕРВЯ И ЯДЕР ШАТРА МОЗЖЕЧКА ПРИВОДИТ К

- 1) невозможности оценить значение афферентных стимулов
- 2) нарушению функции реципрокного торможения
- 3) невозможность контролировать свои эмоции
- 4) нарушение способности запоминать чувство страха
- 5) нарушение формирования новых условно-безусловных связей

49. ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ НЕЙРОНОВ ЗОНЫ БРОКА
ЧЕЛОВЕК СТРАДАЕТ

- 1) общей афазией
- 2) моторной афазией
- 3) частичной моторной афазией
- 4) моторной и сенсорной афазией
- 5) сенсорной афазией

50. МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ МОТОНЕЙРОНОВ
СПИННОГО МОЗГА СЕРОТОНИНОМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В

- 1) увеличении Na^+ и Cl^- проводимости мембраны мотонейрона
- 2) увеличении Na^+ и снижении K^+ проводимости
- 3) снижении Ca^{++} и увеличении Cl^- проводимости
- 4) снижении Cl^- проводимости мембраны мотонейрона
- 5) увеличении Ca^{++} и снижении K^+ проводимости

51. В ГОЛУБОМ ПЯТНЕ СТВОЛА МОЗГА ЛОКАЛИЗУЮТСЯ
НЕЙРОНЫ

- 1) холинергические
- 2) серотонинергические
- 3) глутаматергические
- 4) норадренергические
- 5) глициновые

52. СТИМУЛЯЦИЯ НЕЙРОНОВ ПАГ
(ОКОЛОВОДОПРОВОДНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА)
ИНГИБИРУЕТ

- 1) температурную чувствительность
- 2) тактильную чувствительность

- 3) ноцицептивную (болевою) чувствительность
- 4) сенсорную чувствительность
- 5) моторную чувствительность

53. СТИМУЛЯЦИЯ КАУДАЛЬНОЙ ЧАСТИ ПАГ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) чувство страха
- 2) агрессию
- 3) паническую атаку
- 4) ступор, или «замороженное состояние»
- 5) не влияет на эмоциональный фон

54. СТИМУЛЯЦИЯ ВЕНТРАЛЬНЫХ ОБЛАСТЕЙ ПАГ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) чувство страха
- 2) агрессию
- 3) паническую атаку
- 4) не влияет на эмоциональный фон
- 5) ступор, или «замороженное состояние»

55. К ЛАТЕРАЛЬНОМУ КОМПОНЕНТУ ЭМС ОТНОСЯТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ФУНКЦИИ

- 1) участие в процессах вокализации
- 2) контроль артериального давления
- 3) регуляция частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания
- 4) обеспечение осознания человеком своего существования
- 5) участие в родовой деятельности

56. КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ПАГ СОСТОИТ В СПОСОБНОСТИ

- 1) изменять АД и ЧСС в точном соответствии с паттерном поведения, необходимым в данный момент
- 2) стимулировать рефлекторную активность спинного мозга
- 3) ингибировать активность нейронов спинного мозга
- 4) обеспечивать уровень активации коры головного мозга
- 5) сохранять функции памяти

Эталоны ответов

1. 3	2. 3	3. 2	4. 3	5. 1 и 4	6.3	7. 2	8. 3 и 5	9. 2 и 3	10. 1
11. 1 и 4	12. 3	13. 3	14. 1 и 4	15. 2	16. 2 и 4	17. 3 и 5	18. 2	19. 2 и 4	20. 3 и 5
21. 1 и 3	22. 2	23. 3 и 4	24.1 и 4	25. 3	26. 1	27. 3	28. 2 и 5	29. 3	30. 2
31. 4	32. 3	33. 1 и 5	34. 2	35. 2	36. 3	37. 4	38. 5	39. 2, 4, 5	40. 5
41. 1 и 3	42. 3 и 5	43. 3	44. 4	45. 4	46. 3	47. 1 и 4	48. 3, 4, 5	49. 2	50. 5
51. 4	52. 3	53. 1, 2, 3	54. 5	55. 1, 2, 3, 5	56. 1				

РАЗДЕЛ II

ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ / АВЕРСИИ

ГЛАВА 1

СИСТЕМА ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Выживание индивидуумов и сохранение вида зависит строго от побуждений (драйвов), которые заставляют животных стремиться к вознаграждению (еде, воде, сексу, материнской заботе). Биологическая основа вознаграждения и отвращения пока не очень понятна. По классическим представлениям в появлении ощущения вознаграждения участвует мезокортикальная лимбическая система, включающая вентральное покрышечное пространство (ВПП), прилежащее ядро (ПЯ) и вентральный бледный шар, префронтальную кору (ПФК). Другие регионы мозга – миндалина, островок, околотоводопроводное серое вещество, голубое пятно часто вовлекаются в генерацию отвращения. Однако представление о чёткой, узкой локализации зон вознаграждения и отвращения сейчас можно считать архаичным, но так или иначе мезокортикальная лимбическая система располагается в центре функционирования системы вознаграждения.

Множество «конструкций поведения» связано с мезолимбической системой, среди поведенческих паттернов можно выделить 4 варианта. 1) Побуждение к награде (предвкушение, «желание/потребность»), направляет нас к поведению, которое облегчает ожидание награды и достижение желаемого (оценка ценности вознаграждения, готовность потратить усилия для овладения наградой, прогноз вознаграждения, принятие решений, необходимых для получения награды). 2) Переживание результата

награды («удовольствия»), включает потребление (получение) награды и процессы, ассоциированные с регулированием потребления. 3) Обучение на основе вознаграждения – форма зависимо-го от опыта обучения, которая программирует будущее поведение. 4) Связанное с вознаграждением привычное поведение («привычка»): процесс, который вначале основан на вознаграждающей обратной связи, но затем существует даже в её отсутствии.

Ведущую роль в функционировании мезолимбической системы играют дофаминергические (ДА) нейроны (рис. 4).

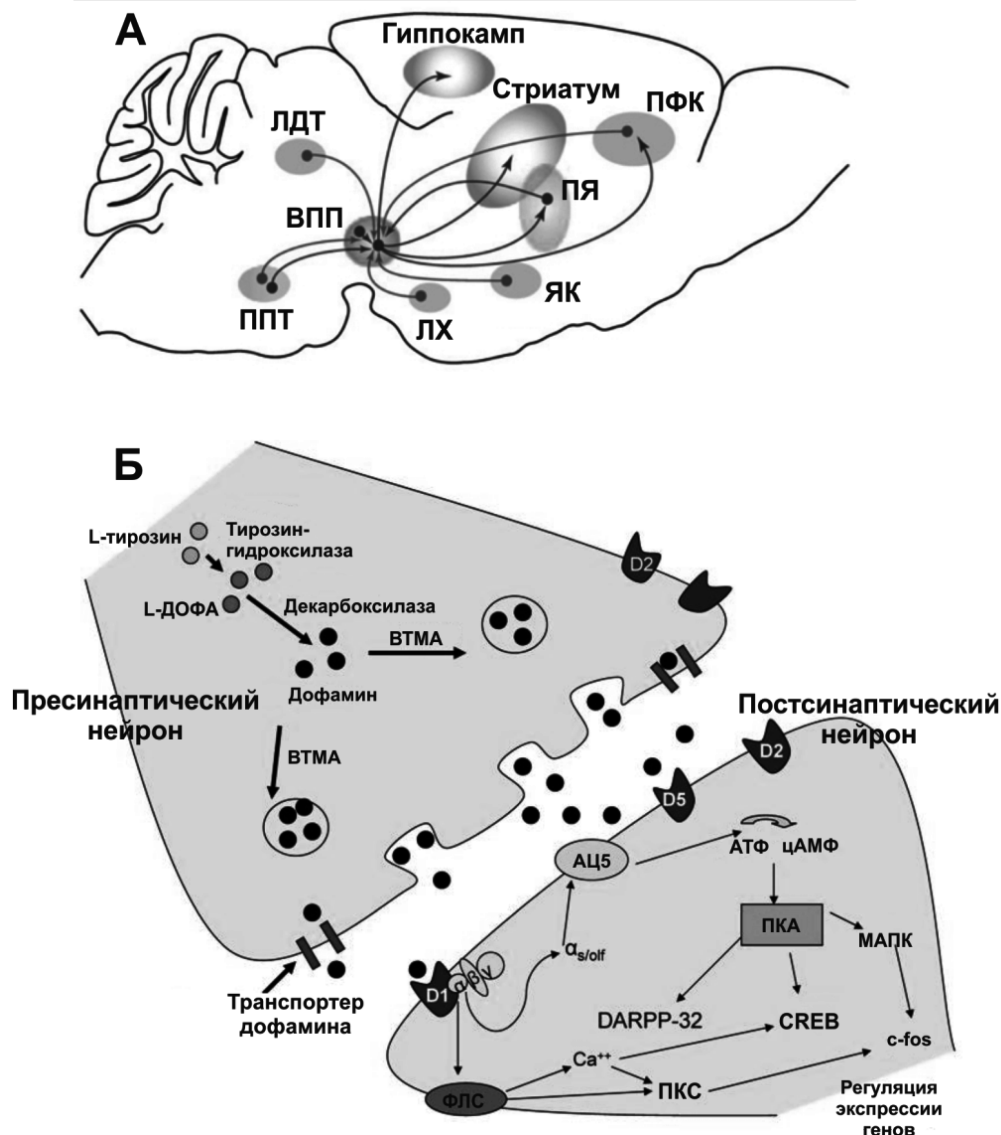


Рис. 4. Связи дофаминергических нейронов вентрального покрышечного пространства (А) и дофаминергическая передача (Б).

А – система вознаграждения начинается от нейронов вентрального покрышечного пространства (ВПП). Нейроны ВПП посылают проекции в стриатум, прилежащее ядро (ПЯ), префронтальную кору (ПФК), гиппокамп. В свою очередь нейроны ВПП иннервируются из ПЯ, ПФК, педункулопонтинного и латеродорсального тегмента (ППТ и ЛДТ), амигдалы и латерального гипоталамуса (ЛГ), ядра кровати (ЯК) и т.д.; Б – сигнальные пути представлены только для D1-подобных рецепторов, увеличивающих уровень цАМФ. D2-подобные рецепторы имеют противоположный эффект на активность аденилатциклазы системы. АЦ-аденилатциклаза; CREB-протеин, связывающий элемент, отвечающий на цАМФ (последовательность ДНК, присутствующая у регулируемых уровнем цАМФ генов); D1 – дофаминовый рецептор 1 типа, DARPP-32 – регулируемый дофамином и цАМФ фосфопротеин; МАПК – митоген-активируемая протеинкиназа; ПКА – протеинкиназа А; ПКС – протеинкиназа С; ФЛС – фосфолипаза С; ВТМА – везикулярный транспортёр моноаминов; c-fos – ранний ген.

ДА-нейроны млекопитающих в основном сосредоточены в двух образованиях среднего мозга: чёрной субстанции и ВПП (вентральном покрышечном пространстве). Эти нейроны иннервируют многие структуры мозга тремя способами: к прилежащему ядру – подкорковым ядрам (мезолимбический), к коре (мезокортикальный), к хвостатому ядру и скорлупе (нигростриатный путь).

Ответ на вознаграждение опосредуется преимущественно восходящей дофаминергической (ДА) системой, исходящей главным образом из ВПП, которое и у человека и у животных устроено практически одинаково. ДА-нейроны составляют 60-65% популяции нейронов вентрального покрышечного пространства и крайне гетерогенны по своим морфо-функциональным свойствам. Не-ДА нейроны в основном представлены ГАМК-ергическими нейронами (30-35% всех нейронов ВПП). Они могут выступать в роли тормозных интернейронов, а также посылают длинные отростки,

параллельные проекциям ДА-нейронов. Была обнаружена маленькая (2-3%) популяция глутаматергических нейронов ВПП, часть из которых иннервирует мПФК. ВПП соединено недофаминергическими путями с чёрной субстанцией.

Пять типов дофаминовых рецепторов (D1-D5) опосредуют ДА-нейропередачу. Рецепторы D1 и D5 активируют аденилатциклазу (это D1-подобные рецепторы или DI), а D2, D3, D4 – ингибируют её (это D2-подобные рецепторы или DII). Ответ на ДА зависит также от его обратного захвата из синаптической щели в нервные окончания и астроциты, который обеспечивается транспортёром ДА (ДАТ). Кроме этого, внутриклеточный фермент моноаминоксидаза (МАО) и внеклеточный энзим катехол-о-метилтрансфераза (КОМТ) регулируют уровень ДА, разрушая ДА до метаболитов гомованилиновой кислоты или 3-метокситриптамина (3-МТ) соответственно. Одной из важных молекул, вовлечённых в зависимость от DI-рецепторов сигнализацию, является DARPP-32 (ДА- и цАМФ-регулируемый фосфопротеин 32kDa). DARPP32 активируется при его фосфорилировании протеинкиназой А (в случае стимуляции DI-рецепторов). Фосфорилированный DARPP32 ингибирует активность протеинфосфатазы-1, в результате увеличивается уровень фосфорилирования других эффекторных белков. DARPP32 задействован в долговременной нейроадаптации к естественным вознаграждениям и к приёму наркотиков. Стимуляция D1 рецепторов в ПЯ активирует транскрипционные факторы ΔFosB и CREB (цАМФ response element binding protein), которые контролируют экспрессию множества генов. При нарушении экспрессии DARPP32 или транскрипционного фактора ΔFosB ответ на наркотики значительно ослабевает.

ГЛАВА 2

НЕЙРОНЫ ВЕНТРАЛЬНОГО ПОКРЫШЕЧНОГО ПРОСТРАНСТВА

Нейроны ВПП плотно иннервируют структуры лимбической системы. Так, из ВПП проекции идут в прилежащее ядро (ПЯ), миндалину, обонятельные бугорки, перегородку, префронтальную кору (ПФК), поясную и периринальную кору, вентральный бледный шар, преоптическую и латеральную области гипоталамуса, латеральную хабенулу, медиодорсальный таламус, супраокуломоторную область, субталамические ядра и т.д. В свою очередь, ВПП получает входы от многих участков мозга (от ПФК до ствола мозга), которые формируют в ВПП «поясок проекций». Клетки этого пояса имеют такую же морфологическую особенность, как и нейроны ретикулярной формации, так называемую «изодендритную сердцевину», которая состоит из нейронов с очень длинными и сильно ветвящимися, тесно переплетающимися дендритами. Причём иннервирующие ВПП структуры обычно посылают «умеренные» проекции в ВПП, а также иннервируют другие структуры, связывающиеся с ВПП. Поэтому нейроны ВПП регулируются не конкретными областями мозга, а интегрируют входы от многих нейронных сетей.

Возбуждающие влияния на ДА-нейроны ВПП. Ацетилхолин-, глутамат-, ГАМК-ергические нейроны покрышки среднего мозга (в частности, педункуло-понтийного тегмента (ППТг) или латеродорсального тегмента (ЛДТ)) посылают очень важные входные сигналы в ВПП, как и в компактную часть чёрной субстанции. Проекции из ЛДТ идут к ДА-нейронам вентрального покрышечного пространства, которые иннервируют нейроны прилежащего ядра. Под воздействием глутамата и ацетилхолина

наблюдается увеличение фазической (вспышечной, высокочастотные пачки импульсов) активности ДА-нейронов. ГАМК-ергические нейроны ЛДТ иннервируют преимущественно ГАМК-интернейроны ВПП, вызывая, таким образом, растормаживание ДА-клеток ВПП. То есть активация латеродорсального тегмента стимулирует освобождение ДА нейронами ВПП. ВПП получает глутаматергические входы из латерального гипоталамуса, латерального преоптического пространства, околосредоводного вещества, медиального гипоталамуса, бледного шара, ретикулярной формации, латеральной хабенулы, ЛДТ и т.д. Аксоны из подкорковых структур оканчиваются на ДА-клетках ВПП, иннервирующих ПЯ. Причём входы из таких подкорковых структур доминируют.

Основная область коры, связанная с вентральным покрывочным пространством (ВПП), – это префронтальная кора – ПФК (в основном, прелимбическая и инфралимбическая кора, в меньшей степени, поясная и орбитальная кора). Стимуляция ПФК вызывает увеличение освобождения глутамата на нейроны ВПП. Причём эти ДА-и ГАМК-ергические нейроны ВПП посылают обратные, то есть выходные сигналы не к ПЯ, а в область ПФК, то есть между ПФК и нейронами ВПП формируется и прямая и обратная связи.

Некоторые возбуждающие влияния на ВПП опосредуются пептидами: орексинами, выделяемыми нейронами латерального гипоталамуса, нейротензином, грелином и кортикотропин-освобождающим фактором. Например, кортикотропин-освобождающий фактор вызывает долговременную синаптическую потенцию в глутаматергических синапсах в области ВПП, облегчая возбуждение ДА нейронов и, следовательно, повышая их чувствительность к вознаграждению. Этот пептид усиленно выделяется при стрессовых ситуациях, что может объяснять тягу некоторых людей к экстремальным условиям.

После введения в вентральное покрышечное пространство грелина в течение 90 минут число возбуждающих синапсов на ДА-нейронах увеличивается, а тормозных – уменьшается, в итоге возбуждение ДА-нейронов облегчается. В естественных условиях грелин вырабатывается главным образом клетками желудка (натошак) и перебрасывается в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), где увеличивает чувствительность ДА-нейронов к вознаграждению (еде). Вероятно, поэтому голодному человеку приём пищи доставляет существенно больше удовольствия. Грелин-продуцирующие нейроны обнаружены также в гипоталамусе. Нейротензин, выделяемый в основном из аксонов гипоталамических нейронов, также увеличивает вероятность активации ДА нейронов: в высокой концентрации за счёт открытия неселективных катионных каналов, а в низкой – посредством снижения опосредованного D2-рецепторами автоингибирования ДА-нейронов.

Тормозные воздействия на ДА-нейроны ВПП. Главный ингибиторный вход в ВПП (как и в компактную часть чёрной субстанции) берёт начало от базальных ядер, в частности от скорлупы ПЯ и вентрального бледного шара. Также ингибиторные афференты в вентральное покрышечное пространство прибывают из амигдалы и из мезопонтийного ростромедиального тегментального ядра (РМТг), получающего ГАМК-ергические входы от многих структур переднего мозга и ствола. Это ядро имеет ключевое значение в ингибировании разрядов ДА-клеток в ответ на аверсивные (вызывающие отвращение) стимулы или тогда, когда ожидаемая награда не была получена. В последнем случае влияние оказывает латеральная хабенула, которая первой активируется в отсутствие награды и посылает глутаматергические проекции к вентральному покрышечному пространству (ВПП) и РМТг, в результате чего вызывается обширное торможение активности ДА-нейронов ВПП.

Причём импульсы из латеральной хабенулы активируют тормозные интернейроны ВПП и тормозные нейроны РМТг, и те и другие ингибируют ДА-нейроны ВПП. Клетки РМТг активируются при стрессе и применении психостимуляторов. Было показано, что на соме ГАМК-ергических нейронов РМТг и их пресинаптических нервных окончаниях, иннервирующих ВПП, экспрессируются каннабиноидные (CB1) и μ -опиоидные рецепторы. При их активации происходит торможение нейронов РМТг и, следовательно, растормаживаются ДА-нейроны ВПП.

Многие тормозные проекции в ВПП, помимо ГАМК, выделяют нейропептиды. Кратковременная пауза в активности ДА нейронов является сигналом для реверсивного обучения, которое важно для пластичности поведения и вызывает изменение стратегии поведения при исчезновении вознаграждения.

Нейроны вентрального покрышечного пространства контролируются и моноаминергическими медиаторами, выделяемыми при активации нейронов ствола мозга. Серотонин, секретируемый ядрами шва, преимущественно опосредует ингибирование ДА-нейронов. НА, освобождаемый клетками ГП, оказывает и возбуждающее и тормозное действие на ДА-нейроны, действуя на $\alpha 1$ и $\alpha 2$ рецепторы соответственно.

Роль освобождения ДА на нейроны вентрального стриатума. Дофаминовые проекции к вентральному стриатуму строго вовлечены в облегчение начала какого-либо поведенческого паттерна и «поощряемого» обучения. Активность ДА нейронов изменяется при поступлении новых стимулов, которые вначале не имеют соответствующего поведенческого ответа, но характеризуются как потенциально полезные. ДА-нейроны также отвечают как на неожиданные естественные награды, так и на условные сигналы, предвещающие вознаграждение. ДА, освобождающийся в области

переднего мозга, может вовлекаться и в ответ на награду и облегчать мотивированные действия, ведущие к вознаграждению в будущем. ДА играет важную роль в процессе обучения, и при истощении ДА животные не могут усваивать и поддерживать связь между поведением и вознаграждением.

Фоновая активность ДА-нейронов ВПП. Базальное (основное, постоянное) выделение ДА нейронами ВПП связано с пейсмекерной активностью небольшой популяции ДА-нейронов, в основе которой лежат волнообразные изменения мембранного потенциала (от гиперполяризации до пороговой деполяризации). Паттерн спонтанной активности ДА-нейронов становится нерегулярным под влиянием «бомбардировки» медиатором ГАМК, вызывающим генерацию ингибиторных постсинаптических потенциалов в синапсах на ДА-нейронах.

Большинство ДА-нейронов анестезированных или бодрствующих животных в покое пребывают в молчащем (гиперполяризованном) состоянии. Это связано с мощным ингибиторным влиянием, прибывающим из вентрального бледного шара, который, в свою очередь, находится под ингибиторным контролем ПЯ, то есть когда нейроны ПЯ «молчат» и они не оказывают тормозного влияния на вентральный бледный шар, то он проявляет свою активность и ингибирует ДА-нейроны ВПП. Небольшая часть ДА-нейронов имеет спонтанную активность, которая зависит от входа из вентрального субикулума гиппокампа (ВСуб) в ПЯ: возбуждение ВСуб стимулирует торможение вентрального бледного шара со стороны ПЯ, в итоге ДА-нейроны ВПП растормаживаются. То есть активность ВСуб контролирует количество ДА-нейронов, которые разряжаются спонтанно, что может модулировать уровень внимания.

Вспышечная активность (фазическая) ДА-нейронов наблюдается при поступлении значимого стимула и зависит от активации NMDA-рецепторов ДА-нейронов за счёт глутаматергического входа, в основном, из ППТг. ЛДТ обеспечивает перmissive (разрешающее) влияние: открывает ворота для возбуждения, приходящего из ППТг. Кроме того, для того чтобы ДА-нейроны могли выдать вспышку активности в ответ на импульсы из ППТг, необходимо, чтобы они обладали фоновой активностью, которая определяется путём ВСуб-ПЯ – вентральный бледный шар – ВПП, то есть ППТг обеспечивают прохождение сигнала о «заметном событии», тогда как ВСуб выполняет роль усилителя этого сигнала. При высокой активности ВСуб большее количество ДА нейронов могут генерировать залп активности и с большей частотой. ВСуб активируется в условиях, когда величина ожидаемого эффекта в ответ на стимул высокая. Так, в условиях, когда стимул может привести к большому вознаграждению (казино), звук колокольчика приведёт к большому подкреплению, чем в другом контексте (условиях), например в церкви. То есть ВСуб обеспечивает зависимую от контекста модуляцию амплитуды ДА ответа на стимул. Когда обучение на основе вознаграждения уже состоялось, то выделение ДА происходит уже на условный стимул, который предвещает получение награды.

ГЛАВА 3

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛОСАТОГО ТЕЛА (СТРИАТУМА)

Значение вентрального стриатума (прилежащего ядра). Информация о вознаграждении обрабатывается в кортико-стриатно-таламических путях, которые взаимодействуют с мезолимбическим ДА-путём. При этом вентральный стриатум (в частности, прилежащее

ядро) служит управляемым ДА переключателем для прохождения информации из лимбической системы в кору. ДА модулирует чувствительность ПЯ к возбуждающим влияниям из областей переднего мозга, в частности, коры.

Прилежащее ядро (ПЯ) – часть вентрального стриатума, состоит из двух компонентов – сердцевины и скорлупы. Эта область регулирует целенаправленное поведение, получая информацию от лимбических (о мотивации) и моторных нейрональных контуров. Помимо массивного ДА-ергического входа из ВПП, ПЯ получает множество входящих сигналов из префронтальных областей коры: медиальной ПФК, орбитофронтальной и передней поясной коры. Большинство волокон из ПЯ направляется в вентральный бледный шар, ВПП и чёрную субстанцию, которые, в свою очередь, дают проекции в медиодорсальное ядро таламуса, связывающееся с корой. Так образуются нейрональные сети, являющиеся частью системы кора – базальные ганглии. Эти сети регулируются влияниями из гиппокампа, амигдалы, латеральной хабенулы, ядер ствола мозга.

Сердцевина ПЯ отправляет сигналы в дорсолатеральные части вентрального бледного шара, ретикулярную часть черной субстанции (SNr) и энтопедункулярное ядро, а аксоны скорлупы ПЯ проецируют вентромедиальные части бледного шара, безымянную субстанцию, латеральный гипоталамус, латеральные преоптические области, компактную часть чёрной субстанции (SNc), ВПП, околотоводопроводное серое вещество, парабрахияльное ядро, ППТг. Дорсолатеральные части вентрального бледного шара, связанные с сердцевинкой ПЯ, проецируют аксоны главным образом в SNr и субталамические ядра, а вентромедиальные, соединённые со скорлупой ПЯ, в ВПП, базидилярное ядро, преоптические зоны.

Вентральный бледный шар иннервирует медиодорсальный и другие таламические регионы, связывающиеся впоследствии с

областями коры полушарий. В итоге формируются кортико-стриато-паллидо-таламокортикальные петли, то есть последовательно связанные цепи кора – прилежащее ядро – вентральный бледный шар – ядра таламуса – кора. Вероятно, особое значение в основанных на вознаграждении процессах имеет скорлупа прилежащего ядра, которая служит связующим звеном между лимбическими и моторными сетями и способствует переводу эмоции в какое-либо действие (информацию о награде в соответствующее поведение овладения этой наградой).

Основным типом клеток в ПЯ являются MS (medium spiny) нейроны (90-95%), кроме того, в ПЯ присутствуют холинергические и ГАМК-ергические интернейроны. В сердцевине ПЯ содержатся MS-нейроны, разделяющиеся на нейроны «прямого» и «непрямого» пути. Нейроны прямого пути синтезируют преимущественно D1-рецепторы и опиоидный пептид динорфин, а свои отростки посылают напрямую в чёрную субстанцию (ретикулярную часть, SNr), иннервирующую медиодорсальный таламус. Дофамин, действуя через D1-рецепторы, усиливает активность Gs-белка и аденилатциклазы, в итоге облегчаются процессы, связанные с возбуждением MS-нейронов прямого пути. Увеличение активности этих клеток усиливает освобождение ГАМК и динорфина на ГАМК-ергические клетки чёрной субстанции ретикулярной её части (SNr), которые в «покое» (без воздействий из ПЯ) имеют высокую активность и тормозят таламические нейроны.

Активация за счёт корковых влияний нейронов прямого пути ПЯ ведёт к ингибированию тормозных клеток SNr и возбуждению (растормаживанию) нейронов таламуса, в свою очередь, возбуждающих корковые нейроны. То есть, в конечном итоге, растормаживается соответствующий план действий, облегчающий захват вознаграждения. При этом снятие торможения с таламических

нейронов способствует активации определённых участков коры и позволяет им проводить «свои планы в жизнь», связываясь через таламус с другими корковыми отделами. ДА облегчает открытие щелевых контактов между нейронами ПЯ, увеличивая синхронизацию активности нейронов. Причём для обеспечения поведения, связанного с вознаграждением, важна именно фазическая (короткая вспышка потенциалов действия) активность.

Нейроны непрямого пути экспрессируют D2-рецепторы и энкефалин, а их отростки направляются в дорсолатеральные части вентрального бледного шара, которые посылают свои аксоны в чёрную субстанцию (ретикулярную часть), которая связана с таламическими ядрами. Активация клетками коры нейронов непрямого пути ПЯ ингибирует планы, которые потенциально не могут привести к вознаграждению или избеганию наказания (рис. 5).

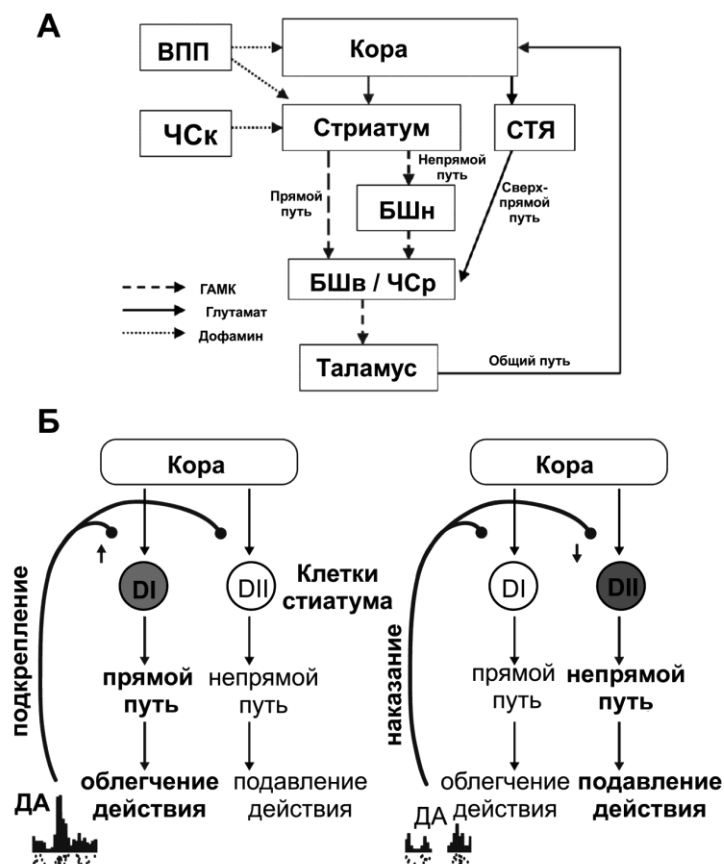


Рис. 5. Кортико-стрио-паллидарные сети. Роль дофаминэргических нейронов.

А – основные пути, проходящие через базальные ядра; БШн – наружный сегмент бледного шара; БШв – внутренний сегмент бледного шара; ЧСр – ретикулярная часть чёрной субстанции; ЧСк – компактная часть чёрной субстанции; ВПП – вентральное покрышечное пространство; Б – слева: если действие сопровождается новой ситуацией, которая лучше, чем предполагалась, ДА-нейроны разряжаются залпами спайков. Это, вероятно, активирует D1-рецепторы прямого пути, способствуя осуществлению действия, а также подкрепляет кортико-стриатные синапсы, облегчая выбор данного действия в будущем. Справа: если действие ассоциируется с новой ситуацией, которая хуже, чем предсказывалось, ДА-нейроны выдерживают паузу активности. Это, вероятно, вызывает снижение активности D2-рецепторов нейронов непрямого пути, в результате активируется не прямой путь, подавляющий выполняемое действие и подкрепление кортико-стриатных синапсов, способствуя угнетению данного действия в будущем. Следует отметить, что D1-рецепторы обладают меньшей чувствительностью к ДА и стимулируются при вспыхивающей активности ДА-нейронов, тогда как D2-рецепторы, обладая большей аффинностью, выключаются только при существенном снижении уровня ДА во внеклеточном пространстве во время молчания ДА-нейронов.

Дофамин, влияя на D2-рецепторы, передающие сигнал через угнетающий аденилатциклазу G_i белок, способствует ингибированию MS-нейронов непрямого пути. Ингибирование этих клеток снижает секрецию ГАМК и энкефалина на нейроны вентрального бледного шара, которые растормаживаются и ингибируют клетки ретикулярной части чёрной субстанции, обеспечивающий ингибиторный вход в таламус. Поэтому ингибирование MS-нейронов непрямого пути, в конечном счёте, активирует таламус. Кроме того, тормозные нейроны вентрального бледного шара связаны с глутаматерическими нейронами субталамического ядра, способными активировать нейроны ретикулярной части чёрной субстанции. Следовательно, активация вентрального бледного шара, подавляет активность клеток субталамического ядра, и ослабляет возбуждающее действие

последних на клетки ретикулярной части чёрной субстанции. Растормаживание активности нейронов вентрального бледного шара при ингибировании MS-нейронов ПЯ – это ключевое событие, вызывающее чувство удовольствия. Таким образом, нейроны ПЯ, интегрируя сигналы от ДА-нейронов и коры, играют ключевую роль в присвоении значимости стимулу и регулировании настроения.

Скорее всего, деление на нейроны прямого и непрямого пути справедливо и для скорлупы ПЯ. Так, вентромедиальные районы бледного шара, получающие входы от скорлупы ПЯ, посылают аксоны в медиодорсальный таламус (прямой путь), или в субталамические ядра, а оттуда – в таламус (непрямой путь). Кроме того, ПЯ (скорлупа) может напрямую ингибировать базидилярные ядра и гипоталамус, или, оказывая влияние на вентральный бледный шар (непрямой путь), приводить к растормаживанию этих структур, которые, прежде всего, отвечают за контроль висцеральных функций. Также скорлупа ПЯ имеет прямое соединение с ВПП и не прямое – через вентромедиальную часть вентрального бледного шара. В свою очередь ГАМК-ергические нейроны ВПП посылают часть аксонов в медиодорсальный таламус.

Таким образом, активация прямого пути снимает торможение, опосредуемое нейронами ВПП на таламус, а непрямого пути – усиливает торможение нейронов таламуса. При этом также преимущественно D1-рецепторы экспрессируются на клетках ПЯ прямого пути, а D2-рецепторы – на клетках непрямого пути. Следует отметить, что в ПЯ существуют нейроны, экспрессирующие и D1- и D2-рецепторы. В дополнение к этому, многие нейроны ПЯ имеют D3-рецепторы, принадлежащие к рецепторам дофамина II типа, ассоциирующиеся с Gi белком.

Активность нейронов прилежащего ядра. Роль гиппокампа, амигдалы и префронтальной коры. In vivo в нейронах прилежащего

ядра регистрируется волнообразная активность: начальная деполяризация, которая сменяется последующей реполяризацией. В период восходящей фазы (деполяризации) нейроны ПЯ разряжаются потенциалами действия. Волнообразная активность нейронов ПЯ является следствием глутаматергических воздействий, прибывающих из ВСуб. В свою очередь этот отдел гиппокампа получает афференты от амигдалы и голубого пятна (участвуют в возникновении состояния аффекта), дорсального гиппокампа/CA1 (обеспечивает оценку пространственного расположения), не прямые входы от префронтальной коры (высшие мыслительные функции). Сам ВСуб вовлечён в центральную регуляцию стресса и зависимое от контекста поведение.

Таким образом, интегрируя информацию о пространстве и аффективную информацию, ВСуб поставляет информацию об аффективной валентности (эмоциональной значимости) локализации в пространстве, которая важна для оценивания зависимых от контекста процессов. Так, элементы некоторых событий, контекст которых для нас важен (привели к испугу, стрессу), вызывают характерное поведение, которое нарушается при ингибировании ВСуб.

Возбуждение нейронов ПЯ за счёт импульсов от ВСуб модулируется ДА системой. Агонисты D1-рецепторов усиливают реакции ПЯ нейронов в ответ на возбуждение ВСуб. Стимуляция «возбуждающих» D1-рецепторов запускает фосфорилирование глутаматных AMPA и NMDA-рецепторов, в итоге увеличивается их чувствительность и количество на постсинаптической мембране. В естественных условиях облегчающий эффект на синаптическую передачу между аксонами нейронов ВСуб и дендритами нейронов ПЯ даёт «взрыв, или вспышку» активности ДА-нейронов, которая происходит в момент получения вознаграждения. Вероятно, что ВСуб

действует возбуждающе на нейроны прямого пути, а выделение ДА усиливает эффект ВСуб.

Кроме того, связь между ВСуб и ПЯ подвержена синаптической пластичности, и высокочастотная активность ВСуб ведёт к долговременной синаптической потенциации (LTP) в синапсах ВСуб-ПЯ, причём для индукции LTP необходима активация D1-рецепторов. Нарушение связи между ВСуб и ПЯ нарушает закрепление заученного на основе вознаграждения поведения.

Помимо входа от ВПП и ВСуб, третий главный вход в прилежащее ядро дают нейроны амигдалы. Амигдала участвует в экспрессии (яркое, глубокое проявление) эмоций и обучении эмоциональному поведению. Глутаматергические нейроны миндалины вызывают с большой латентностью (отсрочкой) длительное возбуждение нейронов (в основном, непрямого пути) ПЯ, которое модулируется D2-рецепторами. Возбуждение нейронов непрямого пути сигнализирует о неблагоприятном развитии событий и необходимости остановить реализуемое поведение. Миндалины посылают сильный возбуждающий вход в ВСуб, и медиальную ПФК. Причём нейроны мПФК сильно возбуждаются миндалиной в ответ на аверсивные (вызывающие отвращение) стимулы. Это возбуждение зависит от ДА входа в мПФК и может способствовать переключению поведения. В свою очередь мПФК мощно ослабляет активацию миндалины сенсорными стимулами. Возможно, таким путём мозг даёт возможность попробовать новую стратегию поведения, не взирая на негативную окружающую обстановку.

Конвергенция сигналов из ВСуб, миндалины и мПФК на клетках ПЯ и модулирование этих влияний дофамином позволяет сделать вывод о том, что подкорковые ядра являются именно той областью, где пересекается множество нейрональных путей, что и позволяет им интегрировать информацию об окружающей обстановке,

эмоциональном состоянии организма и об изменении когнитивных процессов.

Взаимодействие ВСуб и мПФК с ПЯ влияет на целенаправленное поведение. ВСуб возбуждает не только ПЯ и вызывает в нём волнообразные изменения возбудимости, но и посылает сигналы в мПФК, которая тесно связана с ПЯ. При ослаблении активности мПФК, ВСуб в значительной степени теряет своё влияние на ПЯ. Таким образом, активность мПФК является пермиссивным фактором, разрешающим ВСуб и ПЯ взаимодействовать друг с другом, а также обеспечивающим синаптическую пластичность такой связи. Однако если сигнал от мПФК пребывает к ПЯ первым, то он ослабляет воздействие ВСуб на ПЯ, поскольку активирует локальные тормозные нейроны. Таким образом, если импульсация из ВСуб в ПЯ прибывает первой, то связь ВСуб и ПЯ облегчается при активации мПФК, если же первой активируется мПФК, то возбуждающее влияние из ВСуб ослабляется. Более того, высокочастотная стимуляция ВСуб может не только запускать LTP (долговременную потенцию) в синапсах ВСуб-ПЯ, но и LTD (долговременную депрессию) в связях мПФК и ПЯ и наоборот.

Итак, активация одной афферентной системы ослабляет влияние другой. Этот баланс модулируется ДА: ДА усиливает коммуникацию, направленную от ВСуб к ПЯ, действуя на D1-рецепторы, и ослабляет от мПФК к ПЯ, влияя на D2-рецепторы, локализованные на пресинаптических нервных окончаниях волокон мПФК. Это важно для выбора манеры поведения, направленного на получение награды. Связь ВСуб важна для поддержания заученного урока, тогда как связь мПФК-ПЯ облегчает переключение на новые стратегии ответа. Тогда становится понятной необходимость подкрепления заученного поведения залпами активности ДА для поддержания его

использования. Ведь в этом случае будет облегчаться работа пути от ВСУб к ПЯ. При неэффективности применяемой стратегии поведения будет происходить снижение активности ДА-нейронов и растормаживание связи мПФК – ПЯ, что является сигналом на переключение на новую стратегию (тестирование). Однажды найденная новая стратегия нуждается в укрепляющих её сигналах в виде активации ДА системы, это закрепляет новое поведение, ослабляя вход из мПФК и усиливая – из ВСУб.

Главные зоны коры, которые напрямую связаны с ответом на вознаграждающий стимул – это ПФК, включая мПФК, передняя поясная кора и орбитофронтальная кора, причём мПФК претендует на роль главного региона, «чувствующего» результат вознаграждения. Этот участок отвечает на контекстуальный аспект при ожидании награды. Возбуждение мПФК коррелирует не только с величиной ожидаемой награды, но и с вероятностью награждения. мПФК может оценивать соотношение пользы от награды и затрат на её получение. Передняя поясная кора – это уникальная часть фронтальной коры, которая имеет широкие связи с кортикальными участками, отвечающими за аффективные, когнитивные и моторные функции. Возможно, её роль состоит в мониторинге функции лобной коры в потенциально конфликтных ситуациях. Очень тесно взаимодействие передней поясной коры с дорсальной ПФК, которая является носителем рабочей памяти. Нейроны орбитофронтальной части префронтальной коры, а также сингулярной борозды (PFcs) отвечают преимущественно за оценку специфичности ожидаемого вознаграждения, и того эффекта, который будет «на выходе» – положительный результат или отрицательный. Латеральная префронтальная кора обеспечивает участие эффекта вознаграждения в обеспечении других процессов, например, в перераспределении или переключении внимания с одних стимулов окружающей среды на

другие, или участие в так называемом «arbitrary mapping» – произвольном «картировании» (или оценке) значимости поступающих извне стимулов.

Значение дорсального стриатума. Не только вентральный стриатум ПЯ задействован в закреплении и реализации мотивационных и желаемых ответов, но и дорсальный стриатум играет роль в связанных с вознаграждением процессах. Дорсальный стриатум разделяется на 2 функциональных района – дорсолатеральный и дорсомедиальный, которые получают входы от сенсомоторной и ассоциативной префронтальной коры (в частности, прелимбической) соответственно. Дорсальный стриатум участвует в инструментальном поведении и формировании привычек. Начальное подкрепление желанных и наркотических стимулов связано с работой вентрального стриатума, а при повторных эпизодах предъявления стимулов происходит активация структур дорсального стриатума. В результате происходит переход от подкрепления к стойкой привычке, осуществляемый под контролем фронтальной коры. Так, хроническое употребление наркотиков ведёт к перемещению активности из вентральных областей в дорсальные участки стриатума. При хроническом употреблении кокаина сначала увеличивается плотность дендритных шипиков – выросты дендритов, указывающие на формирование нового синаптического контакта – у MS-нейронов дорсального стриатума. Примерно месяц спустя после повторного применения матамфетамина увеличивается плотность шипиков MS-нейронов дорсолатерального стриатума, поддерживающего реализацию привычек, в то же время число шипиков уменьшается у нейронов дорсомедиального стриатума, отвечающего за гибкость целенаправленного поведения. Кроме того, усиливается глутаматергическая передача и возбудимость нейронов дорсолатерального стриатума. Соответственно, из-за подобных

пластических изменений нейронов происходит сдвиг в сторону поведения, целиком зависимого от привычек.

ГЛАВА 4

РЕАКЦИЯ ОТВРАЩЕНИЯ. БОЛЬ

Реакции отвращения (аверсии) связаны с возбуждением в основном нейронов непрямого пути ПЯ и в меньшей степени с торможением нейронов прямого пути. Так, стимул, вызывающий отвращение, возбуждает в 3 раза большее число нейронов прилегающего ядра (ПЯ). Причём на конкретный вариант аверсивного стимула возбуждаются определённые клетки. При отмене приёма наркотиков регистрируется повышение активности нейронов ПЯ. Возбуждение MS-нейронов непрямого пути ПЯ вызывает обильное выделение ГАМК и динарфина на вентральный бледный шар, в результате чего его нейроны замолкают, что приводит в итоге к усилению торможения таламических клеток нейронами ретикулярной части чёрной субстанции (SNr). Динарфин действует на сопряжённые с ингибиторным Gi белком к-опиоидные рецепторы, расположенные на терминалях нейронов ВПП в ПЯ. В итоге освобождение ДА на нейроны ПЯ угнетается. Следует отметить, что стимуляция μ и δ типов опиоидных рецепторов имеет противоположный эффект на секрецию ДА в ПЯ. Возбуждение нейронов непрямого пути ПЯ осуществляется за счёт глутаматергического входа из ПФК, амигдалы, гиппокампа, таламуса. MS-нейроны экспрессируют AMPA- и NMDA-рецепторы, которые активируются глутаматом. Ионотропные NMDA-рецепторы нейронов ПЯ, опосредующие их возбуждение, возможно, выполняют функцию стоп-сигнала для вознаграждения, которое поступает по глутаматергическим волокнам из глубоких слоёв ПФК.

ПФК осуществляет исполнительный контроль, включая переключение деятельности и остановку ответа, амигдала посылает данные относительно условных ассоциаций и эмоционального побуждения, входы из гиппокампа предоставляют пространственную и контекстную информацию. Причём волокна из ПФК, амигдалы и гиппокампа зачастую конвергируют на одних и тех же клетках. Также в ПЯ посылают свои аксоны таламические нейроны срединных и интраламинарных ядер, которые, возможно, участвуют в направлении внимания к значимым событиям.

При увеличении активности нейронов непрямого пути ПЯ увеличивает поток ионов Ca^{2+} через потенциал зависимые Са-каналы (L-типа), в результате чего и наблюдается реакция отвращения и снижение вознаграждающего эффекта наркотиков, в частности, кокаина. Увеличение цитозольного Са опосредованно активирует транскрипционный фактор CREB, увеличивающий экспрессию диноर्फина, который секретируется и влияет на к-опиоидные рецепторы, вовлечённые в реакцию отвращения. Длительное употребление наркотиков влияет на экспрессию глутаматных AMPA-рецепторов в скорлупе ПЯ, состоящих из субъединиц GluR1-4. При употреблении кокаина наблюдается увеличение экспрессии GluR1 и (или) GluR2 в ПЯ, причём GluR1 рецепторы способствуют развитию реакции отвращения, а GluR2 – усиливают вознаграждение при потреблении наркотика. GluR1 могут формировать гомомерные (или GluR1-GluR3 гетеромерные) AMPA-рецепторы, пропускающие Ca^{2+} и увеличивающие, таким образом, цитозольный уровень Ca^{2+} . Тогда как в GluR2 есть мотив (motive – участок с определённой последовательностью аминокислот), препятствующий входу ионов Ca^{2+} , и они формируют AMPA-рецепторы, не проницаемые для ионов Ca^{2+} . В целом, снижение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} в нейронах ПЯ, например, за счёт блокирования Са-каналов L-

типа, снижает их возбудимость и усиливает вознаграждающий эффект наркотиков, в частности, кокаина.

Боль и аверсия. Боль – это субъективный многомерный осознанный опыт, включающий два компонента – сенсорный (восприятие серьёзности и локализации боли) и негативный аффективно-мотивационный компонент (аверсия). Эмоциональный опыт, связанный с болью, не указывает на интенсивность боли, а представляет значимость волнения в психологическом контексте, который вызвал боль. Например, слабые боли у пациентов, вызванные раком, характеризуются существенно более сильной аверсией, чем у здоровых. Эмоции модулируют восприятие боли: позитивные эмоции значительно увеличивают устойчивость к боли, а негативные – уменьшают. Люди, страдающие частыми болями, обычно имеют в разной степени выраженные аффективные симптомы: страх, тревожность, гнев, депрессию.

Информация о боли передаётся по нейрональным проекциям из задних рогов спинного мозга через латеральный таламус в соматосенсорную кору, обрабатывающую сенсорную информацию, относящуюся к стимулу, представляющему опасность для организма. В то же время другая система, начинающаяся в задних рогах спинного мозга, посылает свои отростки к лимбической системе, которая участвует в формировании чувства отвращения.

Главными структурами мозга, задействованными в отвращении к боли, являются ППК и миндалины. ППК получает информацию о боли непосредственно от спинного мозга, т.е. через волокна, связанные с афферентами типа С, и из медиальных/интраламинарных ядер таламуса. Причём веретёнообразные нейроны ППК имеют билатеральные рецептивные поля по всему телу. Стимуляция периферических ноцицепторов увеличивает экспрессию c-fos (транскрипционный фактор, показатель активности нейронов) в ППК

обоих полушарий. Нейроны ППК имеют прямые связи с двигательной корой, опосредуя защитный двигательный ответ. Хирургическое удаление ППК ведёт к уменьшению неприятного чувства или дисфории у людей в ответ на боль, но не влияет на способность различать интенсивность и локализацию опасного стимула.

В вызванную болью аверсию вовлечена глутаматергическая передача в ППК. Блокирование AMPA рецепторов препятствует развитию аверсии к боли. При сильной боли, сопровождающейся высокочастотной активностью ноцицептивных волокон, наблюдается быстрая и стойкая индукция долговременной синаптической потенциации локально в глутаматергических синапсах ППК. При этом усиливается освобождение глутамата из пресинаптических нервных окончаний (вследствие увеличения активности аденилатциклазы), увеличивается плотность AMPA рецепторов (с GluR1 субъединицами, пропускающими ионы кальция) и степень их фосфорилирования. При этом в дополнительной поставке AMPA-рецепторов (с GluR1) на постсинаптическую мембрану важную роль играет протеинкиназа C ζ , которая активна в течение длительного времени. Её блокирование снижает вызванную болью аверсию. Кстати, боль вызывает увеличение количества не только AMPA-, но и NMDA-рецепторов.

Амигдала играет критическую роль в обработке (или процессинге) сопряжённых с болью негативных эмоций (аверсию, тревожность, осознание повреждения). Боль усиливает активность амигдалы. Латерокапсулярная часть центра амигдалы названа «ноцицептивная амигдала», поскольку преимущественно получает болевую информацию из дорсального рога через афферентные пути (в частности, спино-парабрахио-амигдалярный путь). В дополнение к этому базолатеральная амигдала имеет сенсорный вход от

таламических и кортикальных регионов. После обработки болевой информации в ноцицептивной и базолатеральной амигдале она поступает в центральное ядро амигдалы (главные ворота «поручений» из амигдалы), которое даёт проекции в контролирующие боль центры ствола мозга. Возбуждающая глутамат-ергическая передача, как и в ППК, усиливается в базолатеральной и центральной амигдале при переживании боли. Также регистрируются процессы долговременной потенциации в синапсах между нейронами базолатеральной и центральной амигдалы, поэтому на вновь приходящие болевые импульсы реакция усиливается. Это усиление связи между двумя частями амигдалы отвечает за усиленное восприятие аффективного компонента боли.

Ещё одна структура, напрямую связанная с аверсией к боли, — это ядро кровати терминальной полосы, которое получает ноцицептивные входы из задних рогов спинного мозга и амигдалы. Ядро кровати также густо оплетается норадреналинергическими волокнами из тракта одиночного пути и каудального вентролатерального ядра продолговатого мозга. Причём усиление норадреналинергической передачи в ядре кровати вовлечено в негативный аффективный компонент боли. Пластические изменения в синапсах наблюдаются также в ядре кровати под влиянием боли.

Синаптическая депрессия глутаматергической передачи в ППК, амигдале и ядре кровати, вызванная низкочастотной стимуляцией кожных афферентов, уменьшает сенсорный и аффективный компоненты боли. Способствуют такой синаптической депрессии каннабиноиды, выделяющиеся из постсинаптической области и через CB1 рецептор угнетающие освобождение медиатора из пресинаптических нервных окончаний. Активация CB1 рецепторов в амигдале ингибирует аверсивные ответы.

ГЛАВА 5

МОДУЛЯЦИЯ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ

Альтерации в освобождении ДА вызывают аномалии в функционировании системы вознаграждения. Злоупотребление наркотиками и естественное вознаграждение имеет общий механизм действия, резко увеличивая внеклеточную концентрацию ДА в области ПЯ. Амфетамины и кокаин вызывают увеличение концентрации ДА в ПЯ: кокаин блокирует обратный захват ДА (транспортёр дофамина – ДАТ), а амфетамины заставляют работать ДАТ в обратном направлении. Хроническое же употребление кокаина увеличивает экспрессию молекул ДАТ, которая сохраняется в течение месяца после прекращения приёма наркотика и обуславливает уменьшение внеклеточной концентрации ДА.

Опиоидные пептиды, в том числе героин, усиливают эффект стимуляции D2-рецепторов MS-нейронов ПЯ, действуя на собственные μ- (преимущественно) и δ-опиоидные рецепторы, которые ингибируют активность ПЯ. Кроме того, опиоиды влияют на μ-рецепторы ГАМК-ергических нейронов ВПП, которые тормозят ДА-нейроны. В итоге активность ДА нейронов ВПП усиливается, следовательно, и концентрация ДА в ПЯ увеличивается. Повреждение ПЯ уменьшает вознаграждающий эффект амфетаминов, кокаина и опиатов. Фармакологические исследования предполагают ведущую роль D2-рецепторов в вознаграждении, поскольку их блокирование в ПЯ снижает подкрепляющий эффект наркотиков.

Кроме этого, в вознаграждении важное значение играют опиатные рецепторы, так же как и D2-рецепторы, ассоциированные с Gi белком. Следует отметить, что эффекты активации κ- и μ-опиоидных рецепторов противоположны. Активация опиоидных рецепторов μ-типа, чувствительных к энкефалинам и эндорфинам,

способствует реакции вознаграждения, поскольку они ингибируют MS-нейроны ПЯ, как и агонисты D2-рецепторов. В то же время селективные агонисты к-опиоидных рецепторов, которые действуют как эндогенный динарфин, вызывают отвращение. Образование динарфина в ПЯ повышается при стрессе и запускается транскрипционным фактором CREB.

Также при хроническом употреблении героина и кокаина наблюдается увеличение к-опиоидных рецепторов и усиление освобождения динарфина. к-рецепторы, связывающиеся с Gi белком, располагаются на нервных терминалях, локализованных на территории ПЯ, и телах нейронов ВПП, поэтому их активация снижает освобождение ДА в ПЯ и, следовательно, вызывает ослабление активации D2-рецепторов MS-нейронов ПЯ. Уменьшение освобождения ДА может приводить к отвращению, депрессивным состояниям и анорексии. Возможно, увеличение активности системы к-рецепторы / динарфин объясняет некоторые симптомы синдрома отмены наркотика. Наоборот, повышение уровня ДА в ПЯ и увеличение активности D2 рецепторов, возможно, лежит в основе шизофрении. При шизофрении увеличивается число D2 рецепторов, повышается их аффинность к ДА, в итоге возникает гиперчувствительность к ДА в ПЯ, которая играет решающую роль в генезе психозов.

Таким образом, вознаграждение связано с уменьшением активации MS-нейронов непрямого пути ПЯ под влиянием дофамина и опиоидных пептидов, исключая динарфин. Причём ингибирование нейронов ПЯ является кратковременным, что, вероятно, связано со скоротечным повышением внеклеточной концентрации ДА. Сам вознаграждающий эффект не проявляется при длительном ингибировании активности ПЯ или при повреждении ПЯ, так как мозгу важно именно кратковременное снижение активности ПЯ

нейронов относительно изолинии. У людей, подверженных кокаиновой зависимости, введение кокаина вызывает ингибирование вентрального стриатума, которое коррелировало с чувством кайфа.

Такая же отрицательная корреляция была выявлена при регистрации BOLD сигналов от нижних областей фронтальной и орбитофронтальной коры, а также от передней части поясной извилины при введении кокаина, в то время как чувство непреодолимой тяги положительно коррелировало с активацией перечисленных областей мозга. Дезактивирующее действие кокаина на прилегающее ядро было подтверждено в исследованиях на приматах, где такое действие объяснялось тем, что на нейронах прилегающего ядра располагается больше D2, ингибирующих образование цАМФ, рецепторов, нежели D1 рецепторов, увеличивающих продукцию цАМФ. Ингибирует деятельность нейронов ПЯ и орексин, выделяющийся нейронами латерального гипоталамуса. Хотя этот пептид в основном имеет возбуждающие эффекты и способствует состоянию бодрствования, на нейроны ПЯ он оказывает тормозное действие. Можно предположить, что таким образом в состоянии бодрствования орексин облегчает «замолкание» клеток ПЯ, способствуя ощущению вознаграждения.

Роль эндоканнабиноидов в функционировании ДА-нейронов. Эндоканнабиноиды (ЭК) – это нетрадиционные липидные нейромодуляторы, синтезируемые «по запросу в постсинаптической области» из мембранных фосфолипидов. Их функция заключается в обеспечении ретроградной сигнализации в синапсах, вовлечённых в синаптическую пластичность. Наиболее изученные представители – анандамид и 2-арахидоноилглицерол (2-АГ).

Освобождённые из постсинапса ЭК действуют на пресинаптические каннабиноидные рецепторы (CB1) и ингибируют освобождение нейромедиатора. Также ЭК могут действовать на

TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid type 1) каналы. ДА-нейроны, как и многие другие, используют ЭК (в основном 2-АГ, а также недавно обнаруженный N-арахидоноилдопамин) для ретроградной передачи сигнала: снижения активности внешних афферентов (прибывающих от коры – глутаматергических, или ГАМК-ергических нейронов РМТг).

В итоге с помощью ЭК ДА нейроны настраивают свой ответ на оптимальный режим, тормозя возбуждающие и ингибиторные афферентные входы. 2-АГ вырабатывается в ответ на деполяризацию (за счёт входа ионов Ca^{2+}) ДА-нейронов и, действуя через СВ1-рецепторы, ассоциирующиеся с Gi белком, кратковременно подавляет освобождение глутамата из афферентов. Этот механизм может ограничивать патологическую активацию нейронов ВПП при ишемически-реперфузионных повреждениях. Адекватный паттерн активности возбуждающих афферентов (короткие по 2 с пачки с частотой 5 Гц) вызывает стимуляцию метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR1) ДА нейронов, в итоге увеличивается цитозольный уровень ионов Ca^{2+} , под влиянием которого запускается продукция 2-АГ. 2-АГ избирательно подавляет активность возбуждающих афферентов, уменьшая вероятность вспышечной или залповой активности ДА-нейронов. Помимо этого, 2-АГ, воздействуя на тормозное пресинаптическое нервное окончание, может вызвать снижение вероятности освобождения ГАМК, способствуя тем самым активации ДА-нейронов. Блокада ЭК-рецепторов (римонабантом) ингибирует фазический ответ ДА-нейронов, направляющих волокна в ПЯ, на никотин, алкоголь, кокаин. Римонабант ингибирует освобождение ДА из нервных окончаний нейронов ВПП на ПЯ, вызванное приёмом никотина. Агонисты ЭК-рецепторов, наоборот, усиливают поведение, направленное на потребление наркотиков. То есть фармакологические исследования предполагают, что активация

ингибиторных СВ1-рецепторов подавляет активность ГАМКергических входов в ВПП. Возможно, с помощью 2-АГ ДА-нейроны могут уходить от ГАМК-ергического торможения, исходящего из РМТг, реагирующего на негативные стимулы, поэтому экзогенные каннабиноиды разрушают реверсивное обучение. Причём возможно, что экзогенные агонисты каннабиноидов вызывают процессы десенситизации ЭК-рецепторов преимущественно в возбуждающих синапсах, в результате чего глутаматергическая передача, стимулирующая ДА-нейроны, усиливается.

Помимо ЭК, в нейронах ВПП, под влиянием N-ацилфосфатидилэтанолламин-гидролизующей фосфалипазы D, вырабатываются схожие соединения – N-ацилэтанолламины, такие как орексический и липолитический олейэтанолламид (oleoylethanolamide) и противовоспалительный пальмитоилэтанолламин (palmitoylethanolamide). Эти соединения являются лигандами для PPA-рецепторов (peroxisome proliferator-activated рецепторов) и используют те же пути метаболизма, что и ЭК. Под влиянием ацилэтанолламинов снижается спонтанная активность ДА-нейронов и число активных в покое нейронов, также они блокируют вызванную никотином активацию ВПП за счёт запуска процессов тирозинового фосфорилирования $\beta 2$ -нАХР. Возможно, продукция этих производных липидов запускается активацией холинергических афферентов в ВПП. Следует упомянуть, что активация $\beta 2$ -нАХР является ключевым событием в переводе ДА-нейронов ВПП из «базального» в «возбуждённое» состояние.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ГЛАВНУЮ РОЛЬ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ МЕЗОЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ИГРАЮТ

- 1) холинергические нейроны
- 2) дофаминергические нейроны
- 3) ГАМКергические нейроны
- 4) глутаматергические нейроны
- 5) адренергические нейроны

2. СИСТЕМА ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ НАЧИНАЕТСЯ ОТ НЕЙРОНОВ

- 1) мозжечка
- 2) продолговатого мозга
- 3) вентрального покрышечного пространства (ВПП)
- 4) базальных ядер
- 5) спинного мозга

3. ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ СРЕДНЕГО МОЗГА СОСРЕДОТОЧЕНЫ, В ОСНОВНОМ, В

- 1) верхних буграх четверохолмия
- 2) чёрной субстанции
- 3) красном ядре
- 4) вентральном покрышечном пространстве
- 5) нижних буграх четверохолмия

4. САМОЕ БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО НЕДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ВПП СОСТАВЛЯЮТ

- 1) норадренергические
- 2) глутаматергические

- 3) серотонинергические
- 4) холинергические
- 5) ГАМК-ергические

5. НЕЙРОНЫ ЧЁРНОЙ СУБСТАНЦИИ И ВПП СВЯЗАНЫ С ПОДКОРКОВЫМИ ЯДРАМИ ЧЕРЕЗ

- 1) мезолимбический путь
- 2) нигростриатный путь
- 3) мезокортикальный путь
- 4) бульбарный
- 5) корковый

6. СВЯЗЬ НЕЙРОНОВ ЧЁРНОЙ СУБСТАНЦИИ И ВПП С КОРОЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ

- 1) бульбарный путь
- 2) нигростриатный путь
- 3) мезокортикальный путь
- 4) лимбический
- 5) добавочный

7. СВЯЗЬ НЕЙРОНОВ ЧЁРНОЙ СУБСТАНЦИИ И ВПП С ХВОСТАТЫМ ЯДРОМ И СКОРЛУПОЙ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ

- 1) мезолимбический путь
- 2) кортикальный
- 3) мезокортикальный путь
- 4) нигростриатный путь
- 5) бульбарный

8. АКТИВАЦИЯ НЕЙРОНОВ ВПП ГРЕЛИНОМ СВЯЗАНА С

- 1) увеличением числа глутаматергических синапсов

2) снижением числа возбуждающих синапсов на ДА-нейронах

3) увеличением числа тормозных синапсов на ДА-нейронах

4) снижением числа тормозных глициновых рецепторов

5) увеличением числа возбуждающих синапсов на ДА-нейронах

9. В ЕСТЕСТВЕННЫХ УСЛОВИЯХ ГРЕЛИН ВЫРАБАТЫВАЕТСЯ

1) нейронами чёрной субстанции

2) клетками желудка

3) подкорковыми ядрами

4) нейронами гипоталамуса

5) нейронами коры головного мозга

10. ПРИ ОТВРАЩЕНИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ОЖИДАЕМОЙ НАГРАДЫ ПЕРВЫМИ АКТИВИРУЮТСЯ НЕЙРОНЫ

1) префронтальной коры

2) спинного мозга

3) латеральной хабенулы

4) мозжечка

5) таламуса

11. НЕЙРОНЫ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ХАБЕНУЛЫ, КОГДА ОЖИДАЕМАЯ НАГРАДА НЕ БЫЛА ПОЛУЧЕНА, ПОСЫЛАЮТ ВОЗБУЖДАЮЩИЕ СИГНАЛЫ

1) кору головного мозга и таламус

2) префронтальную и орбитофронтальную кору

3) ростромедиальное тегментальное ядро (РМТг)

- 4) таламус и мозжечок
- 5) вентральное покрышечное пространство (ВПП)

12. ПРИ СТРЕССЕ И ПРИМЕНЕНИИ ПСИХО-СТимуляторов нейроны РМТГ

- 1) активируются
- 2) ингибируются
- 3) не изменяют своей активности
- 4) генерируют тета ритм
- 5) часть активируется, часть ингибируется

13. ИМПУЛЬСЫ ОТ НЕЙРОНОВ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ХАБЕНУЛЫ АКТИВИРУЮТ

- 1) сенсорные нейроны ВПП и РМТГ
- 2) тормозные интернейроны ВПП и РМТГ
- 3) моторные нейроны ВПП и РМТГ
- 4) возбуждающие мотонейроны ВПП и РМТГ
- 5) возбуждающие интернейроны ВПП и РМТГ

14. ПРИ АКТИВАЦИИ ТОРМОЗНЫХ НЕЙРОНОВ ВПП И РМТГ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ ВПП

- 1) ингибируются
- 2) активируются
- 3) не изменяют активности
- 4) подвергаются апоптозу
- 5) начинают генерировать тета-ритм

15. ИНГИБИРОВАНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ВПП ПРИВОДИТ К ФОРМИРОВАНИЮ ЧУВСТВА

- 1) удовольствия от получаемых стимулов
- 2) отвращения к получаемым стимулам
- 3) привыкания к сенсорным стимулам

- 4) неудовольствия от отсутствия награды
- 5) и удовольствия и отвращения

16. НА SOME ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ КЛЕТОК РМТГ И НА ИХ НЕРВНЫХ ОКОНЧАНИЯХ, ИННЕРВИРУЮЩИХ ВПП, ОБНАРУЖЕНЫ РЕЦЕПТОРЫ

- 1) каннабиноидные
- 2) чувствительные к никотину
- 3) опиоидные
- 4) чувствительные к алкоголю
- 5) ацетилхолинергические

17. АКТИВАЦИИ КАННАБИНОИДНЫХ И ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) ингибирование ДА-рецепторов
- 2) не влияет на ДА-нейроны
- 3) активацию нейронов РМТг
- 4) торможение нейронов РМТг
- 5) растормаживание ДА-нейронов

18. САМОЙ ВАЖНОЙ ЧАСТЬЮ ВЕНТРАЛЬНОГО СТРИАТУМА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) прилежащее ядро
- 2) добавочное ядро
- 3) красное ядро
- 4) базальные ядра
- 5) чёрная субстанция

19. ОСНОВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОНОВ ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА (ПЯ)

- 1) участие в кратковременной памяти
- 2) иннервация ВПП и чёрной субстанции

3) переключение информации из лимбической системы в кору

4) получение дофаминергических входов от ВПП

5) обеспечение перевода эмоций в конкретное действие

20. СКОРЛУПА ПЯ СЛУЖИТ СВЯЗУЮЩИМ ЗВЕНОМ МЕЖДУ

1) зрительной и слуховой корой

2) структурами, входящими в лимбическую систему

3) моторной и сенсорной областями коры

4) лимбическими и моторными нейрональными сетями

5) между спинным мозгом и корой головного мозга

21. ОСНОВНОЙ ТИП КЛЕТОК В ПЯ – ЭТО

1) MS (средние шипиковые – medium spiny) нейроны

2) интернейроны

3) нейроны фон Экгомо

4) мотонейроны

5) сенсорные нейроны

22. MS НЕЙРОНЫ ПРЯМОГО ПУТИ СИНТЕЗИРУЮТ РЕЦЕПТОРЫ

1) каннабиноидные и опиоидные

2) дофаминовые рецепторы типа D1

3) глутаматные и аспартатные

4) холинергические и глутаматные

5) серотониновые и эндорфинные

23. НЕЙРОНЫ ПРЯМОГО ПУТИ СИНТЕЗИРУЮТ

1) аминокислоту глицин

- 2) опиоидный пептид энкефалин
- 3) опиоидный пептид динарфин
- 4) аминокислоту глутамат
- 5) каннабиноидные пептиды

24. MS НЕЙРОНЫ НЕПРЯМОГО ПУТИ СИНТЕЗИРУЮТ

- 1) глициновые рецепторы и серотонин
- 2) адренорецепторы типа альфа и орексин
- 3) холинорецепторы никотинового типа и грелин
- 4) серотониновые рецепторы и окситоцин
- 5) дофаминовые рецепторы типа D2 и энкефалин

25. АКТИВАЦИЯ MS НЕЙРОНОВ ПРЯМОГО ПУТИ

- 1) ингибирует нейроны таламуса и коры
- 2) активизирует нейроны гипоталамуса
- 3) активизирует нейроны таламуса и коры
- 4) ингибируются клетки Реншоу
- 5) облегчается захват вознаграждения

26. АКТИВАЦИЯ НЕЙРОНОВ НЕПРЯМОГО ПУТИ

- 1) не влияет на нейроны таламуса и коры головного мозга
- 2) тормозит нейроны таламуса и коры головного мозга
- 3) ингибирует выполнение планов, которые не могут привести к получению вознаграждения
- 4) тормозит действия, способствующие избеганию наказания
- 5) активизирует планы, которые не приводят к получению вознаграждения

27. КЛЮЧЕВОЕ СОБЫТИЕ, ПРИВОДЯЩЕЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ЧУВСТВА УДОВОЛЬСТВИЯ – ЭТО

- 1) растормаживание активности нейронов бледного шара при ингибировании MS нейронов ПЯ
- 2) торможение активности нейронов бледного шара при ингибировании MS нейронов ПЯ
- 3) ингибирование всех отделов лимбической системы
- 4) ингибирование нейронов поясной коры и островка
- 5) растормаживание активности нейронов ПЯ и активация MS нейронов ПЯ

28. В ВОЗНИКНОВЕНИИ СОСТОЯНИЯ АФФЕКТА НЕПОСРЕДСТВЕННО УЧАСТВУЮТ

- 1) средний мозг и мозжечок
- 2) подкорковые ядра и кора
- 3) амигдала и голубое пятно
- 4) таламус и скорлупа ПЯ
- 5) моторная зона коры головного мозга

29. ВОЛНООБРАЗНАЯ ФОНОВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ПЯ ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ ПОСТУПАЮЩИМ ИЗ ВСУБ (ВЕНТРАЛЬНОГО СУБИКУЛУМА ГИППОКАМПА)

- 1) глицином
- 2) аспартатом
- 3) гамма-аминомасляной кислотой
- 4) глутаматом
- 5) норадреналином

30. СТИМУЛЯЦИЯ D1 РЕЦЕПТОРОВ ЗАПУСКАЕТ В ПЯ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

- 1) глициновых рецепторов

- 2) дофаминовых и серотониновых рецепторов
- 3) адрено- и холинорецепторов
- 4) D₂ рецепторов
- 5) AMPA и NMDA глутаматных рецепторов

31. ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ AMPA и NMDA РЕЦЕПТОРОВ
НА НЕЙРОНАХ ПЯ ОБЫЧНО ВЫЗЫВАЕТ

- 1) их десенситизацию
- 2) снижение их чувствительности
- 3) увеличение их количества
- 4) снижение их количества
- 5) увеличение их чувствительности

32. УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ГЛУТАМАТНЫХ
РЕЦЕПТОРОВ ПРИВОДИТ К

- 1) угнетению активности ДА-нейронов
- 2) «взрыву» активности ДА-нейронов
- 3) слабому увеличению активности ДА-нейронов
- 4) ингибированию ДА-нейронов
- 5) отсутствию активности ДА-нейронов

33. ЧУВСТВО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ В МОМЕНТ ПОЛУЧЕНИЯ
ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ ОБУСЛОВЛЕНО

- 1) угнетением активности ДА-нейронов
- 2) слабым повышением активности ДА-нейронов
- 3) «взрывом» активности ДА-нейронов
- 4) «молчанием» ДА-нейронов
- 5) гиперполяризацией мембраны ДА-нейронов

34. ВЫСОКОЧАСТОТНАЯ АКТИВНОСТЬ ВСУБ ВЫЗЫВАЕТ В СИНАПСАХ ВСУБ-ПЯ ПУТИ

- 1) кратковременную синаптическую потенцию (STP)
- 2) окклюзию – «закупорку» нервных центров
- 3) снижение амплитуды постсинаптических ответов
- 4) долговременную синаптическую потенцию (LTP)
- 5) снижение чувствительности ДА-рецепторов

35. ДОЛГОВРЕМЕННАЯ СИНАПТИЧЕСКАЯ ПОТЕНЦИАЦИЯ (LTP) ЗАВИСИТ ОТ АКТИВАЦИИ

- 1) ацетилхолиновых рецепторов
- 2) D2 дофаминергических рецепторов
- 3) ГАМК-ергических рецепторов
- 4) глициновых рецепторов
- 5) D1 дофаминергических рецепторов

36. ГЛЮТАМАТЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ МИНДАЛИНЫ АКТИВИРУЮТ НЕЙРОНЫ ПЯ ЧЕРЕЗ

- 1) D1 дофаминергические рецепторы
- 2) D2 дофаминергические рецепторы
- 3) ГАМК-ергические рецепторы
- 4) ацетилхолиновые рецепторы
- 5) адренергические рецепторы

37. ГЛАВНЫЕ ЗОНЫ КОРЫ, НАПРЯМУЮ СВЯЗАННЫЕ С ОЦЕНКОЙ ВЕЛИЧИНЫ ОЖИДАЕМОЙ НАГРАДЫ И РАЗВИТИЕМ ПРИВЫЧКИ, – ЭТО

- 1) ПФК, включая мПФК
- 2) передняя поясная кора

- 3) голубое пятно и ядра шва
- 4) орбитофронтальная кора
- 5) подкорковые центры лимбической системы

38. РАЗВИТИЕ РЕАКЦИЙ ОТВРАЩЕНИЯ (АВЕРСИИ) СВЯЗАНЫ В ОСНОВНОМ С

- 1) торможением нейронов прямого и непрямого путей ПЯ
- 2) торможением нейронов непрямого пути ПЯ
- 3) возбуждением нейронов непрямого пути ПЯ
- 4) возбуждением нейронов прямого и непрямого пути ПЯ
- 5) торможением нейронов прямого пути

39. ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ НЕПРЯМОГО ПУТИ ПОТОК ИОНОВ Ca^{2+} В ЦИТОЗОЛЬ

- 1) снижается через Ca^{2+} белок-переносчик
- 2) увеличивается через потенциал зависимые L-каналы
- 3) не изменяется
- 4) увеличивается через хемозависимые каналы
- 5) уменьшается через Ca^{2+} помпу

40. УВЕЛИЧЕНИЕ ЦИТОЗОЛЬНОГО Ca^{2+} ПРИВОДИТ К

- 1) активации Ca^{2+} насоса в мембране СПР и синтеза грелина
- 2) ингибированию Ca^{2+} насоса в мембране СПР и синтеза грелина
- 3) активации транскрипционного фактора CREB и синтеза динорфина
- 4) ингибированию фактора CREB и синтеза грелина

5) активации Na^+ и Cl^- каналов и синтеза грелина

41. ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ КОКАИНА ПРОИСХОДИТ
УВЕЛИЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЛЮТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В
СКОРЛУПЕ ПЯ ПОДТИПА

- 1) AMPA
- 2) D_1
- 3) NMDA
- 4) D_2
- 5) Glu-5

42. РАЗВИТИЕ РЕАКЦИИ ОТВРАЩЕНИЯ ОПОСРЕДУЕТСЯ
АКТИВАЦИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ, СОСТОЯЩИХ ИЗ СУБЪЕДИНИЦ

- 1) GluR1
- 2) GluR2
- 3) Glu R3
- 4) Glu R4
- 5) Glu R5

43. ЧУВСТВО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ
НАРКОТИКА ОПОСРЕДУЕТСЯ АКТИВАЦИЕЙ РЕЦЕПТОРОВ,
СОСТОЯЩИХ ИЗ СУБЪЕДИНИЦ

- 1) GluR1
- 2) GluR2
- 3) Glu R3
- 4) Glu R4
- 5) Glu R5

44. ГЛАВНЫМИ СТРУКТУРАМИ МОЗГА,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИМИ РЕАКЦИЮ ОТВРАЩЕНИЯ К БОЛИ,
ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) гипоталамус и таламус

- 2) продолговатый мозг и хабенула
- 3) средний мозг и кора головного мозга
- 4) лимбическая система красное ядро
- 5) передняя поясная кора (ППК) и миндалина

45. СТИМУЛЯЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НОЦИЦЕПТОРОВ УВЕЛИЧИВАЕТ ЭКСПРЕССИЮ В ППК

- 1) транскрипционного фактора CREB
- 2) транскрипционного фактора c-fos
- 3) никотиновых и мускариновых холинорецепторов
- 4) пуриновых рецепторов
- 5) адренорецепторов

46. АМРА РЕЦЕПТОРЫ, НЕ ПРОПУСКАЮЩИЕ ИОНЫ Ca^{2+} , СОСТОЯТ ИЗ СУБЪЕДИНИЦ

- 1) GluR1
- 2) GluR2
- 3) Glu R3
- 4) Glu R4
- 5) Glu R5

47. ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ НАРКОТИКАМИ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) увеличение концентрации глутамата в синапсах
ПЯ
- 2) снижение концентрации ацетилхолина в синапсах
ПЯ
- 3) резкое снижение концентрации дофамина в
синапсах ПЯ
- 4) снижение концентрации адреналина в синапсах
ПЯ

5) резкое увеличение внеклеточной концентрации дофамина в синапсах ПЯ

48. АМФЕТАМИНЫ УВЕЛИЧИВАЮТ КОНЦЕНТРАЦИЮ ДА В СИНАПТИЧЕСКОЙ ЩЕЛИ ЗА СЧЁТ:

- 1) увеличения интенсивности освобождения ДА
- 2) блокады обратного захвата ДА с помощью ДА транспортёра (ДАТ)
- 3) работы ДАТ в обратном направлении – из синаптической щели в пресинапс
- 4) ингибирования кальциевой помпы
- 5) активирования L-типа Ca^{2+} каналов в СПР

49. КОКАИН ВЫЗЫВАЕТ НАКОПЛЕНИЕ ДА В СИНАПСАХ ПЯ ЗА СЧЁТ:

- 1) увеличения интенсивности освобождения ДА
- 2) ингибирования кальциевой помпы
- 3) работы ДАТ в обратном направлении – из синаптической щели в пресинапс
- 4) блокады обратного захвата ДА с помощью ДА транспортёра (ДАТ)
- 5) активирования L-типа Ca^{2+} каналов в СПР

50. ХРОНИЧЕСКОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ КОКАИНА ВЫЗЫВАЕТ

- 1) увеличение экспрессии молекул ДАТ
- 2) снижение концентрации ДА за счёт увеличения числа молекул ДАТ
- 3) блокады обратного захвата ДА с помощью ДАТ
- 4) работы ДАТ в обратном направлении – из синаптической щели в пресинапс
- 5) уменьшение внеклеточной концентрации ДА

Эталоны ответов

1. 2	2. 3	3. 2 и 4	4. 5	5. 1	6. 3	7. 4	8. 5	9. 2 и 4	10. 3
11. 3 и 5	12. 1	13. 2	14. 2	15. 2 и 4	16. 1 и 3	17. 4 и 5	18. 1	19. 3 и 5	20. 4
21. 1	22. 2	23. 3	24. 5	25. 3 и 5	26. 2, 3, 4	27. 1	28. 3	29. 4	30. 5
31. 3 и 5	32. 2	33. 3	34. 4	35. 5	36. 2	37. 1, 2, 4	38. 3 и 5	39. 2	40. 3
41. 1	42. 1	43. 2	44. 5	45. 2	46. 2	47. 5	48. 3	49. 4	50. 1 и 5

РАЗДЕЛ III. ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФОРМИРОВАНИИ НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ

ГЛАВА 1 НЕЙРОНАЛЬНЫЕ СЕТИ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ ПРИСТРАСТИЯ

Пристрастие к наркотикам – это хроническое заболевание, которое характеризуется побуждением к поиску и потреблению наркотика, потерей контроля над ограничением потребления, появление негативного эмоционального состояния (чувство дискомфорта, раздражительность, тревожность) при отсутствии наркотика. Что касается алкоголя и никотина – в США 18% взрослого населения и 24% населения старше 12 лет могут быть причислены к группе зависимых от этих наркотиков.

Основная причина, по которой люди начинают злоупотреблять каким-либо препаратом, – это активация системы вознаграждения.

Однако большинство людей не достигают уровня бесконтрольного использования таких препаратов, и только 10-20% становятся зависимыми. К усугубляющим факторам и риску достичь физической зависимости относятся: генетическая предрасположенность (50% риск), период полового созревания, факторы окружающей среды – стресс, неограниченный доступ к препарату, химические особенности самого препарата (например, к метамфетамину привыкание развивается быстрее, чем к марихуане).

Оказалось, что на выраженность привыкания влияет скорость проникновения лекарства в структуры головного мозга. Было показано, что концентрация никотина после внутривенного введения достигает своего пика за 2-3 минуты, кокаина – за 4–6 минут, и метамфетамина – за 10–15 минут. Кроме того, достижение пика зависело от способа употребления – перорально, курением или инъекцией. Например, когда кокаин проникает в мозг очень быстро, после курения или внутривенной инъекции, он вызывает более интенсивный кайф, чем когда его нюхали, причём даже в том случае, если участнику давали такую дозу, которая вызывала одинаковую по интенсивности блокаду транспортёра дофамина.

Первоначально роль ДА в активации системы вознаграждения сводилась к активации дофаминергического мезолимбического пути, а именно вентрального тегментального пространства (ВТП) среднего мозга, связанного с прилегающим ядром. Позднее была выявлена роль ещё двух путей – мезостриатного (проекция от чёрной субстанции к дорзальному стриатуму) и мезокортикального (проекция от ВТП к фронтальной коре). Общепринято, что эффекты препаратов на систему вознаграждения связаны с их способностью аккумулировать дофамин в межнейрональных синапсах прилегающего ядра. Потенция веществ, как и механизм увеличения концентрации дофамина, для разных классов веществ различны.

Интересно, что чувство удовольствия, вызываемое дофамином, не равнозначно обычному чувству наслаждения, которое опосредуется главным образом опиоидами и каннабиноидами. Скорее всего, ДА кодирует чувство предвкушения удовольствия, т.е. обуславливает отпечаток или след от предыдущего раздражения, который закрепляет полученный эффект и облегчает запоминание полученного вознаграждения, так называемый эффект кондиционирования, посредством модулирования активности как субкортикальных (в основном, прилегающего ядра), так и кортикальных структур мозга.

Клинические исследования показали, что развитие привыкания связано не только с активацией системы вознаграждения, но и со структурами, отвечающими за память (кондиционирование привыкания), мотивацию (энергия, драйв или внутренний импульс), за командную, управляющую функцию (ингибиторный контроль, принятие решений), настроение (реактивность на стресс, гедонический статус, насколько вы нуждаетесь в импульсах, вызывающих удовольствие, за тревожность).

Сенситизация – это увеличение чувствительности к какому-либо стимулу после повторного его предъявления. Сенситизация проявляется и при злоупотреблении наркотиков (кокаин, амфетамин, морфин, этанол, никотин, ТГК или дельта-9-тетрагидроканнабинол – действующее вещество марихуаны). Причём этот феномен имеет длительный характер и может развиваться в течение года. Существует также и перекрёстная сенситизация, когда применение одного наркотика усиливает эффекты другого. Так, в опытах на животных было обнаружено, что морфин действует сильнее на тех животных, которым давали ТГК или амфетамины, а при употреблении алкоголя наблюдается сенситизация к кокаину. Сенситизацию можно поделить на две фазы: инициацию, связанную с действием наркотика на

нейроны ВПП, и экспрессию, опосредуемую действием наркотика на нейроны прилежащего ядра.

Кроме этого, инициация сенситизации связана также с медиальной префронтальной корой (мПФК). При этом нейроны ВПП, прилежащее ядро и мПФК объединяются в мезокортиколимбическую систему. К другим областям, участвующим в развитии сенситизации, относят вентральный бледный шар, гиппокамп, амигдалу, латеродорсальный тегментум и паравентрикулярное ядро (ПВЯ) таламуса. Нейрональные сети, опосредующие повторение поведения, направленного на поиск наркотика, очень напоминают таковые, описанные для сенситизации.

Главная нейрональная ось сенситизации включает: дофаминергические проекции из ВПП в прилежащее ядро и глутаматергические проекции из мПФК в прилежащее ядро. При этом мПФК активируют ацетилхолинергические нейроны латеродорсального тегментума (ЛДТ), которые посылают аксоны в ВПП. ВПП, в свою очередь, имеет не прямые связи с прилежащим ядром и мПФК через базолатеральную область миндалины и ПВЯ таламуса. Кроме того, гиппокамп может напрямую возбуждать нейроны ВПП. Таким образом, мПФК может воздействовать на нейроны прилежащего ядра как напрямую, так и через ЛДТ и ВПП. При этом ВПП нейроны влияют на прилежащее ядро также двумя путями – непосредственно и через миндалину и ПВЯ.

ГЛАВА 2

НЕЙРОБИОЛОГИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Примерно 1/3 всей популяции людей курит табак. В развитых странах курение является одной из основных причин преждевременной смерти, и половина из постоянно курящих на

протяжении длительного времени умирают от заболеваний, связанных с курением. Основным действующим компонент табака – это никотин. Он адсорбируется из табачного дыма на мембранах клеток лёгких, и его незаряженная форма проникает через мембрану. Хотя при выкуривании сигареты уровень никотина в крови увеличивается значительно, достигая пика, например, с 5 до 30 нг/мл, колебания концентрации никотина в мозге значительно меньшие. Время полураспада молекулы никотина в крови составляет 2 ч и более, а при выкуривании нескольких сигарет в день его фоновая концентрация в крови повышается и происходит накопление в мозге и других тканях. Главными связывающими сайтами никотина являются нейрональные никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (нАХР).

Они представляют собой гетеропентамеры из комбинации $\alpha 2$ -6 и $\beta 2$ -4 субъединиц или гомопентамеры из $\alpha 7$ -10 субъединиц, которые активируются как эндогенным ацетилхолином, так и экзогенным никотином (рис. 6). В отличие от мышечных и ганглионарных АХР, опосредующих быструю синаптическую передачу, нейрональные рецепторы играют, зачастую, только модуляторную роль и расположены на значительном удалении от сайтов освобождения медиатора. Хотя никотин проникает в мозг быстро (примерно через 10 с после ингаляции), оккупация их нАХР развивается медленно (в течение десятков минут), а высокоаффинные нАХР могут пребывать в связанном с никотином состоянии несколько часов. Десенситизация нАХР становится существенной, если низкий уровень никотина сохраняется в мозге от десятков минут до нескольких часов. При частом курении, вследствие десенситизации, развивается быстрая толерантность к никотину и появляется потребность в увеличении дозы. Ночное воздержание от табака значительно, но необязательно полностью восстанавливает чувствительность нАХР.

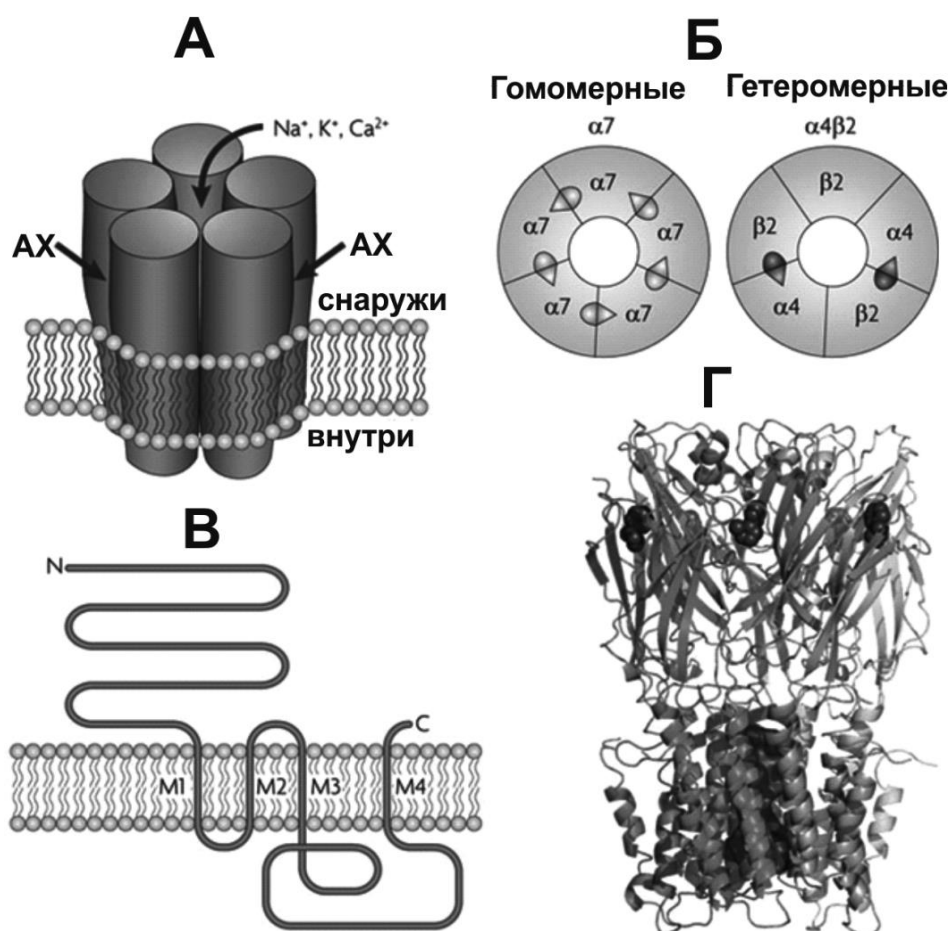
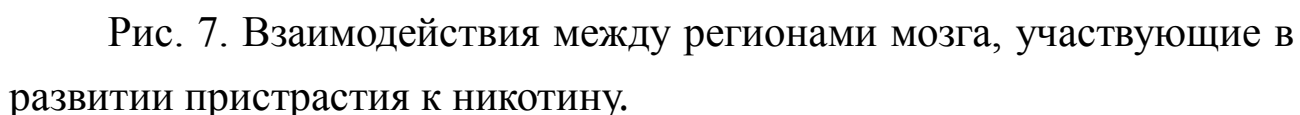


Рис. 6. Структура никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

А – никотиновый ацетилхолиновый рецептор (нАхР) – трансмембранный олигомерный белок, состоящий из 5 субъединиц; Б – два главных типа мозговых нАхР – гомопентамер из $\alpha 7$ субъединиц, характеризующийся быстрой активацией, низкой аффинностью и высокой Са-проницаемостью, и $\alpha 4\beta 2$ нАхР гетероолигомер (с высокой аффинностью, медленной десенситизацией). Количество сайтов связывания ацетилхолина зависит от композиции рецептора: от 2-х в мышечных нАхР или мозговых $\alpha 4\beta 2$ нАхР, до 5 в $\alpha 7$ гомопентамерах. В – каждая субъединица включает большой N-концевой внеклеточный домен с иммуноглобулиноподобной бета-«сэндвич» конфигурацией, трансмембранный домен и варибельный цитоплазматический домен. Г – модель строения $\alpha 7$ гомопентамерного нАхР, показывающая молекулы никотина в сайтах связывания. Всего с этим рецептором одновременно взаимодействует 5 молекул никотина.

В процесс пристрастия к курению вовлечена мезокортиколимбическая система, которая в норме важна для подкрепления успешного варианта поведения. Никотин воздействует на дофаминергические нейроны вентрального покрышечного пространства (ВПП), деполяризуя их и усиливая освобождение дофамина на префронтальную кору (управление, рабочая память), гиппокамп (обучение и декларативная память), амигдалу (эмоциональная память), септальные ядра (модулирование внимания и памяти), стриатум (формирование привычек и закрепление рефлексов), обонятельные луковицы (восприятие запахов), и прилежащее ядро (пристрастие).

Многие мозговые пространства содержат варианты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR), сопряжённых с формированием пристрастия к никотину (рис. 7). Во-первых, много nAChR на some дофаминергических нейронах, расположенных в вентральном покрышечном пространстве (ВПП). Этот регион участвует в формировании подкрепления удовольствия при употреблении никотина. Нейроны ВПП посылают проекции к префронтальной коре и лимбическим областям, в частности, гиппокампу, прилежащему ядру, стриатуму. Нейроны ВВП получают холинергическую иннервацию от педункулопонтинного и латеродорсального тегмента (ППТ и ЛДТ). Во-вторых, появление негативного эмоционального состояния и абстинентного синдрома при прекращении курения мобилизуют другие нейрональные структуры, включающие расширенную амигдалу, мозговые системы стресса, гипоталамус, гиппокамп, компактную часть чёрной субстанции и/или систему хабенула-интерпедункулярное ядро (ИПЯ). В-третьих, смена потребления никотина, контролируемого волей, на потребление компульсивное может отражать перемещение



На дофаминергических нейронах среднего мозга оканчиваются аксоны ацетилхолинергических нейронов педункулопонтинного (ППТ) и латеродорсального тегмента (ЛДТ), в котором также

рассеяны ГАМК- и глутаматергические клетки. Активация глутамат и ацетилхолинергических нейронов ППТ/ЛДТ усиливает активность ДА нейронов, посылающих проекции в прилежащее ядро. Ингибирование освобождения дофамина на прилежащее ядро значительно снижает пристрастие к никотину, поскольку снижается подкрепляющий эффект никотина. Прилежащее ядро обеспечивает мотивационно-двигательный интерфейс.

ДА-нейроны экспрессируют разные подтипы нАХР ($\alpha 3$ -7, $\beta 2$ -4), особенно много рецепторов, содержащих $\beta 2$ -субъединицу, обычно в комбинации с $\alpha 4$ или $\alpha 6$ (рис. 8). Воздействуя на эти рецепторы никотин деполяризует ДА-нейроны, в результате они генерируют залпы потенциалов действия. Причём если $\alpha 4\beta 2$ нАХР десенситизируются в течение секунд, то $\alpha 6\alpha 4\beta 2$ нАХР остаются постоянно активными в пределах минуты после воздействия никотина.

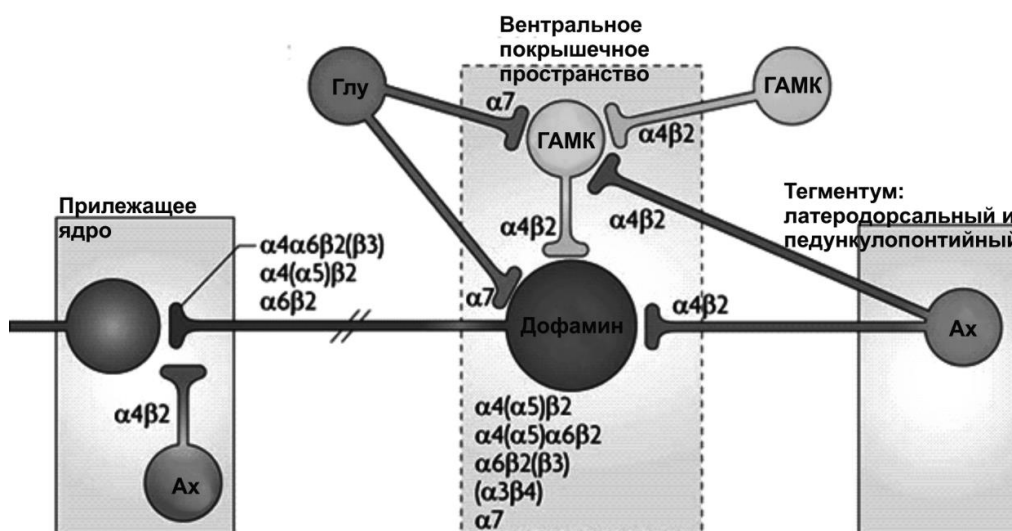


Рис. 8. Типы ацетилхолиновых рецепторов, контролирующих афферентные и эфферентные связи нейронов вентрального покрышечного пространства.

Дофаминергические (ДА) нейроны вентрального покрышечного пространства получают два главных типа возбуждающих входов:

холинергический (Ах) от нейронов тегмента и глутаматергический из различных источников, включая префронтальную кору и педункулопонтный тегмент. ДА-нейроны тормозятся ГАМКергическими нейронами и посылают аксоны в прилежащее ядро, где ДА-ергические терминалы находятся под контролем холинергического входа от интернейронов. На рисунке 8 приведены данные, какие рецепторы с каким субъединичным составом вовлечены в вознаграждающий эффект никотина.

ДА-нейроны обычно характеризуются низкочастотной тонической активностью (4 Гц), в которую вплетаются короткие (несколько миллисекунд) эпизоды высокочастотной фазической активности (вспышки 20-80 Гц), которые вызываются неожиданным подкреплением или знаком, который может рассматриваться как награда. Высокочастотная активность зависит от активности нейронов ППТ/ЛДТ, а её нарушение уменьшает способность к обучению, связанному с вознаграждением и нарушает обработку информации в системе вознаграждения. На фоне никотина (зависит от $\beta 2$ нАХР) усиливается залповая активность ДА нейронов: увеличивается число и протяжённость вспышек активности, в результате существенно увеличивается концентрация ДА в прилежащем ядре. У мышей нейроны ВПП, которые не экспрессируют $\beta 2$ -субъединицу нАХР, никотин не вызывает вспышек потенциалов действия в ДА-нейронах, поэтому и не развивается пристрастие. Стоит отметить, что никотин особенно значительно стимулирует активность нейронов задней части ВПП, посылающей проекции к ПЯ. Этот эффект развивается постепенно и достигает плато в течение 20 мин, при этом наблюдается синхронизация активности многих ДА нейронов. Увеличение освобождения ДА из пресинаптических нервных окончаний на ПЯ может продолжаться в течение 1-2 часов после воздействия никотина.

Эффект никотина зависит от дозы и при повышении его концентрации наблюдается реакция отвращения (аверсии), что может определяться вовлечением в его эффекты других типов рецепторов. Курильщики дозируют потребление никотина, избегая реакции аверсии. Как и упущение награды, передозировка никотина вызывает ингибирование вспышечной активности нейронов ВПП.

ДА-нейроны ВПП получают локальные ингибиторные входы от ГАМК интернейронов, которые экспрессируют в основном $\alpha 4\beta 2$, меньше $\alpha 7$ и $\alpha 6\beta 2$ нАХР. Активация этих ГАМК нейронов задействована в аверсии и разрушении поведения, основанного на вознаграждении. Стимуляция никотином $\beta 2$ нАХР ГАМКергических нейронов может играть важную роль в ингибировании активности ДА-нейронов и формировании аверсии. Однако под воздействием никотина может происходить быстрая десенситизация $\beta 2$ -нАХР на ГАМКергических нейронах. Возбуждающий глутаматный вход из коры в ВПП также экспрессирует $\alpha 7$ рецепторы. Поэтому активация $\alpha 7$ АХР может усиливать освобождение как ГАМК, так и глутамата из пресинаптических нервных окончаний, оканчивающихся на нейронах ВПП. В целом активация $\alpha 7$ нАХР несколько усиливает фазную активность ДА нейронов. Интересно, что антагонисты $\alpha 7$ -нАХР, инъецированные в ПЯ или ППК, увеличивают мотивацию к употреблению никотина, тогда как селективные 7α -агонисты снижают мотивацию. То есть активация никотином $\alpha 7$ типа нАХР, с одной стороны, усиливает подкрепляющий эффект никотина, а с другой – снижает мотивацию к дальнейшему потреблению. Пресинаптические нАХР выявлены и на терминалях ДА-нейронов в ПЯ ($\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$) и дорсальном стриатуме ($\alpha 4\alpha 5\beta 2\beta$). В норме эти рецепторы реагируют на ацетилхолин, освобождающийся из интернейронов стриатума. нАХР обнаружены также и на глутамат-, ГАМК-, и дофаминергических терминалях в ПФК.

Длительное воздействие никотина индуцирует процессы адаптации. Изменение субъединичного состава nAХР начинается через несколько дней и становится значимым спустя недели. Никотин, в отличие от ацетилхолина, не разрушается ферментом ацетилхолинэстеразой (АХЭ), поэтому никотин воздействует на nAХР довольно продолжительное время, что сначала приводит к снижению их чувствительности (десенситизации). Однако затем, в ответ на длительную десенситизацию, происходит постепенное увеличение числа nAХР, чтобы скомпенсировать снижение чувствительности каждого рецептора. Такое увеличение популяции nAХР связано со снижением эндоцитоза рецепторов и усилением процесса «сборки» рецепторов в ЭПР под влиянием никотина. В целом, один из главных видов нейроадаптации, вызванной никотином, заключается в увеличении специфических подтипов nAХР. Это во многом и обуславливает аддиктивные свойства никотина.

Хроническое применение никотина изменяет глутаматергическую и дофаминергическую передачу. Так, было показано, что вызванная никотином синаптическая пластичность связана с увеличением ионных токов через AMPA глутаматные рецепторы, в том числе в ДА-нейронах. Кроме того, под влиянием никотина увеличивается аффинность D2-рецепторов к ДА в прилежащем ядре (гиперчувствительность к ДА). Проникая в цитоплазму, никотин ведёт к частичному ингибированию расщепления белков в протеосомах, что впоследствии влияет на белковый обмен (например, продукцию каркасных синаптических протеинов: PSD95 и Shank) и структуру синапса. Никотин также изменяет синтез и освобождение опиоидных пептидов.

Полиморфизм в группе генов, кодирующих $\alpha 3$ - $\alpha 5$ - $\beta 4$ субъединицы nAХР рецепторов, связан со степенью зависимости от табака и реакцией на отмену. Наибольшее количество $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 4$

субъединиц экспрессируется в медиальной хабенуле (МХ) и в её главной мишени – интерпедункулярном ядре (ИПЯ), а также в эпифизе. При этом МХ является одним из главных связывающих никотин сайтов мозга. Примерно 90-100% нейронов МХ экспрессируют $\alpha 3$ -5, $\beta 2$, $\beta 4$ субъединицы nAChR и отвечают на никотин генерацией деполяризующих токов. Полиморфизм по одному нуклеотиду в гене $\alpha 5$ (CHRNA5) субъединицы (rs16969968), часто встречаемый в европейской популяции, увеличивает риск потребления табака на 30% у индивидов, несущих его единственную копию, а у людей с двумя генами – риск увеличивается больше чем вдвое. Этот вариант гена ассоциируется с очень интенсивным курением, ранним его началом, наслаждением от табака. В дополнение к rs16969968 в гене CHRNA5 риск табакозависимости увеличен у индивидов-носителей rs6495308, rs578776, rs1051730 в гене CHRNA3 ($\alpha 3$ -субъединицы), и rs1948 в CHRNB4 ($\beta 4$ -субъединицы).

Медиальная хабенула посылает свои проекции исключительно в интерпедункулярное ядро через пучок Мейнерта (retroflexus пучок). Нейроны МХ продуцируют в основном ацетилхолин, глутамат и субстанцию Р, и ещё небольшая популяция нейронов секретирует интерлейкин 18 – ИЛ18. Таким образом, пучок Мейнерта является мощным холинергическим путём, соединяющим лимбический передний мозг со средним мозгом. Впоследствии ИПЯ посылает отростки к ядру Шва и ВПП, регулируя активность серотонинергических и дофаминергических нейронов. В ацетилхолинергических нейронах МХ ко-медиатором является глутамат. При этом короткая стимуляция вызывает освобождение глутамата и генерацию быстрых возбуждающих токов в нейронах ИПЯ, а длительная (тетаническая) – ацетилхолина, в ответ на который

формируются медленные деполяризующие токи. ИПЯ и МХ способны тормозить работу ДА-нейронов ВПП.

Возможно, МХ и ИПЯ образуют осевую структуру, которая играет важную роль в ограничении положительного подкрепления при приёме никотина. То есть МХ и ИПЯ опосредуют возникновение отвращения к никотину. Примерно 20% нейронов МХ, проецирующих отростки в ИПЯ, имеют нАХР с $\alpha 5$ субъединицей. Исчезновение $\alpha 5$ нАХР в мембранах нейронов МХ ведёт к увеличению употребления никотина за счёт снижения аверсии в ответ на высокие дозы. При этом наблюдается существенное снижение активации МХ-ИПЯ, вызванной никотином. К тому же D398N вариант $\alpha 5$ субъединицы нАХР, увеличивающий риск никотиновой зависимости, сопряжён с уменьшением функциональной активности рецептора. Инактивация МХ и ИПЯ лидокаином или блокирование глутаматергической NMDA-зависимой передачи в этих областях также приводит к потреблению высоких доз никотина. Наоборот, сверхэкспрессия $\beta 4$ субъединицы нАХР в МХ-ИПЯ вызывает значительное снижение чувствительности к подкрепляющим свойствам никотина. Таким образом, никотин, действуя, вероятно, на $\alpha 5$ и $\beta 4$ нАХР, активирует путь МХ-ИПЯ, что приводит к возникновению негативного эмоционального сигнала, ограничивающего тягу к никотину.

Однако ингибирование нАХР в ИПЯ и МХ (хроническая обработка мекамиламином) может быстро вызывать абстинентный синдром отмены никотина у животных, хронически употреблявших никотин. Возможно, этот феномен связан с блокированием нАХР, содержащих $\alpha 3\beta 4$ субъединицы. Ингибирование $\alpha 3\beta 4$ субъединиц нАХР в МХ уменьшает употребление никотина и вызванное никотином освобождение ДА. То есть $\alpha 3\beta 4$ нАХР в МХ опосредуют подкрепляющий эффект никотина. Возможно, что $\alpha 3\beta 4$ и $\alpha 5\beta 4$ играют

противоположную роль в никотиновой зависимости и активация одного типа рецепторов ослабляет ответ на стимуляцию другого типа рецепторов.

Таким образом, полученные данные позволили сделать предположение о существовании 2-х разных нейрональных осей: одна опосредует развитие пристрастия (мезолимбическая система), а другая – отвращения (эпиталамическая-хабенулярная система) к никотину. Вызывает интерес тот факт, что курильщики способны точно регулировать частоту и глубину затяжек, видимо, подбирая оптимальную дозу никотина. Необходимо отметить, что многие нейростимуляторы, в том числе никотин, при передозировке вызывают дегенерацию аксонов и нейронов в пучке *fasciculus retroflexus*, соединяющем МХ и ИПЯ.

Синдром отмены приёма никотина (никотиновая абстиненция) представляет собой комплекс соматических (подёргивания, тремор), вегетативных (брадикардия, желудочно-кишечный дискомфорт) и аффективных (тревожность, гнев, раздражительность, трудность концентрации, усиление аппетита, нарушение сна) симптомов, которые проявляются спустя несколько часов после прекращения приёма никотина. Зачастую при прекращении курения активируется так называемая ось стресса: в крови увеличивается концентрация кортикотропин-освобождающего фактора и кортизола. При синдроме отмены также активируются структуры, входящие в «расширенную амигдалу» (центральная амигдала, ядро кровати, задняя скорлупа ПЯ) и отвечающие за формирование негативных аффективных состояний. В центральной амигдале в 5 раз увеличивается уровень кортикотропин-освобождающего фактора, что способствует развитию тревожности.

Одной из причин возникновения синдрома отмены является гипофункция ДА-системы, при этом человек ищет возможность

восполнить дефицит ДА и снова начинает курить. Регистрируется снижение внеклеточного уровня ДА в районе прилежащего ядра, которое связано как с уменьшением освобождения медиатора, так и с усилением повторного захвата ДА в нервные окончания нейронов ВПП. Последнее связано с увеличением концентрации транспортёров ДА в пресинаптических нервных окончаниях нейронов ВПП. Причём эти изменения освобождения и обратного захвата медиатора носят кратковременный характер и нормализуются через 48 ч после прекращения доступа никотина. Подобный же феномен наблюдается при прекращении приёма алкоголя, морфина, кокаина и амфетамина. Интересно, что, в отличие от прилежащего ядра в префронтальной коре, в течение синдрома отмены регистрируется увеличение уровня ДА. В норме концентрация ДА повышается в области префронтальной коры в ответ на сенсорные и вызывающие отвращение стимулы, что и обуславливает повышение тревожности.

Синдром отмены связан с нарушением гомеостаза, возникающего в результате хронического потребления никотина. Прекращение приёма никотина запускает новый процесс нейроадаптации (рис. 9). Так изменяется субъединичный состав рецепторов (усиливается синтез $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\beta 4$ субъединиц). Прямое введение антагониста нАХР (мекамиламина) в ИПЯ (но не в ВПП) никотин-зависимых мышей приводило к появлению соматических признаков синдрома отмены. В ИПЯ в изобилии представлены нАХР с $\alpha 5$ и $\alpha 2$ субъединицами. Нокаут (удаление) $\alpha 2$ и $\alpha 5$ субъединиц у животных, которые были зависимы от никотина, приводил к исчезновению соматических признаков синдрома отмены, вызванных введением мекамиламина. Также было показано, что у мутантов, лишённых $\alpha 5$ и $\beta 4$ субъединиц, соматические проявления синдрома отмены выражены значительно слабее, и в меньшей степени увеличивается тревожность. В развитии данного синдрома играют

роль и $\alpha 7$ субъединицы, поскольку их нокаут ослабляет признаки отмены приёма никотина. При этом отсутствие $\beta 2$ субъединиц не снижает соматических и аффективных проявлений синдрома отмены.

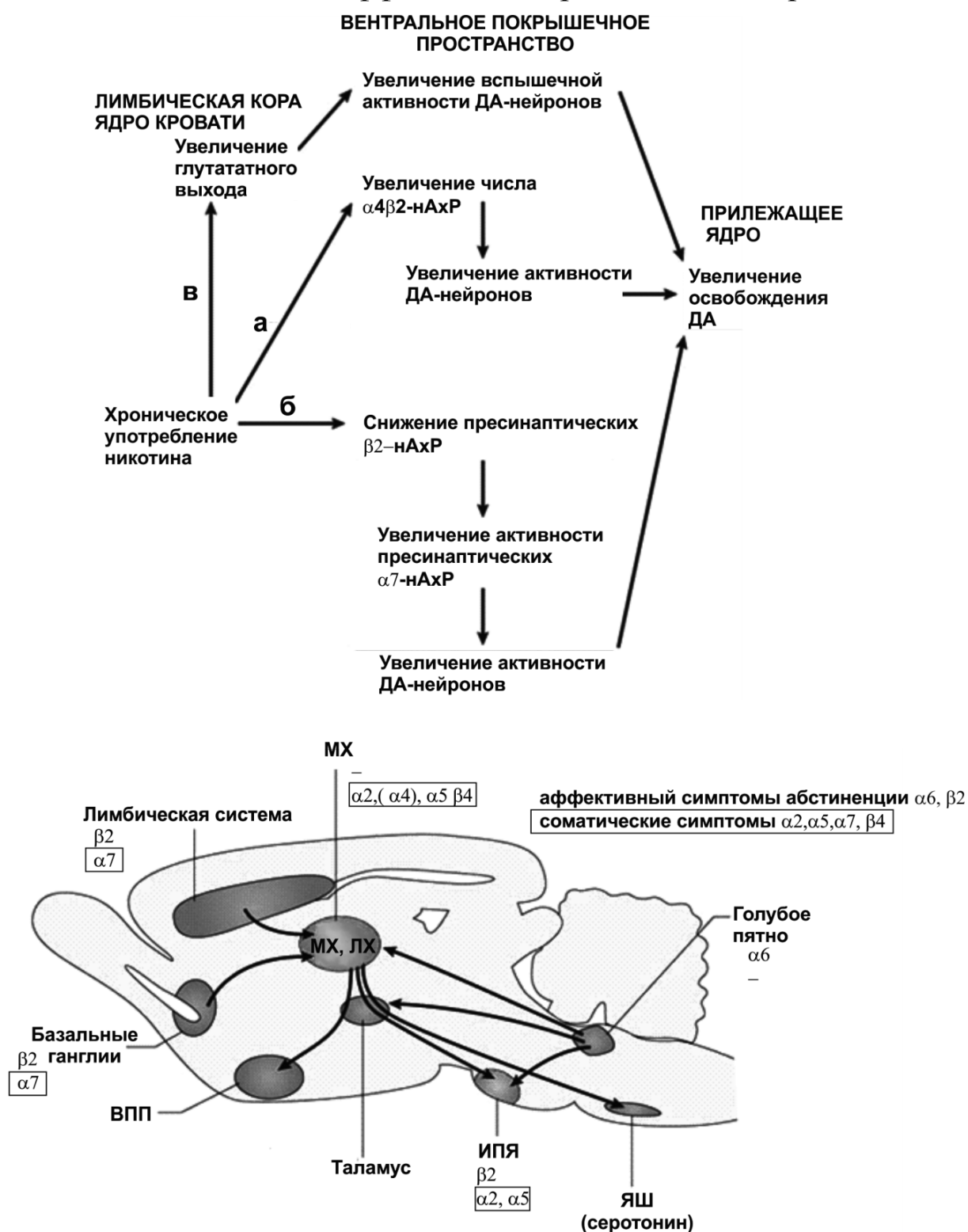


Рис. 9. Изменения холинергической рецепции в мозге при хроническом потреблении никотина.

Сверху: возможный механизм перехода кратковременных изменений функционирования системы вознаграждения в долговременные при хроническом потреблении никотина. Хроническое потребление никотина вызывает увеличение чувствительности дофаминэргических путей системы вознаграждения к никотину (сенситизацию) за счёт «а», «б» и «в»; а – повышающая регуляция высокоаффинных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR), в основном, содержащих $\alpha 4\beta 2$ субъединицы, в вентральном покрышечном пространстве (ВПП); б – изменения в холинергической передаче, опосредованные $\beta 2$ и $\alpha 7$ субъединицами nAChR, на пресинаптическом уровне. Возможно, хроническое употребление никотина вызывает снижение $\beta 2$ -nAChR и последующее увеличение $\alpha 7$ -nAChR; в – увеличение вспышечной активности дофаминэргических (ДА) нейронов за счёт активации глутаматергических входов, идущих из регионов переднего мозга (лимбической коры и ядра кровати терминальной полосы), при длительном потреблении никотина. Снизу: субъединицы nAChR, необходимые для возникновения абстинентного синдрома, его аффективного (эмоционального) и соматических компонентов. МХ – медиальная хабенула; ЛХ – латеральная хабенула; ИПЯ – интерпедункулярное ядро; ЯШ – ядра Шва.

Таким образом, путь МХ-ИПЯ играет ведущую роль в реализации соматических признаков синдрома отмены приёма никотина. При этом ключевыми рецепторами в этих процессах являются nAChR рецепторы, содержащие $\alpha 2$ или $\alpha 5$ и $\beta 4$ субъединицы.

ГЛАВА 3

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИСТРАСТИЯ К АЛКОГОЛЮ

В Америке около 12% населения имели в своей жизни периоды, связанные с регулярным злоупотреблением алкоголем. Алкоголизм – это хроническое, рецидивирующее заболевание, которое характеризуется значительной генетической обусловленностью

особой восприимчивости к алкоголю. Пристрастие к алкоголю характеризуется развитием толерантности и физической зависимости, синдромом отмены при прекращении приёма, постоянным страстным желанием выпить и неудачными попытками уменьшить потребление и, в итоге, непомерным употреблением алкоголя, несмотря на финансовые, социальные, медицинские проблемы.

Главными мишенями действия алкоголя на мозг являются лиганд- и потенциал-управляемые ионные каналы (например, Са-каналы L-типа, калиевые GIRK-каналы). Этанол может напрямую взаимодействовать с nAChR и способствовать активации одних подтипов ($\alpha 2\beta 4$, $\alpha 4\beta 4$, $\alpha 2\beta 2 \alpha 4\beta 2$) и ингибированию других ($\alpha 7$ олигомеры). В большинстве случаев этанол выступает в роли коагониста рецепторов, то есть потенцирует эффект ацетилхолина, но не активирует рецептор самостоятельно. Этанол облегчает работу ингибиторных глициновых рецепторов. Концентрации алкоголя, которые наблюдаются при интоксикации, потенцируют токи через серотониновые 5HT₃ рецепторы. Причём при увеличении концентрации серотонина потенцирующий эффект алкоголя резко снижается, что указывает на стабилизацию под влиянием этанола рецептора в открытом состоянии. Этанол взаимодействует с различными по субъединичному составу ГАМК-А рецепторами, облегчая их открытие. Особенно интересно связывание алкоголя с δ -субъединицей, входящей в состав экстрасинаптических ГАМК-А рецепторов, обеспечивающих тоническое торможение. Этанол выступает в роли функционального антагониста NMDA-рецепторов, подавляя Са-токи через рецепторы. Хроническое употребление алкоголя снижает количество ГАМК-А рецепторов и увеличивает число NMDA-рецепторов.

Исследования на животных и людях указывают на активацию мезолимбических дофаминергических нейрональных сетей при

употреблении алкоголя, которая происходит в результате комплексного действия этанола на ряд ионотропных рецепторов и освобождение некоторых нейромодуляторов. Причём для формирования реакции влечения к алкоголю более важным событием является освобождение ДА нейронами ВПП, нежели реакция удовольствия от потребления. Удовольствие связано с опиоидными пептидами и, возможно, с эндоканнабиноидной и ГАМКергическими системами.

Этанол стимулирует освобождение ацетилхолина на нейроны ВПП и потенцирует эффект ацетилхолина на нАхР ($\alpha 3\beta 2$, $\alpha 6$, $\beta 3$) тел нейронов ВПП. В результате освобождение ДА на ПЯ увеличивается. При этом увеличение освобождения ацетилхолина связано с эффектом этанола на глициновые рецепторы. Действуя совместно, алкоголь и никотин вызывают аддитивный эффект на освобождение ДА в ПЯ, поскольку никотин воздействует на подтипы нАХР (например, $\alpha 4\beta 2$), на которые алкоголь не действует. Блокада никотиновых рецепторов у человека снижает стимулирующий и эйфорический эффект этанола.

Глициновые рецепторы также присутствуют в мембранах нейронов ПЯ и ВПП, а их блокирование (стрихнином) или активирование (глицином, β -аланином, таурином) соответственно снижает или повышает уровень ДА в ПЯ. Глициновые рецепторы тонически активированы и контролируют около 60% освобождения ДА в ПЯ. Предполагается, что активация глициновых рецепторов угнетает ГАМК-ергические нейроны ПЯ, посылающие свои проекции к холинергическим афферентам, которые оканчиваются на нейронах ВПП.

Разынгибирование холинергических афферентов способствует освобождению ацетилхолина в ВПП, который возбуждает ДА нейроны ВПП. Алкоголь может вызывать набухание астроцитов и

освобождение из них таурина, выполняющего осморегуляторную роль. Таким путём этанол, с одной стороны, усиливая активность глициновых рецепторов, а с другой, способствуя накоплению во внеклеточной среде таурина (агониста глициновых рецепторов) в ПЯ, может стимулировать освобождение ацетилхолина в ВПП. На фоне применения глицина, или ингибитора его обратного захвата, уменьшается приём алкоголя вследствие феномена «замены» действия алкоголя путём увеличения концентрации глицина, а также вследствие десенситизации соответствующих рецепторов под влиянием глицина, в итоге алкоголь частично теряет свою привлекательность. Препарат для лечения алкоголизма – акампрокат (acamprosate) – сам увеличивает уровень ДА в прилежащем ядре, но блокирует увеличение ДА под влиянием алкоголя. Вероятно, акампрокат способствует активации глициновых рецепторов в ПЯ и освобождению АХ в ВПП. То есть глицин действует тем же самым путём, что и алкоголь, конкурируя с ним.

Серотонин – важный регулятор освобождения ДА в ПЯ. Полиморфизм генов серотониновых рецепторов (5HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C) тесно связан с вероятностью развития алкоголизма. Этанол облегчает обратный захват серотонина в гиппокампе и снижает активность 5HT1A рецепторов в коре. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут несколько снижать употребление алкоголя. Возможно, алкоголь усиливает выделение ДА в ПЯ, увеличивая активность 5HT3 рецепторов, локализованных на терминалях и телах дофаминергических нейронов. Хроническое употребление алкоголя вызывает гиперчувствительность 5HT3 рецепторов нейронов ВВП, поэтому ингибиторы 5HT3 рецепторов существенно снижают потребление спиртного.

ГАМК-А рецепторы широко распространены по ходу мезолимбической системы. Их базальная активация в ПЯ угнетает

освобождение ДА. Однако активация ГАМК-А рецепторов на тормозных интернейронах ВПП, которые в норме угнетают ДА-нейроны ВПП, способствует освобождению ДА. К тому же алкоголь снижает активность пресинаптических ГАМК-В ауторецепторов, в итоге может увеличиваться освобождение ГАМК из нервных окончаний. Таким образом, алкоголь, воздействуя на ГАМК-А рецепторы в ПЯ и ВПП, имеет противоположные эффекты на уровень внеклеточного ДА. Предполагается, что в обычных условиях превалирует влияние этанола на ГАМК-А рецепторы ПЯ. Возможно, этот механизм может выступать в качестве внутреннего ограничителя потребления алкоголя. Многие ГАМК-А рецепторы чувствительны только к высоким концентрациям алкоголя, которые наблюдаются в мозге при сильном опьянении. Исключение составляют ГАМК-А рецепторы с δ -субъединицей, в частности, $\alpha 4/6\beta 3\delta$ ГАМК-А рецепторы, которые реагируют на «социальные» (от англ. social – вечеринка) концентрации алкоголя. ГАМК-А рецепторы с δ -субъединицей располагаются в пери(экстра)-синаптических регионах, обеспечивая тоническое торможение под влиянием ГАМК, который при интенсивной активности тормозных интернейронов как бы «переливается через край» из синапса. Синаптические рецепторы ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$), содержащие $\gamma 2$ субъединицу, не чувствительны к низким концентрациям алкоголя, а реагируют на токсические дозы. При хроническом употреблении алкоголя происходит снижение освобождения ГАМК и изменение субъединичного состава рецепторов: снижение экспрессии $\alpha 1$ -3, 5- и увеличение $\alpha 4$, $\alpha 6$ - и $\gamma 2$ -субъединиц. Для лечения алкоголизма и синдрома отмены часто используются бензодиазепины, активирующие ГАМК-А рецепторы.

Отношения между глутаматергической и ДА-системами сложные. Глутаматергические проекции из ПФК, амигдалы,

гиппокампа, латерального гипоталамуса и других областей мозга обнаружены и в ПЯ и в ВПП. NMDA-рецепторы, локализующиеся в ВПП, тонически активируются глутаматом. Это необходимо для поддержания базального освобождения ДА, а дополнительная стимуляция NMDA-рецепторов нейронов ВПП усиливает выделение ДА. Ингибирование этанолом NMDA-рецепторов, может ослаблять стимуляционный эффект алкоголя на выделение ДА. В то же время алкоголь стимулирует работу глутаматергических проекций в ВПП, способствуя активации ДА-нейронов. В результате хронического употребления алкоголя возникает увеличение числа NMDA-рецепторов и увеличение освобождения глутамата, за счёт гипофункции ингибиторной ГАМКергической передачи. В ходе развития синдрома отмены это ведёт к состоянию гипервозбудимости мозга, которая характеризуется приступами и эксайтотоксичностью (от англ. to excite – возбуждать, активировать) – патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы. При этом излишнее поступление ионов кальция в клетку активирует ряд ферментов: фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз (кальпаины), разрушающих цитозольные структуры и приводит к запуску апоптоза клетки. В качестве эксайтотоксинов могут выступать L-глутамат и глутаматомиметики (α -аминометилизоксазолпропионат (AMPA), виллардин, каинат, квисквалат, N-метил-D-аспартат (NMDA), метилглутамат и ряд других веществ).

Алкоголь угнетает и другие ионотропные глутаматные рецепторы (AMPA- и каинатные). Кроме того, поскольку этанол ингибирует Са-каналы L-типа и, наоборот, способствует активации калиевых каналов, управляемых G-белком (GIRK-каналы), то при хроническом употреблении спиртного увеличивается количество Са

каналов и снижается уровень калиевых каналов. Это способствует гипервозбудимости нейронов при прекращении приёма алкоголя.

Алкоголь стимулирует освобождение β-эндорфинов и энкефалинов на пресинаптические нервные окончания ГАМКергических интернейронов в ВПП, которые в норме угнетают активность дофаминергических нейронов ВПП. Эндорфины, действуя на μ-опиоидные рецепторы, тормозят ГАМКергические интернейроны, в итоге снимается ингибирование с ДА-ергических клеток ВПП и больше ДА секретируется на вентральный стриатум.

На основе этих данных в лечении алкоголизма стал использоваться антагонист опиоидных рецепторов налтрексон, прерывающих указанную цепь передачи сигнала. Хотя эффективность налтрексона подтверждена, его применение в среднем даёт небольшое улучшение. Это может быть связано с существованием альтернативных путей формирования алкогольной зависимости, а также с большой вариабельностью чувствительности к этому препарату. Последствия применения данного лекарства сильно зависят от истории семьи. Так, предполагается, что носители аллели 118G гена OPRM1, кодирующего μ опиоидный рецептор, подвержены действию налтрексона, тогда как обладатели более распространённой аллели 118A – нет. При хроническом употреблении алкоголя в состоянии абстиненции увеличивается выделение диноρφина и экспрессия κ-опиоидных рецепторов, опосредующих аверсию, в результате чего формируется желание потребления алкоголя.

Алкоголь стимулирует освобождение эндоканнабиноидов в ПЯ, и их выделение усиливается при хроническом потреблении алкоголя, при этом наблюдается десенситизация каннабиноидных рецепторов. Выделение эндоканнабиноидов способствует потреблению алкоголя, тогда как блокада каннабиноидных рецепторов его снижает. Алкоголь увеличивает внеклеточный уровень аденозина, ингибируя

транспортёр нуклеотидов ENT1. Увеличение аденозина способствует потреблению алкоголя. Этот эффект аденозина опосредуется его отрицательным действием на NMDA-зависимую сигнализацию. В условиях хронического потребления алкоголя увеличивается число A1-аденозиновых рецепторов в коре, стриатуме и мозжечке.

В подкреплении тяги к алкоголю участвует и пептид грелин, играющий важную роль в регуляции аппетита. «Острое» употребление алкоголя снижает уровень грелина в плазме, тогда как в состоянии абстиненции его содержание повышается. При этом увеличение его уровня коррелирует с желанием выпить. Грелин воздействует на GHS-рецептор (growth hormone secretagogue), принимающий участие в регуляции секреции гормона роста. Такие рецепторы обнаружены на some ДА-нейронов ВПП и пресинаптических нервных окончаниях нейронов ЛДТ (локализованных в ВПП), поэтому грелин способен стимулировать освобождение ДА и ацетилхолина соответственно. При этом ацетилхолин также способствует секреции ДА нейронами ВПП.

Кортикотропин-освобождающий фактор (CRF) – это пептид, играющий важную роль в развитии стресса и имеющий собственные рецепторы 1-го и 2-го типов. Показано, что активация рецепторов 1 типа в амигдале участвует в формировании тяги к алкоголю у зависимых индивидов. Возможно, при хроническом алкоголизме происходит активация оси стресса и освобождение CRF, после чего CRF, действуя на амигдалу, вызывает чувство дискомфорта, которое пациент пытается «залить» алкоголем. При употреблении алкоголя также меняется активность нейросинаптической передачи, связанной с нейропептидом Y, опосредующим антистресс и анксиолитические (седативные, снотворные, противосудорожные и миорелаксирующие) эффекты. Алкогольная зависимость вызывает снижение уровня нейропептида Y в амигдале, тогда как инъекции этого пептида

уменьшают тягу к злоупотреблению спиртным у страдающих алкоголизмом. Нейропептид Y способен усиливать ГАМКергическую передачу в амигдале, способствуя снижению тревожности. В развитии алкогольной зависимости играют роль и такие пептиды, как субстанция P и орексины. Блокирование их рецепторов подавляет стремление к потреблению алкоголя.

Ацетальдегид (метаболит этанола) позиционируется как вещество, вызывающее отвращение к алкоголю, а полиморфизм, сопряжённый с увеличением уровня ацетальдегида после употребления алкоголя, связан со снижением риска развития алкоголизма. Спирт в ацетальдегид переводит фермент алкогольдегидрогеназа. У 3-7% европейцев и 80% азиатов присутствует быстрая форма этого фермента, поэтому у таких людей после употребления спиртного происходит быстрое накопление ацетальдегида, вызывающего негативные периферические эффекты (гемолиз эритроцитов). Это объясняет меньшую склонность выходцев из Азии к алкоголизму. Однако аверсивный эффект ацетальдегида опосредуется его периферическими эффектами, в то же время, проникая в мозг, он активирует мезолимбическую систему и освобождение ДА, вызывая чувство удовольствия.

Наиболее старый препарат для лечения алкоголизма — это дисульфирам, ингибитор альдегид дегидрогеназы. Он вызывает аверсивный эффект при употреблении алкоголя, обусловленный накоплением альдегида. Кроме того, приём дисульфирама вызывает накопление тетрагидропапаверина, ингибирующего синтез дофамина. Однако дисульфирам имеет и иной эффект на мезолимбическую систему, поскольку снижает уровень норадреналина и увеличивает концентрацию дофамина вследствие блокирования фермента дофамин-β-гидроксилазы, участвующего в превращении ДА в норадреналин.

При потреблении алкоголя около 20% его всасывается в слизистой желудка, а оставшиеся 80% усваиваются через слизистую оболочку тонкого кишечника. В течение нескольких секунд после всасывания алкоголь распределяется по организму и, проходя через ГЭБ, попадает в мозг. В низких дозах (от 0,2 до 2 г/кг) алкоголь оказывает стимулирующий эффект на ЦНС, который сопровождается увеличением двигательной и мыслительной производительности, разговорчивости, чувства счастья, снижением тревожности и депрессии. При этом активируются и ДА- и катехоламинергические нейроны. В высоких дозах (2-3,5 г/кг) алкоголь оказывает угнетающее действие на нейрональную активность и метаболизм. Он вызывает седативный и аверсивный эффект. При этом возникает похмелье, депрессия, опустошение. Такое действие алкоголя связано с повсеместным облегчением тормозного действия ГАМК, и ингибированием NMDA-рецепторов. Также высокие дозы вызывают обезболивающий эффект, опосредующийся усилением выброса опиоидов.

В целом употребление алкоголя может вызывать употребление ещё большего количества алкоголя, даже несмотря на алкогольную интоксикацию. Это можно объяснить тем, что алкоголь, даже в высоких дозах, усиливает активность той же системы ВПП-ПЯ, которая вызывает тягу к его потреблению. Кроме того, употребление алкоголя может облегчать повторное применение других наркотиков, к которым развивается пристрастие.

Генетические факторы играют важную роль в развитии алкоголизма. Вполне вероятно, что около 50% всех случаев развития алкогольной зависимости имеют генетические предпосылки. Потреблению алкоголя способствует функциональный дефицит ДА-системы мозга (например, в результате гипофункции гена D2 рецептора дофамина). При хроническом употреблении алкоголя

наблюдается гипофункция мезолимбической системы. При этом спонтанная активность дофаминергических нейронов ВПП снижена, поэтому меньше дофамина выделяется на нейроны ПЯ. При хроническом употреблении алкоголя может снижаться экспрессия D2 дофаминовых рецепторов. В итоге из-за дефицита ДА-системы возникает тяга к алкоголю и реакция ППК и медиальной ПФК на стимулы, ассоциированные с потреблением наркотика, возрастает. Знаки, предвещающие поиск и употребление алкоголя, вызывают ориентировочную реакцию в результате активации связи вентрального гиппокампа – и ПЯ, которая до этого уже была усилена в ходе долговременной синаптической потенциации.

Хотя функциональные и структурные изменения мозга частично обратимы после нескольких недель абстиненции, тип и степень повреждения варьирует от индивида к индивиду. Наибольшие изменения наблюдаются во фронтальных долях в виде церебральной атрофии. Кроме этого, происходит расширение желудочков мозга. В целом, хроническое употребление алкоголя вызывает «преждевременное» старение мозга, когда отдельные мозговые структуры уменьшаются в размере быстрее, чем им положено по биологическому возрасту.

ГЛАВА 4

ПРИСТРАСТИЕ К ЕДЕ. СХОЖЕСТЬ С НАРКОЗАВИСИМОСТЬЮ

Одна из основных функций мозга состоит в организации поведения, направленного на производство и потребление пищи, особенно в период отрицательного энергетического баланса, что способствует пополнению энергетического запаса. Уже многое известно о гипоталамических нейрональных сетях и сетях заднего

мозга, контролирующих энергетический гомеостаз, а также о гормональных регуляторах голода и насыщения (лептин, грелин, инсулин). В дополнение к этим гомеостатическим системам ключевым регулятором пищевого поведения является система вознаграждения. Система вознаграждения ответственна за способность распознавать и получать наслаждение от пищи (так называемые гедонические свойства пищи), за смену внимания и направление усилий на получение пищи, за регуляцию побуждающих мотивов поиска пищи.

Гормональные регуляторы энергетического гомеостаза также могут воздействовать на систему вознаграждения, увеличивая или уменьшая побуждающее значение поиска пищи в зависимости от энергетических потребностей. Электрическая или химическая стимуляция участков мозга, контролирующих вознаграждающее значение пищи, может вызвать булимию (нё́рвная булимíя (от греч. βοῦς – бык и λιμός – голод, также вóлчий гóлод, киноре́ксíя – расстройство приё́ма пищи, характеризующееся резким усилением аппетита, наступающим обычно в виде приступа и сопровождающееся чувством мучительного голода, общей слабостью, болями в подложечной области) даже у недавно кормленных животных. Это указывает на то, что наблюдаемый в данном случае доставляющий удовольствие эффект пищи является мощным мотивационным фактором, который может преобладать над гомеостатическими сигналами насыщения. Согласуется с этим и тот факт, что еда, состоящая из аппетитных продуктов, обычно поглощается с большей частотой и большими порциями, чем менее аппетитная пища. Небольшое увеличение ежедневной порции приводит впоследствии к увеличению веса и даже к ожирению.

Интересно отметить, что одни и те же мозговые контуры контролируют гедонические свойства аппетитной пищи и

пристрастие к наркотикам, и это рождает поразительную схожесть между нейробиологическими механизмами переедания при ожирении и чрезмерного потребления наркотиков в случае пристрастия. Однако в случае пристрастия к наркотикам задействованы только некоторые нейрональные контуры, опосредующие запуск поведения поиска вознаграждения, тогда как при поглощении пищи включаются множество взаимосвязанных сетей.

Нейрональные сети и молекулы, регулирующие аппетит. Дугообразное (аркуатное) ядро гипоталамуса – важный участок в контроле энергетического гомеостаза. Этот регион имеет «полупроницаемый» гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поэтому ощущает колебания уровней гормонов и нутриентов в крови. В клетках аркуатного ядра гипоталамуса существует две локализованные в непосредственной близости друг от друга популяции нейронов, разнонаправленно регулирующих аппетит и реагирующих на ассоциированные с пищей сигналы, включая гормоны жировой ткани, желудка и т.д. Эти нейроны проецируют свои отростки параллельно в одни и те же регионы мозга, экспрессирующие меланокортиновые рецепторы. Одна группа клеток синтезирует проопиомеланокортин – предшественник агониста меланокортиновых рецепторов (РОМС-нейроны) и нейропептид CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript), а другая – способна выделять антагонист меланокортиновых рецепторов агути-связанный пептид (AgRP нейроны), а также нейропептид Y и ГАМК. AgRP нейроны могут прямо ингибировать РОМК-нейроны, выделяя ГАМК. Также AgRP и нейропептид Y могут непосредственно вызывать гиперполяризацию РОМС-нейронов. После синтеза в РОМС-нейронах проопиомеланокортин подвергается частичному протеолизу с образованием α - и β - меланоцит стимулирующих гормонов (МСГ), которые влияют на энергетический баланс и аппетит, действуя

преимущественно через меланокортиновые рецепторы 4 (МК4) типа. МК4-рецепторы есть и на самих POMC-нейронах (ауторецепторы), что, возможно, обеспечивает положительную обратную связь, усиливающую освобождение αМСТ.

Активация AgRP нейронов стимулирует жадное поедание (орексию, потому их иногда называют орексические нейроны) и набор веса, что связано с ингибированием Sim1 (single-minded1) экспрессирующих нейронов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Причём уровень нейрональной активности AgRP-нейронов коррелирует с величиной, динамикой и длительностью поведенческого ответа, направленного на поглощение пищи. Наоборот, активация POMC-нейронов ингибирует поедание (анорексия, анорексические нейроны), активируя Sim1-нейроны. Интересно, что делеция генов *Agrp* (кодирует AgRP), *Npy* (кодирует нейропептид Y) или *Slc32a* (кодирует везикулярный транспортёр ГАМК) имеет совсем маленький эффект на вес тела, тогда как удаление AgRP нейронов у взрослых мышей вызывает тяжёлую афагию и снижение веса. Острая активация постсинаптических рецепторов нейропептида Y (типа 1 и 5) и рецепторов AgRP стимулирует поедание и уменьшает энергетические траты. Вероятное объяснение этому заключается в том, что животные могут адаптироваться к потере одного из нейротрансмиттеров, если это происходит при развитии. Действительно, если нарушение AgRP нейронов происходит у неонатальных мышей, то впоследствии вырастают животные, которые могут питаться адекватно. Однако адаптации не наступает, если потеряны POMC-нейроны. Мутации POMC и MC4R как у мышей, так и у людей приводят к гиперфагии и ожирению. Следовательно, развивающему организму важнее «научиться» слушать сигналы организма о «голоде» и восполнять

энергетические запасы, чем ограничивать потребление пищи во избежание ожирения.

Мутации MC4R наиболее распространённая генетическая причина ожирения и наблюдается в 5% случаев тяжёлого детского ожирения. Активируемые αМСГ MC4-рецепторы в избытке экспрессируются в паравентрикулярном ядре гипоталамуса и дорсальном комплексе вагуса. Причём рецепторы на Sim1 нейронах (преимущественно найдены в ПВЯ и миндалине) отвечают за нормальный аппетит, а рецепторы на холинергических нейронах важны для адекватного расходования энергии. Выделяемый POMC нейронами CART ингибирует поглощение пищи и стимулирует термогенез, однако его дефицит способствует ожирению только в условиях обогащённой жирами диеты. Интересно отметить, что в популяции POMC нейронов часть выделяют глутамат, а часть – ГАМК. Недавно в дугообразном ядре определена популяция ГАМК-ергических анорексических нейронов (P/PCre-нейроны), которая активируется меланокорином и инсулином, а их активация способствует термогенезу.

В стволе мозга основным интегратором, связанным с энергетическим балансом сигналов, служит дорсальный вагальный комплекс, переключающий периферические сигналы от афферентов вагуса в гипоталамус. Этот комплекс включает дорсальное двигательное ядро вагуса, ядро одиночного пути и пространство *postrema*, которое имеет неполный гематоэнцефалический барьер и восприимчиво к циркулирующим в крови сигналам.

Сенсорная информация из ЖКТ (о растяжении, составе пищи, локально продуцирующихся пептидов) по волокнам вагуса (X пара нервов) достигает ядра одиночного пути (ЯОП). Затем эти данные и сведения о гормонах крови конвергируют на нейронах второго порядка в ЯОП, посылающих проекции в гипоталамус и другие

области. Можно ожидать, что хроническая или острая стимуляция вагуса ведёт к уменьшению потребления пищи и массы тела. ЯОП получает эфферентную иннервацию из гипоталамуса, в частности от РОМС нейронов дугообразного ядра. Стоит упомянуть, что α МСГ выделяется также локальной популяцией РОМК-нейронов, расположенных в самом ЯОП. В результате действия локального α МСГ и α МСГ гипоталамического происхождения на нейроны ЯОП происходит снижение потребления пищи и увеличиваются энергетические траты. Ограничению потребления пищи также способствуют воздействия на ЯОП, исходящие из паравентрикулярного ядра. Нейроны ЯОП подвержены нисходящим ингибиторным влияниям из латерального гипоталамуса. Орексиновые нейроны латерального гипоталамуса увеличивают поглощение пищи и выступают ограничителями действия сигналов о насыщении, передающихся из ЖКТ в ЯОП. Орексиновые нейроны продуцируют пептиды орексины, участвующие в поддержании бодрствования, усилении поглощения пищи и поведенческого ответа на признаки пищи. Орексиновые нейроны посылают проекции ко многим структурам мозга, в том числе дугообразное и паравентрикулярное ядра гипоталамуса.

Оптогенетические исследования позволили определить, что активация AgRP нейронов дугообразного ядра и РОМС нейронов ЯОП вовлечена в острую регуляцию пищевого поведения (быстрое изменение потребления и метаболизма), тогда как работа РОМС нейронов дугообразного ядра связана с контролем хронического ответа.

РОМС и AgRP нейроны – главные источники лигандов для МК-рецепторов в мозге, и баланс α МСГ и AgRP плотно регулирует мозговые мишени (в первую очередь, паравентрикулярное ядро), экспрессирующие МК4-рецепторы, сопряжённые с Gs белком,

активирующим аденилатциклазу. В ПВЯ также экспрессируются рецепторы нейропептида Y, которые сопряжены с G_i белком, угнетающим аденилатциклазу, активирующим калиевые GIRK-каналы и ингибирующим потенциалзависимые Ca -каналы. Важной группой нейронов ПВЯ выступают клетки, которые выделяют тиреотропин-освобождающий гормон, активируются α МСТГ и ингибируются AgRP. Паравентрикулярное ядро получает плотную иннервацию не только от AgRP и POMC нейронов дугообразного ядра, но и от нейронов ядра одиночного пути. ПВЯ представляет собой интегратор сигналов, который регулирует потребление пищи и энергетический метаболизм.

AgRP и POMC посылают проекции в вентромедиальное ядро гипоталамуса, которое, в свою очередь, иннервирует гипоталамические и экстрагипоталамические регионы, включая ствол мозга. Особую роль в контроле энергетического баланса играют SF1(steroidogenic factor) экспрессирующие нейроны ВМЯ.

Аппетит регулируется циркулирующими в крови сигналами. Жировые клетки вырабатывают гормон – лептин, действующий на лептиновые рецепторы, принадлежащие к классу 1 цитокиновых рецепторов. В редких случаях с дефицитом лептина или лептиновых рецепторов может быть связано ожирение. Зачастую у людей с ожирением, вызванным диетой, уровень лептина обычно повышен и развивается лептино-резистентность (нечувствительность) тканей, в том числе мозга. Лептин воздействует на мозг, связываясь с длинной формой лептиновых рецепторов типа b, которые в избытке экспрессируются в гипоталамусе, в частности, в аркуатном ядре. Лептин усиливает активность POMC-нейронов и, наоборот, угнетает работу AgRP-нейронов, что угнетает аппетит и способствует снижению веса. В частности, лептин угнетает ГАМКергические нейроны (в том числе AgRP-нейроны), которые в норме тормозят

РОМС нейроны, в итоге последние растормаживаются. Лептин связывается с лептиновым рецептором типа *b* и активирует Jak2 – протеин тирозинкиназу, ассоциированную с рецептором. Jak2 фосфорилирует ряд остатков цитоплазматического домена тирозина лептинового рецептора, в результате к рецептору присоединяется транскрипционный фактор STAT3, который затем димеризуется и проникает в ядро, где экспрессию гена *Pomc* усиливает, а *Agrp* – ослабляет. Этот сигнальный каскад угнетается супрессором цитокиновой сигнализации 3 (SOCS3), экспрессия которого регулируется самим STAT3 (по принципу отрицательной обратной связи) и протеинтирозинфосфатазой 1В (PTP1B). Делеции генов *socs3* или *ptp1b* уменьшают отложение жира, увеличивают чувствительность к лептину и энергетические траты в условиях диеты, обогащённой жирами. Также лептин активирует фосфатидилинозитол-3-киназный (ФИЗ-К) путь, который участвует в эффектах лептина на энергетический баланс. ФИЗ-К синтезирует фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфаты и активирует такие downstream (последующие) мишени, как фосфоинозитид-зависимая киназа 1 (PDK) и Akt киназа (протеинкиназа B), которые фосфорилируют транскрипционный фактор FOXO1 (forkhead box protein O1). При фосфорилировании FOXO1 изымается из ядра, позволяя STAT3 связываться с промоторами *Pomc* и *agrp* генов, соответственно стимулируя и ингибируя экспрессию нейропептидов. Сигнализация, зависящая от ФИЗК, уравнивается фосфатазой PTEN (phosphatase and tensin homolog), которая дефосфорилирует фосфоинозитол-3-фосфаты. В целом лептин стимулирует транскрипцию *Pomc*, деполяризацию РОМС нейронов, образование и секрецию αМСГ, и, наоборот, лептин снижает экспрессию и освобождение нейропептида Y и AgRP. Другой сайт приложения лептина-вентромедиальное ядро гипоталамуса (SF1-

экспрессирующие нейроны), при действии на который лептин препятствует набору веса. Лептин влияет на латеральный гипоталамус, ограничивая поедание и увеличивая локомоторную активность. Вызванное лептином снижение аппетита частично связано с его воздействием на активность нейронов ядра одиночного пути и вентрального покрышечного пространства.

Инсулин продуцируется β -клетками поджелудочной железы и выступает анорексическим сигналом для ЦНС (уменьшает потребление пищи), воздействуя на AgRP- и POMC-нейроны. Активация инсулиновых рецепторов приводит к уменьшению экспрессии нейрпептида Y и увеличению уровня POMC в нейронах дугообразного ядра. Вызванное глюкозой увеличение инсулина в крови находится в прямопропорциональной зависимости от размеров жирового депо, и инсулин способен перебрасываться через ГЭБ в мозг. Связывание инсулина с инсулиновым рецептором ведет к его аутофосфорилированию и привлечению IRS белков, которые запускают, также как и лептин, ФИЗК-сигнальный каскад, ведущий к стимуляции протеинкиназы B (Akt). Затем эта киназа активирует белок mTOR (мишень рапамицина у млекопитающих), а тот – рибосомальную протеин S6 киназу $\beta 1$. Негативные регуляторы лептиновой сигнализации SOCS3 и PTP1B также непосредственно ингибируют инсулиновый рецептор и его сигнальное воздействие на IRS белки. Лептин и инсулин контролируют активность AMP-киназы (эволюционно консервативного энергетического сенсора в клетках), которая играет важную роль в гипоталамической регуляции энергетического гомеостаза. В частности, оба гормона ингибируют AMP-киназу через фосфорилирование остатка серина 491 киназы с помощью mTOR/p70S6 киназы.

Гормоны ЖКТ в регуляции аппетита. Грелин – состоящий из 28 аминокислот гормон, продуцируется главным образом в желудке

натошак и действует через GHS (growth hormone secretagogue) – рецепторы. Грелин вызывает увеличение аппетита, поглощения пищи и прирост массы тела. Периферический грелин проникает через ГЭБ и действует на афференты вагуса, стимулирующие ЯОП, которое, в свою очередь, переправляет сигналы в дугообразное ядро гипоталамуса. В дугообразном ядре сосредоточена наибольшая концентрация рецепторов грелина. GHS-рецепторы присутствуют в AgRP нейронах, где их активация вызывает увеличение продукции нейропептида Y и AgRP. Грелин также стимулирует освобождение тормозного медиатора ГАМК из NPY/AgRP нейронов на POMC/CART нейроны. Грелин увеличивает количество возбуждающих синапсов на AgRP-нейронах и тормозных синапсов на POMC нейронах. Активация нейронов после введения грелина обнаруживается в паравентрикулярном ядре, латеральном гипоталамусе и мезолимбической системе вознаграждения.

Пептид тирозин-тирозин (YY) освобождается в основном L-клетками кишечного эпителия в ответ на попадание нутриентов. Циркуляция его в плазме пропорциональна калорийности пищи и уменьшается при голодании. Пептид YY₃₋₃₆ увеличивает активность POMC нейронов и подавляет AgRP нейроны, уменьшая аппетит и вес тела. Также нейропептид YY увеличивает активность ядра одиночного пути и стимулирует афференты вагуса.

GLP1 (глюкагон-подобный пептид 1) – продукт расщепления проглюкагона, который секретируется L-клетками и некоторыми нейронами (в частности, в ЯОП). Его уровень повышается при потреблении пищи, и он имеет сильный стимулирующий эффект (через GLP1-рецепторы) на β -клетки поджелудочной железы, секретирующие инсулин после поглощения углеводов. GLP1, действуя на мозг непосредственно или через стимуляцию вагуса, способен ингибировать поглощение пищи. GLP1, продуцируемый

нейронами ЯОП, ингибирует потребление пищи, особенно в ответ на растяжение желудка, стресс и болезнь.

Холецистокинин секретируется I-клетками тонкого кишечника и подавляет поглощение пищи. Это действие холецистокинина может быть связано с прямым влиянием на холецистокининовые рецепторы 1/2 в мозге и стимуляцией вагуса. При этом грелин ослабляет, а лептин потенцирует эффект холецистокинина.

Серотонин и BDNF в регуляции аппетита. Фармакологические агенты, глобально увеличивающие биодоступность эндогенного серотонина (5HT), такие как d-фенфлурамин, увеличивающий освобождение 5HT, и сибутрамин, ингибирующий обратный захват 5HT, используются как препараты первой линии для терапии умеренного ожирения. Генетические нокауты отдельных звеньев 5HT системы не выявили постнатальных метаболических аномалий, тогда как постнатальное удаление 5HT ожидаемо вызывало гиперфагию и ожирение. Более того, генетические манипуляции с отдельными 5HT рецепторами указали на важную роль активации 5HT-2C рецепторов, взаимодействующих с Gq белком, в ограничении потребления пищи, уменьшении локомоторной активности и вероятности ожирения. Схожее, но менее существенное значение, имеют сопряжённые с Gi белком 5HT1B-рецепторы. Как и лептин, 5HT увеличивает активность POMC-нейронов через активацию 5HT-2C рецепторов и угнетает работу AgRP нейронов, воздействуя на 5HT1B-рецепторы. Однако, в отличие от лептина, 5HT действует на другую популяцию POMC-нейронов.

BDNF известен как фактор, усиливающий выживание нейронов в периферической нервной системе, также он важен в период развития ЦНС. Постнатальная делеция гена *bdnf* в нейронах вызывает ожорство и серьёзное ожирение. BDNF действует на рецепторы TrkB, обладающие тирозинкиназной активностью и запускающие

MAP-киназный каскад, в результате уменьшается потребление пищи и происходит потеря веса. Предполагается, что сигнальный путь BDNF-TrkB необходим для возможности реакции клеток гипоталамуса на лептин и меланокортин. Так, фармакологическая блокада киназной активности TrkB прерывает анорексический эффект агониста MC3/4R и лептина. В свою очередь, стимуляция MC4-рецепторов запускает освобождение гипоталамическими нейронами BDNF, что облегчает действие лептина и меланокортина, способствуя уменьшению принятия пищи. Ключевые сайты действия BDNF на аппетит – это вентромедиальное ядро гипоталамуса и ядро одиночного пути. Возможно, стимуляция лептиновых и меланокортиновых рецепторов стимулирует освобождение BDNF на нейроны вентромедиального ядра и ядра одиночного пути, что важно для снижения аппетита и потери веса.

Новые участники в системе управления энергетическим балансом. Астроциты гипоталамуса имеют лептиновые рецепторы, и под влиянием лептина изменяется экспрессия структурных протеинов астроцитов, таких как транспортёры глутамата и глюкозы. Это может влиять на синаптическую пластичность и возбудимость близлежащих нейронов. Так, диета, обогащённая жирами, вызывает более интенсивное охватывание глиальными клетками перикарионов РОМС-нейронов. Возможно, увеличение экспрессии лептиновых рецепторов на астроцитах гипоталамуса может участвовать в развитии резистентности к лептину. Так, исчезновение лептиновых рецепторов астроцитов в условиях обогащённой жирами диеты частично защищает от развития нарушения лептиновой сигнализации в нейронах.

Ожирение и перегрузка липидами вызывает небольшое хроническое воспаление в гипоталамусе, вызванное микроглиальными клетками. Так, обогащённая жирами диета селективно и быстро

активирует микроглию гипоталамуса, которая увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов. Умеренная физическая активность уменьшает активацию микроглии независимо от массы тела.

Ещё одни клетки, вовлечённые в контроль энергетического баланса, – таноциты. Таноциты (tanocytes) контактируют с цереброспинальной жидкостью и их отростки располагаются рядом с нейронами дугообразного и вентромедиального ядер. Эти клетки реагируют на уровень глюкозы и регулируют проницаемость фенестрированных капилляров медиального возвышения, через которые метаболиты проникают в дугообразное ядро. Возможно, таноциты – это представители популяции нейрональных стволовых клеток. Кратковременно обогащённая жирами диета ускоряет нейрогенез в гипоталамусе у молодых особей, длительная – наоборот, уменьшает популяцию стволовых гипоталамических клеток.

Эпигенетические механизмы. Взаимодействие между генетическими и внешними факторами в течение пренатального и перинатального развития влияет на формирование энергетического баланса и метаболические особенности взрослого индивида. Эпигенетические механизмы, контролирующие динамику хроматина, включают метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов, образование некодирующих РНК. Неонатальное переедание, вызывающее избыточный набор веса и метаболический синдром, ассоциируется с гиперметилованием промотора *Pomc* гена, что подавляет экспрессию РОМС в ответ на повышение уровня лептина и инсулина. Также при этом усиливается метилирование гена инсулинового рецептора (*Insr*). Небольшое снижение материнского питания или стресс тоже вызывают специфичные изменения метилирования генов. У людей метилирование промоторов генов РОМС и *NPY* в лейкоцитах крови является биомаркёром,

предсказывающим вероятность повторного набора веса после малокалорийной диеты.

Генетический анализ индивидов с ожирением позволил выявить ряд генов, изменения которых могут способствовать ожирению. Изменения в гене *FTO* (fat mass and obesity related transcript) провоцируют ожирение. Полиморфизм *FTO*, вызванный изменением одного нуклеотида в ДНК первого интрона и приводящий к потере функции белка, чётко ассоциирован с ожирением. *FTO* экспрессируется в больших количествах в гипоталамусе и способен катализировать деметилирование одноцепочечной ДНК и РНК, что указывает на его потенциальную роль в репарировании или модификации нуклеиновых кислот. Белок *Fto*, с одной стороны, регулирует функционирование нейронов дугообразного ядра, влияя на поглощение пищи, а с другой – его экспрессия уменьшается после голодания и увеличивается после богатой жирами диеты.

Микро РНК, класс малых некодируемых РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттрансляционном уровне. Специфичные микро-РНК образуются в нейронах дугообразного ядра и паравентральном ядре гипоталамуса. Причём существуют отличия в наборе микро-РНК для *AgRP*- и *POMC*-нейронов. *Dicer1* – это эндорибонуклеаза, необходимая для созревания микро РНК. Делеция гена *dicer1* в *POMC* нейронах ведёт к ожирению, что сопровождается прогрессивной потерей *POMC* нейронов.

Роль удовольствия от еды в переедании и ожирении. Генетические факторы играют значимую роль в определении предрасположенности к ожирению, поэтому склонность к ожирению – это во многих случаях наследуемая черта. Часто гены, ассоциированные с ожирением, вызывают увеличение предпочтения к аппетитной пище. Вкусная пища, богатая жирами и рафинированным сахаром, может провоцировать гиперфагию. Аппетитная жирная

пища способствует поглощению больших порций, уменьшению послеобеденной сытости и большему поглощению калорий, чем пища, обогащённая углеводами, но бедная жирами. Таким образом, восприятие аппетитной пищи является важным фактором её избыточного потребления.

Сигнал о потреблении пищи и её качестве достигает переднего мозга по двум отдельным путям. Нижний путь (лимбический вкусовой путь) берёт начало от ствола мозга, и его волокна направляются к структурам системы вознаграждения: прилежащее ядро, вентральный бледный шар, амигдалу и гипоталамус. Эти образования активируются видом, запахом, вкусом пищи. По верхнему пути (сенсорный вкусовой путь) информация доставляется в таламус и сенсорную кору, расположенную на вентролатеральной поверхности префронтальной коры. Затем сигналы о вкусе пересылаются в направлении кодирующих удовольствие областей в орбитофронтальной коре и островке. После префронтальной коры верхний и нижний пути конвергируют. Из префронтальной коры (верхний путь) проекции поступают в прилежащее ядро (нижний путь), а из прилежащего ядра – через вентральный бледный шар и гипоталамус – к таламусу и префронтальной коре, включая ОФК и островок. Таким образом, два пути формируют петлю, в которой циркулирует «вознаграждающий сигнал», возникающий при приёме пищи.

Удовольствие (liking) от еды создаётся в мозге и усиливается освобождением определённых медиаторов в специфичных субкортикальных зонах (гедонических точках). Эти точки – специализированные сайты усиления удовлетворения от приятных ощущений. ПЯ содержит одну гедоническую точку в медиальном участке скорлупы. Другая гедоническая точка расположена в задней части вентрального бледного шара. Опиоды и эндоканнабиноиды,

действуя на эти точки, усиливают реакцию удовольствия в ответ на сладости. При этом блокада эффектов опиоидов в одной точке предотвращает усиление удовольствия, вызванное стимуляцией другой. То есть эти точки образуют, по-видимому, единую сеть и работают совместно.

Реакция «удовольствия» и «желание» награды отличаются как психологически, так и нейробиологически. Желание – это побудительный мотив (мотивация), который ускоряет приближение вознаграждения и его потребления. Психологически реакция желания может быть запущена знаками, связанными с едой, особенно в состоянии голода или стресса. С нейробиологической точки зрения мозговые субстраты для реакции желания имеют более диффузное распределение и их активировать гораздо легче, чем конкретные «субстраты удовольствия». Для формирования реакции желания важна мезолимбическая ДА-система, взаимодействие ДА с кортиколимбическими сетями и другими нейромедиаторными системами. Фармакологические манипуляции могут изменять желание, не затрагивая реакции удовольствия. Подобно наркотическому пристрастию, чрезмерное употребление пищи может вызывать желание поесть, что не сопровождается увеличением чувства удовольствия от еды.

Сенсорные характеристики пищи (вкус, запах, текстура, внешний вид) определяют её аппетитность. Сенсорная информация интегрируется в первичной и вторичной вкусовой коре. Хемосенсорные нейроны ротовой полости посылают проекции в ядро одиночного пути в стволе мозга, из которого информация направляется во вкусовую таламус, в вентрозаднемедиальные ядра, иннервирующие первичную вкусовую кору (ПВК) в островке и оперкулуме. ПВК вовлечена в обработку информации о вкусе и оценку его гедоничности. Проекции из ПВК направляются в

каудолатеральную орбитофронтальную кору, обозначаемую как вторичная вкусовая кора (ВВК).

В дополнение к вкусовым стимулам ПВК и ВВК имеют сенсорные входы и от других модальностей, информирующих об аппетитности пищи. В свою очередь, данные из ПВК и ВВК направляются в стриатум, в частности, в прилежащее ядро. Стриатные сети, в свою очередь, находятся под влиянием мезолимбического и нигростриатного дофаминергических входов. Как стриатум, так и ядро одиночного пути, островок и ОФК, занимаются не только обработкой информации об аппетитности пищи, но и регулируют потребление наркотиков.

Ядро одиночного пути. Нейроны, синтезирующие катехоловые амины, представляют собой главный класс клеток в ЯОП, который вовлечён в регуляцию пищевого поведения. ЯОП получает информацию от хеморецепторов ротовой полости и передаёт её в таламические сайты. Кроме того, адренергические нейроны ЯОП активируются афферентами блуждающего нерва из ЖКТ, сигнализирующими о глотании пищи и растяжении желудка, а также циркулирующими в крови гормонами насыщения, например холецистокинином. Как было описано выше, ЯОП направляет эту висцеральную информацию в гомеостатические пищевые центры в гипоталамусе. При постоянном потреблении жирной пищи или у животных, генетически склонных к ожирению, активация адренергических нейронов ЯОП в ответ на потребление липидов уменьшается. Это может быть одним из механизмов развития гиперфагии при переедании.

В дополнение к таламическим и гипоталамическим регионам, адренергические волокна из ЯОП (в частности, из А2 региона) плотно оплетают лимбические регионы мозга, вовлечённые в реакцию на стресс и вознаграждение, включая скорлупу прилежащего ядра,

центральное ядро амигдалы и ядро кровати терминальной полоски. Эти весьма тесно соприкасающиеся области называются иногда «расширенная амигдала» и играют ключевую роль в регуляции подкрепляющих свойств наркотиков и зависимости от них. Так, растяжение желудка, вызывающее активацию ЯОП, приводит к активации участков мозга, отвечающих за вознаграждение (в частности, ОФК, вентральный стриатум и гиппокамп). Такой наркотик, как никотин, подающийся на язык, возбуждает вкусовые нейроны в ЯОП и одновременно снижает их чувствительность к широкому ассортименту вкусов. Вознаграждающие свойства морфина резко ослабевают при нарушении освобождения норадреналина нейронами ЯОП. Развитие опиатной зависимости также сопряжено с увеличением активности ЯОП. Таким образом, помимо прямого действия, на нейронах ЯОП конвергируют и периферические сигналы о действии наркотиков.

Активность ряда нейронов ЯОП повышается в течение периода отказа от наркотиков у зависимых животных, что увеличивает освобождение норадреналина на «расширенную амигдалу» и способствует появлению аверсивного состояния. При этом также возрастает чувствительность к мотивационным свойствам наркотиков и уязвимость к восстановлению поведения, направленного на поиск наркотика. Возрастание чувствительности к наркотическому удовольствию коррелирует с уменьшением чувствительности к пищевому вознаграждению. Следовательно, ЯОП задействовано как в формировании пристрастия к еде, так и в вознаграждающем эффекте наркотиков и в развитии аверсивного состояния при прекращении их приёма.

В дополнение к катехоламинергическим нейронам в ЯОП выделяются популяции нейронов, продуцирующие нейропептиды, в частности, проопиомеланокортин (РОМС). РОМС-нейроны также

активируются при стимуляции афферентов блуждающего нерва и циркулирующими сигналами насыщения, а их активация необходима для ограничения потребления пищи и вызывает снижение веса. Опиаты, способствующие поглощению пищи, угнетают РОМС-нейроны.

Роль островковой и орбитофронтальной коры в ожирении и пристрастии к наркотикам. Островок и оперкулум преимущественно кодируют информацию о валентности (аппетитная, полезная или вредная) и выраженности гедонических свойств аппетитной пищи. В дополнение к роли во вкусовой памяти, островок может регулировать побуждения и желания. Люди, имеющие доступ к аппетитной пище, начинают потреблять существенно меньше неаппетитной пищи (феномен негативного контраста).

Это может играть роль в развитии ожирения за счёт сверхпотребления аппетитной, богатой энергией еды. Повреждение островка, а также вкусового таламуса, иннервируемого ЯОП и посылающего волокна в островок, нарушает феномен негативного контраста. У людей, страдающих ожирением или имеющих к нему предрасположенность, снижена активность нейронов островковой коры в покое, однако при потреблении аппетитной пищи она сильно повышается. Врождённая способность островка повышать чувствительность к аппетитной пище и формировать предпочтения к ней, увеличивает риск ожирения. Признаки, предсказывающие поглощение аппетитной пищи, так же как и приём кокаина, например, усиливают экспрессию ранних генов и транскрипционного фактора ZIF268 в островке. Под влиянием аппетитной пищи в островке усиливается глутаматергическая передача и происходит активация NMDA-рецепторов и метаботропных глутаматных рецепторов 5 типа, в результате чего увеличивается цитозольный уровень Ca^{2+} и

запускается МАРК-киназный каскад. Это указывает на протекание долговременных пластических изменений в островке.

Островок также играет роль в пристрастии к наркотикам. Вызванное абстиненцией желание покурить высоко коррелирует с активацией островковой коры. Повреждение островка (в результате травмы) у людей может разрушить табачную зависимость, способствовать спонтанному прекращению курения и низкому желанию снова начать курить. Фармакологическое торможение островка с помощью ингибитора орексиновых рецепторов 1 типа снижает потребление никотина и ослабляет поведение, направленное на поиск амфетаминов.

В отличие от островка, орбито-фронтальная кора (ОФК) постоянно обновляет информацию, относящуюся к мотивационному значению аппетитной пищи, используя сигналы от сетей нейронов, управляющих метаболизмом и наслаждением. ОФК, возможно, является ключевой областью, отвечающей за развитие осознанного ощущения сытости в процессе еды, за счёт снижения стимулирующего значения пищи, независимо от восприятия её аппетитности. Нарушение функции ОФК может вызывать неуместное стремление к пище, и как следствие, набор веса. Ожирение у людей часто связано со снижением метаболизма в ОФК. Фронтотемпоральная деменция, при которой атрофируется ОФК и островок, запускает переедание аппетитной пищей. Активация тормозных μ -опиоидных рецепторов в ОФК вызывает гиперфагию.

ОФК играет также ключевое значение в присвоении мотивационного значения кокаину и другим наркотикам. Нарушение ОФК блокирует способность различать подкрепляющий эффект разных доз наркотиков, а также способность признаков (предвестников) потребления наркотиков или аппетитной пищи стимулировать поисковое поведение. Хроническое употребление

наркотиков вызывает ремоделирование ОФК и снижение её активности. Возможно, это требуется для перехода от контролируемой к неконтролируемой (импульсивной) фазе процесса потребления наркотиков. Такие же изменения в ОФК происходят при переизбытке аппетитной пищи.

Роль стриатума и вентрального покрышечного пространства. Информация о сенсорных свойствах аппетитной пищи, которая обрабатывается в ОФК и других кортикальных регионах, передаётся в связанные с поглощением еды сети стриатума, в частности, в гедонические горячие точки в скорлупе ПЯ. Скорлупа ПЯ контролирует активность латерального гипоталамуса и некоторых участков бледного шара. Эти стриогипоталамические и стриопаллидарные системы, модулирующиеся локально опиоидами, эндоканнабиноидами и ДА, контролируют реактивность (отзывчивость) на стимулы окружающей среды, предсказывающие доступность пищи и её аппетитность, поведенческие подходы.

Кроме способности к получению и обработке сенсорных сигналов от аппетитной пищи, стриатум играет важную роль в эффектах пищи уже после её потребления. Освобождение питательных веществ из богатой калориями пищи может активировать метаболические сигнальные пути и стимулировать дофаминовый вход в соответствующие сети стриатума независимо от сенсорных свойств пищи. Канал TRPM5 участвует в детекции сладкого, горького и умами (umami) вкусов. При его мутации животные не проявляют предпочтения к сахарозе по сравнению с водой, когда пробуют растворы в течение короткого времени. Однако, когда им регулярно предъявляются вода и растворы сахарозы, расположенные в разных местах, то животные показывают ярко выраженную преференцию по отношению к сахарозе. Важно, что у нокаутных по гену TRPM5 животных предпочтение не развивается,

если использовать некалорический подсластитель (sucralose), то есть для формирования подкрепления важны энергетические свойства сахарозы. Под влиянием калорического сигнала увеличивается уровень ДА в ПЯ и дорсальном стриатуме. Интересно, что TRPM5 каналы языка регулируют вкусовые ответы на никотин и алкоголь, что является необходимым условием для их осознанного потребления. То есть, помимо действия на мозг, для формирования пристрастия важна сенсорная информация о потребляемых наркотиках.

Как и наркотики, аппетитная пища и ассоциированные с ней сигналы увеличивают ДА-передачу в стриатуме, воздействуя на стриопаллидарные и стриогипоталамические контуры. Повышение активности ДА нейронов происходит даже при прикосновении к пище. Нарушение нейронов ВПП снижает интенсивность поглощения пищи и способствует потере в весе, а ингибирование нейронов ВПП предотвращает поглощение пищи даже в ответ на стимуляцию латерального гипоталамуса. Ослабление освобождения ДА нейронами чёрной субстанции также вызывает недостаток питания и тенденцию к снижению веса.

Предрасположенность к ожирению часто связана с исходным снижением ДА-передачи в ПЯ. Чрезмерное употребление пищи снижает плотность D2-рецепторов в стриатуме. Это, возможно, приводит к уменьшению чувствительности (гипофункции системы вознаграждения) к сигналам, возникающим при потреблении пищи и способствует большему её потреблению. Однако аппетитная пища и наркотики вызывают повышение экспрессии ΔFOSB в стриатуме, особенно в MS-нейронах (прямого пути) с D1-рецептором и секретирующими динорфин. Это накопление ΔFOSB приводит к повышению мотивационных свойств, вовлечённых в развитие пристрастия. Мышата, получающие жирную пищу в раннем постнатальном периоде, впоследствии предпочитают калорийную

пищу. Это сопровождается увеличением Δ FOSB в ПЯ. То же наблюдается и при допуске животных к аппетитной пище. Ограничение доступа к еде и голод увеличивают мотивацию к потреблению пищи, что связано с увеличением Δ FOSB в стриатуме.

Мотивационные свойства пищи и наркотиков регулируются и другими участниками опосредованной дофаминовыми рецепторами сигнализации. Экспрессия циклинзависимой киназы 5 (CDK5) регулируется Δ FOSB. И блокирование CDK5 увеличивает удовольствие и мотивацию к потреблению аппетитной пищи и наркотиков, то есть вызванное Δ FOSB увеличение экспрессии CDK5 может служить адаптивным механизмом, препятствующим вознаграждающим эффектам пищи и наркотиков. Активация D1-рецепторов в стриатуме вызывает дефосфорилирование DARPP32 по серину 97, что снижает мотивационные свойства пищи и наркотиков.

Пища и наркотики могут вызывать нейропластические изменения в стриатных контурах, действуя *через гормоны и нейропептиды*. Два пептида, продуцируемые латеральным гипоталамусом, способны модулировать стриатные сети и ДА-передачу – это меланинконцентрирующий гормон (МКГ) и гипокретин (орексин). Орексиновые нейроны посылают проекции к ВПП, где орексиновый рецептор 1 регулирует деятельность ДА-нейронов через систему протеинкиназы С. Генетические нарушения орексиновых нейронов ведут к перееданию и набору веса. Активация рецепторов к МКГ в ПЯ ведёт к запуску пищевого поведения и ингибирует разряды нейронов ПЯ. При этом МКГ рецепторы опосредуют ингибирование аденилатциклазы и, следовательно, уменьшение активности CREB, а также снижение экспрессии AMPA рецепторов. Нарушение сигнализации, связанной с МСГ, ингибирует эффекты кокаина и пристрастие к нему.

В дополнение к пептидам мозгового происхождения влияние на потребление пищи оказывают и висцеральные пептиды. Грелин, продуцирующийся нотошак в желудке и поджелудочной железе, стимулирует ДА-передачу и увеличивает мотивацию к приёму пищи и наркотиков. Высокий уровень грелиновых рецепторов обнаружен и в ВПП; действуя на них, грелин способствует освобождению ДА на ПЯ. Кроме того, импульсация из дугообразного ядра, вызванная грелином, может стимулировать активность ДА нейронов ВПП. Наоборот, лептин, синтезирующийся «сытой» жировой тканью, подавляет активацию стриатума в ответ на вид пищи. Активация лептиновых рецепторов на ДА-нейронах ингибирует их активность, уменьшает потребление пищи и снижает чувствительность к вознаграждению. Нокаут гена лептинового рецептора в ВПП увеличивает поглощение пищи без изменения веса тела. Как и в гипоталамических сетях, в ВПП JAK-STAT каскад является главным путём, через который лептин вызывает анорексический эффект. Хроническое употребление кокаина усиливает JAK-STAT сигнализацию, что, вероятно, отвечает за анорексический эффект этого наркотика.

Инсулиновые рецепторы есть и в стриатуме и в ВПП, а при воздействии инсулина на ВПП потребление пищи снижается. И наоборот, снижение количества инсулиновых рецепторов в ДА-нейронах или нарушение сигнального пути вызывают гиперфагию и набор веса. Инсулин способствует обратному захвату ДА за счёт увеличения активности и числа транспортёров ДА, а также угнетает активность ДА нейронов. Инсулин может вызывать долговременную депрессию в возбуждающих синапсах на ДА-нейронах ВПП, способствуя освобождению эндоканнабиноидов из постсинаптической области, которые проникают в пресинапс и угнетают освобождение глутамата. Однако хроническое нарушение

инсулин-зависимой сигнализации также угнетает ДА-передачу, что, вероятно, связано с трофическими эффектами инсулина на нейроны ВПП.

Угнетение экспрессии BDNF (мозговой нейротрофический фактор) в переднем мозге в целом или отдельно в ВПП сопровождается гиперфагией и набором веса, особенно, если в окружении есть доступная аппетитная еда. Также наблюдается дефицит в ДА передаче в ПЯ. Это напоминает последствия делеции (удаления) инсулиновых и лептиновых рецепторов в ВПП. Таким образом, инсулин, BDNF и лептин, которые могут посылать сигналы через ФИЗК, необходимы для поддержания продукции ДА в течение длительного периода и сдерживания от переедания пищи.

Употребление жирной пищи может запускать в нейронах и астроцитах гипоталамуса активацию каспазы 3, участвующей в реакциях апоптоза и воспаления. Каспаза 3 может снижать поверхностную экспрессию AMPA рецепторов и способствовать индукции долговременной синаптической депрессии. Инициация воспалительного сигнального каскада (например, под влиянием провоспалительных цитокинов) запускает активацию ядерного транскрипционного фактора NF-κB, усиливающего транскрипцию провоспалительных цитокинов и других генов, вовлечённых в ответ на повреждение, инфекции и стресс. Адипоциты продуцируют массу воспалительных цитокинов, и ожирение обычно ассоциируется с хроническим состоянием воспаления периферических тканей. Воспаление в мозговых сайтах, вовлечённых в регуляцию потребления пищи, может являться важным фактором, ведущим к ожирению. Чрезмерное поедание жирной пищи и ожирение сопровождается активацией NF-κB сигнализации в медиобазальном гипоталамусе (в частности, в нейронах, экспрессирующих AgRP и POMC), а ингибирование пути NF-κB оберегает от ожирения.

Специфичная делеция в мозге гена MYD88 (ген важного адаптерного протеина, через который Toll-подобные рецепторы активируют NF-κB сигнализацию) также защищает от набора веса и ожирения. Связанное с переизбытком увеличение NF-κB сигнализации в POMC нейронах гипоталамуса может запускать другие ассоциированные с ожирением патологии, например гипертензию. Ожирение ассоциировано с воспалением и в экстрагипоталамических сайтах мозга, которые вовлечены в гедонические аспекты пищевого поведения. Так, наблюдается воспаление в ОФК, стриатуме, ВПП и других лимбических регионах. Кокаин и другие наркотики также могут вызывать воспаление. Так, кокаин, как и алкоголь, активирует NF-κB сигнализацию в ПЯ.

Протеины, регулирующие NF-κB сигнализацию, такие как NAD-зависимая деацетилаза sirtuin 1 (SIRT1) также вовлечены в пристрастие к еде и наркотикам. SIRT1 имеет противовоспалительное действие преимущественно через деацетилирование и ингибирование p65 субъединицы NF-κB. Удаление гена SIRT1 в гипоталамических POMC нейронах увеличивает уязвимость к вызванному диетой ожирению за счёт снижения энергетических трат.

Стресс и пристрастие к еде. Стресс может вызывать интенсивный приступ поедания пищи, особенно аппетитной. При этом пища ослабляет аверсивный эффект стресса. В свою очередь, ожирение зачастую связано с увеличением уровня гормонов стресса – глюкокортикоидов. Кроме того, отказ от аппетитной пищи увеличивает освобождение пептида стресса – кортикотропин-освобождающего фактора (CRF), действующего через CRF 1 рецепторы в центральном ядре амигдалы, что может опосредовать появление импульсивных желаний поесть и тревожность. То же самое наблюдается при отказе от приёма наркотиков. Фармакологическое

ингибирование CRF рецептора типа 1 предотвращает появление раздражительности, вызванной отказом от употребления сахара.

CRF может стимулировать и угнетать работу ДА-нейронов ВПП. CRF снижает освобождение ДА из сомы нейронов ВПП, ингибируя потенциал-зависимые Са каналы. Этот механизм может увеличивать активность ДА-нейронов за счёт снижения активации ингибиторных ДА-ауторецепторов. Также CRF, действуя на рецепторы 1 типа на пресинаптических глутаматергических терминалях, способствует освобождению возбуждающего медиатора глутамата на ДА-нейроны у зависимых от наркотиков индивидов, что увеличивает активность ДА-нейронов. У здоровых индивидов на пресинаптических глутаматергических терминалях в ВПП экспрессируются ингибирующие рецепторы 2 типа. Также CRF стимулирует освобождение диноρφина, который угнетает активность ДА-нейронов. Таким образом, стресс у разных индивидов и в зависимости от состояния мозга может либо способствовать активации системы вознаграждения (более вероятно у наркозависимых), либо препятствовать этому.

Как и ожирение, голод также является стрессовым фактором, и ограничение еды увеличивает мотивацию поесть в ответ на стресс. Таким образом, увеличение активности оси стресса в ответ на переизбыток или ограничение пищи может вести к переизбытку и набору веса.

ГЛАВА 5

ГЕДОНИЧЕСКИЕ ТОЧКИ. РЕАКЦИИ УДОВОЛЬСТВИЯ И ВЛЕЧЕНИЯ

В последние годы был достигнут значительный прогресс в расшифровке механизма функционирования системы

вознаграждения. К психофизиологическим компонентам этой системы можно отнести: 1) liking-реакцию – удовольствие, предпочтение чего-либо, вкус к чему-либо, симпатия; 2) wanting-реакцию – это желание, или влечение, то есть самое конкретное, значимое и ярко выраженное для данного индивидуума побуждение; 3) способность к обучению (способность предсказывать возможные результаты своих действий, исходя из предшествующего опыта, и адекватно изменять своё поведение). Понимание механизмов, лежащих в основе функционирования системы вознаграждения, может помочь в лечении болезней, связанных с нарушением настроения и различных мотиваций, включая депрессии, с нарушением пищевого поведения, с привыканием к лекарствам или наркотикам и т.д.

В исследованиях с визуализацией мозга было показано, что чувство удовольствия, возникающее при широком диапазоне воздействий: от раздражения рецепторов, дающих ощущение сладкого вкуса, до внутривенного введения кокаина, выигрыша денег или состояния, вызывающего улыбку на лице, активирует такие структуры мозга, как орбито-фронтальную или префронтальную кору, переднюю часть поясной извилины (anterior cingulate) и островок (insula), а также подкорковые структуры – прилежащее ядро (nucleus accumbens), вентральную часть бледного шара (ventral pallidum), вентральную часть покрышки мозга (ventral tegmentum), миндалину (amigdala), а также дофаминергические волокна мезолимбического пути, который связывает средний мозг с образованиями переднего мозга, он оканчивается в вентральной области полосатого тела (ПЯ) и в лобной коре. Основная функция этого пути – участие в контроле настроения, а патологические изменения в этой системе приводят к развитию шизофрении. Однако остаётся неясным вопрос, в какой из этих структур реально возникает чувство удовольствия, а какие

структуры являются вспомогательными и только косвенно опосредуют это чувство, или изменяют сознание, поведение и настроение индивидуума с целью достижения этого чувства.

В формировании чувства удовольствия принимают участие по крайней мере три медиаторные системы: опиоидная, каннабиноидная и ГАМК-бензодиазепиновая, которые имеют специфические сайты для связывания в структурах, относящихся к лимбической системе. Эти сайты называются «гедонические горячие точки, или пятна (hotspots)» (гедония – от греч. наслаждение), так как они способны усиливать чувство удовольствия и / или реакцию «влечения». Одна из самых исследованных «гедонических горячих областей» опиоидной системы расположена в росто-дорзальном квадранте скорлупы ПЯ, и её объём равен приблизительно 1 мм³. То есть на долю этой области приходится примерно 30% объёма скорлупы ПЯ, или менее 10% всего объёма ПЯ. Микроинъекции μ -опиоидного агониста, DAMGO, в эту область в 2 или в 3 раза увеличивают интенсивность реакции удовольствия в ответ на сахарозу.

Интересно, что эффекты опиоидов при микроинъекциях DAMGO в те же ядра, но вне этих двух «горячих» точек, были очень противоречивыми. Например, микроинъекции в области прилегающего ядра, расположенные вне «горячих точек», стимулировали реакцию «желания» поесть, но не влияли на реакцию удовольствия, а иногда и подавляли её. В целом, сравнение эффектов активации μ опиоидных рецепторов в пределах «горячих точек» прилегающего ядра и вне их позволяет сделать вывод, что сайты связывания опиоидов, которые опосредуют реакции удовольствия и желания, анатомически разобщены.

В прилегающем ядре располагаются также сайты, связывающие эндоканнабиноиды, причём было показано, что эти сайты перекрываются с опиоидными сайтами. Микроинъекции анандамида

в эти «горячие» точки примерно в два раза усиливают реакцию удовольствия на сахарозу, предположительно посредством стимуляции так называемых CB1 (cannabinoid) рецепторов, а также вдвое увеличивают количество поглощаемой пищи. Поэтому эндоканнабиноидные антагонисты нередко используются при лечении ожирения или болезней, связанных с привыканием.

Главными клетками-мишенями для импульсов, выходящих из прилегающего ядра, являются нейроны вентральной части бледного шара. У людей кокаин, секс, еда или деньги – всё приводит к активации вентральной части бледного шара. Нейроны вентрального паллидума, кодирующие гедонические стимулы, разряжаются более интенсивно в ответ на предъявление сладких веществ, например, сахарозы, и менее интенсивно – на соленые вещества, например, на растворы, концентрация солей в которых в три раза превышает таковую в морской воде. Однако предпочтения у истощённых по содержанию солей крыс (после введения мощных диуретиков) резко менялись на противоположные, и активность нейронов вентрального паллидума на солёные вещества становилась более выраженной, чем на сладкие. Следовательно, нейроны вентрального паллидума кодируют возникновение чувства удовольствия, но не являются центрами распознавания модальности сенсорной информации.

В задней половине вентральной части бледного шара обнаружена «гедоническая» область. Инъекции DAMGO в эту область усиливают чувство удовольствия от сладостей и вдвое увеличивают «реакцию желания» есть именно эту пищу. В передней части бледного шара также располагается опиоидная «горячая точка», микроинъекции DAMGO в которую в два раза усиливают как реакцию удовольствия на сахарозу, так и реакцию влечения на еду (её оценивают по количеству поглощаемой пищи). Интересно, что микроинъекция DAMGO кпереди от данной горячей точки, напротив,

подавляют обе эти реакции. Кроме этого, большой интерес вызвали данные о возможности стимуляции реакции влечения без какого-либо влияния на реакцию удовольствия, в условиях микроинъекции бикукулина, блокатора ГАМКА-рецепторов, в различные участки вентральной части бледного шара.

Предполагается, что горячие точки, разбросанные по разным отделам мозга, могут быть функционально связаны между собой в некую единую иерархическую систему или сеть, объединяющую структуры переднего мозга и ствола мозга, сродни островам, входящим в один архипелаг. Благодаря тому, что в вентральной части переднего мозга достаточно много структур, относящихся к лимбической системе, резкое усиление реакций влечения при раздражении «горячих точек» в прилегающем ядре и вентральном паллидуме является результатом кооперативного эффекта, для которого необходимы активации всех горячих точек в равной степени. Например, усиление гедонического эффекта вследствие опиоидной стимуляции одной «горячей точки» можно было устранить путём блокады опиоидных рецепторов, расположенных в другой «горячей точке».

Точно такие же взаимоотношения лежат в основе реакции удовольствия, которая возникает при приёме бензодиазепина (возможно при участии параплечевых ядер моста). Очевидно, что возникновение такой реакции невозможно без выброса эндогенных опиоидов, поскольку после введения налоксона – антагониста опиоидных рецепторов, данная реакция удовольствия угасает. Таким образом, так называемая «гедоническая» сеть, способствующая формированию чувства удовольствия, может объединять множество структур и нейрохимических механизмов.

Реакция влечения или желания. Под влечением или желанием мы понимаем ярко-выраженное побуждение, то есть такой тип

побуждающей мотивации, который обеспечивает не только предпочтение, но и активные шаги в направлении к получению вознаграждения. В результате множества исследований было установлено, что «удовольствие» и «желание» какого-либо вознаграждения имеют в своей основе разные нейрофизиологические и психологические механизмы. Например, есть такие желания, которые включают в себя декларативные – «провозглашённые» цели с чёткими конкретными ожиданиями от вознаграждения, которое последует вслед за этим, связанные с памятью о событиях, приобретённых навыках и накопленных знаниях. Такие реакции могут быть сформированы только при активации нейронных сетей в коре головного мозга. В то время как удовольствия и некоторые влечения опосредуются подкорковыми нейронными системами, включающими в себя мезолимбические дофаминергические проекции, поэтому формирование таких реакций необязательно связано с когнитивными ожиданиями получения конкретного вознаграждения, а, скорее, с непосредственной реакцией на стимулы, активирующие систему вознаграждения. В случаях формирования привыканий возникают «иррациональные» влечения, когда сознание протестует против какого-либо желания, однако это желание остаётся очень сильным.

Нейробиологический субстрат формирования реакции желания. Поскольку ДА регулирует активность нескольких областей мозга, включая прилегающее ядро, переднюю поясную кору (ППК), орбитофронтальную кору, дорсолатеральную префронтальную кору (ПФК), миндалину, дорсальный стриатум и бледный шар, он играет ключевую роль в формировании мотивации, а также таких её параметров, как интенсивность желания, настойчивость и упорство в достижении цели. Мезолимбические дофаминергические пути

способны значительно усилить не только стремление достичь цели, но и изменить оценку достигаемой цели.

Из всех известных на данный момент исследований можно сделать вывод, что нейрональные структуры, отвечающие за формирование реакций желания, распределены более диффузно, чем структуры, опосредующие реакцию удовольствия, и их гораздо легче активировать. Нейрохимические механизмы реакций желания тоже весьма обширны. Кроме уже хорошо изученной опиоидной системы, были открыты дофаминовая и дофамин-глутаматная системы, опосредующие кортико-лимбические связи. Было показано, что некоторые фармакологические воздействия на эти медиаторные системы способны существенно изменять реакции желания, не затрагивая при этом реакции удовольствия. Например, ингибирование процессов нейросекреции и освобождения эндогенного дофамина приводят к подавлению влечения, но не так сильно затрагивают удовольствия. И наоборот, резкого усиления влечения можно добиться путём активации дофаминовой системы с помощью амфетаминов или сходных, активирующих выброс катехоламинов, препаратов причём как при их систематическом употреблении, так и при микроинъекциях непосредственно в область прилегающего ядра, а также вследствие генетических мутаций, приводящих к увеличению внеклеточной концентрации дофамина, вследствие выключения дофаминового транспортёра в синапсах, расположенных в мезо-кортико-лимбических нейронных сетях.

Ещё одним подходом к усилению реакций влечения является длительная и непрерывная сенситизация мезо-кортико-лимбической дофаминовой системы с помощью многократного введения высоких доз веществ, вызывающих привыкание. Было высказано предположение, что у очень впечатлительных людей с высокой возбудимостью нервной системы такой вид сенситизации (усиления)

побудительной мотивации с помощью препаратов, приводящих к злоупотреблению этими препаратами, формирует маниакальное, навязчивое желание увеличивать дозу потребляемого препарата, независимо от того, есть ли у данного индивидуума соответствующая реакция удовольствия.

Развитие чрезмерной мотивации к получению лекарства является главной характеристикой зависимости, в связи с чем была сформулирована гипотеза «доминантности стремления» (incentive salience). Согласно этой гипотезе злоупотребление лекарством (с наркотическими свойствами) и его повышенное потребление не связано с реакцией удовольствия, то есть с обычным, присущим нашему организму, чувством наслаждения, которое может возникнуть при его потреблении, а с тем, что он его просто чрезмерно хочет. В самом деле, снижение интенсивности субъективного ответа на лекарство, наряду с менее интенсивным повышением концентрации ДА после приёма лекарства, свидетельствует в пользу того, что мотивация к добыванию конкретного лекарства обусловлена не реакцией удовольствия, а чрезмерной мотивацией. Другими словами, не организм хочет приёма лекарства, а исключительно наш мозг.

В самом деле, у зависимых людей поиск и употребление лекарства становятся настолько доминирующими, что заменяют все другие мотивации организма. Таким образом, зависимый человек в момент поиска лекарства чувствует прилив сил и возбуждение, а в промежуточные моменты испытывает слабость и впадает в депрессию. Возможно, за формирование желания (мотивации) отвечает активация ДА-системы в ответ на признаки подкрепляющего наркотика.

Опыты с визуализацией мозга позволили провести мониторинг активности различных отделов коры головного мозга у зависимых людей в момент принятия лекарства и в перерывах между ними. В

перерывах между принятием лекарств у зависимых людей наблюдалось резкое снижение активности префронтальных областей коры, что согласуется с данными о том, что в формировании мотивации участвуют орбитофронтальная кора и передняя поясная кора (АСС). Однако когда человек демонстрировал зависимое от лекарств поведение, наблюдался резкий всплеск активности префронтальной коры. Эти данные хорошо согласуются с уже установленным фактом резкого увеличения метаболической активности в префронтальной и ППК коре у индивидов сразу после принятия кокаина.

В ряде стран врачи прописывают марихуану при некоторых неврологических и онкологических заболеваниях. На фоне остальных наркотиков она кажется самой безобидной. Исследователи из Университета Монаша (Австралия) проверили, как выглядит мозг употребляющих марихуану людей на снимке томографа. Целью учёных было узнать, можно ли заранее определить предрасположенность к этому наркотику.

В эксперименте участвовали более сотни учащихся одной из мельбурнских школ. В 12-летнем возрасте у них провели магнитно-резонансное обследование мозга. В течение четырёх лет после этого, то есть к 16 годам, 28 учеников начали употреблять марихуану. Исследователи поясняют, почему они выбрали именно подростков: в этом возрасте даже не слишком сильные факторы могут влиять на формирование нервной системы, и достаточно вполне умеренного употребления марихуаны, чтобы в будущем ощутить последствия.

Учёным с помощью ФМРТ удалось подтвердить гипотезу, что этот относительно безобидный наркотик обладает нейротоксическим действием. Также исследователям удалось обнаружить, что исходно небольшой размер орбитофронтальной коры, отвечающей за контроль над эмоциями и мотивацией, увеличивает риск появления тяги к

употреблению марихуаны. Орбитофронтальная кора служит тормозом, предотвращающим необдуманные, импульсивные поступки. Если орбитофронтальная кора работает плохо, то человек перестаёт адекватно представлять плюсы и минусы своих действий, склонен к необдуманным решениям.

Очевидно, что сиюминутное удовольствие от употребления наркотика будет для него более весомым аргументом, чем какие-то возможные негативные последствия в будущем. С практической точки зрения это значит, что подростки, которым по тем или иным причинам досталась не слишком развитая орбитофронтальная кора, должны быть особенно защищены от искушения попробовать марихуану или любой другой наркотический препарат.

Самосознание людей с разного рода зависимостями. У людей, злоупотребляющих лекарственными и наркотическими препаратами, наблюдается нарушение ещё одной когнитивной функции – это разрушение самосознания. Самосознанием (или самоидентификацией) можно назвать способность человека к распознаванию своего ментального (интеллектуального) и эмоционального статуса, т.е. к правильной оценке умственных возможностей, способности к обучению, эмоциональной стабильности, своих предпочтений и, что особенно важно, способности быстро изменять паттерн поведения в зависимости от постоянно меняющихся внешних стимулов. Кроме этого, такие люди не способны оценить, например, насколько тяжело они больны и нуждаются ли они в лечении сильно действующими препаратами. Нейрональные сети, обеспечивающие функцию самосознания, ещё до конца не исследованы, но существует общее название нарушений работы структур мозга, так или иначе причастных к самосознанию.

На сегодняшний день учёные считают, что в DMN систему входят дорсальная и вентральная части передней поясной коры,

инсуля (островок), предклинье – presuneus, участок теменной доли на внутренней поверхности обоих полушарий большого мозга, расположенный над мозолистым телом и впереди него, ограниченный спереди конечной частью поясной борозды, снизу – подтеменной и сзади теменно-затылочной бороздой, а также теменная (parietal) область коры, которая дезактивируется при выполнении какой-либо конкретной задачи, и активируется при беспорядочном рассеянном мышлении.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ (ГЕРОИН) УСИЛИВАЮТ СТИМУЛЯЦИЮ

- 1) D₁ рецепторов MS – нейронов ПЯ
- 2) GluR1 рецепторов в амигдале
- 3) D₂ рецепторов MS – нейронов ПЯ
- 4) GluR2 рецепторов в амигдале
- 5) CB1 рецепторов в амигдале

2. АКТИВНОСТЬ ПЯ (ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА) ИНГИБИРУЕТСЯ ЧЕРЕЗ

- 1) CB1 рецепторы
- 2) μ -опиоидные рецепторы
- 3) D₁ рецепторы
- 4) δ -опиоидные рецепторы
- 5) GluR2 рецепторы

3. УМЕНЬШЕНИЕ ОСВОБОЖДЕНИЯ ДА В СИНАПСАХ ПЯ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) чувство удовлетворения

- 2) чувство отвращения
- 3) депрессивное состояние
- 4) активацию системы вознаграждения
- 5) анорексию

4. В ОСНОВЕ ШИЗОФРЕНИИ ЛЕЖАТ МЕХАНИЗМЫ

- 1) повышение уровня дофамина в ПЯ
- 2) повышение уровня ацетилхолина в амигдале
- 3) увеличение числа D_2 рецепторов их аффинности к ДА в ПЯ
- 4) снижение уровня дофамина в ПЯ
- 5) уменьшение числа D_2 рецепторов их аффинности к ДА в ПЯ

5. ЧУВСТВО НЕПРЕОДОЛИМОЙ ТЯГИ К НАРКОТИКАМ (КОКАИНУ) СВЯЗАНО С АКТИВАЦИЕЙ

- 1) амигдалы и гиппокампа
- 2) фронтальной и орбитофронтальной коры
- 3) гиппокампа и гипоталамуса
- 4) передней части поясной извилины
- 5) прилежащего ядра и голубого пятна

6. ЭНДОКАННАБИНОИДЫ ДЕЙСТВУЮТ НА ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ

- 1) GluR2 рецепторы
- 2) μ -опиоидные рецепторы
- 3) D_1 рецепторы
- 4) δ -опиоидные рецепторы
- 5) CB1 рецепторы

7. БЛОКАДА ЭК-РЕЦЕПТОРОВ РИМОНАБАНТОМ

- 1) активирует ответ ДА-нейронов на никотин, алкоголь, кокаин
- 2) ингибирует ответ ДА-нейронов на никотин, алкоголь, кокаин
- 3) не изменяет ответ ДА-нейронов на наркотики
- 4) изменяет ответ ДА нейронов в зависимости от типа наркотика
- 5) гиперполяризует ДА нейроны

8. ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ НИКОТИНА ДОСТИГАЕТ ПИКА ЧЕРЕЗ

- 1) 20 минут
- 2) 60 минут
- 3) 2-3 минуты
- 4) 1 секунду
- 5) 10 секунд

9. ПОСЛЕ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ КОКАИНА ДОСТИГАЕТ ПИКА ЧЕРЕЗ

- 1) 20 минут
- 2) 60 минут
- 3) 10 секунд
- 4) 4-6 минут
- 5) 1 секунду

10. АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ ОПОСРЕДУЕТСЯ, КРОМЕ МЕЗОЛИМБИЧЕСКОГО ПУТИ, ЕЩЁ 2-МЯ ПУТЯМИ

- 1) спино-таламическим
- 2) пирамидным

- 3) мезостриатным
- 4) спино-мозжечковым
- 5) мезокортикальным

11. ДОФАМИН, В ОТЛИЧИЕ ОТ ОПИОИДНЫХ НАРКОТИКОВ, ВЫЗЫВАЕТ

- 1) чувство предвкушения удовольствия
- 2) чувство отвращения
- 3) отказ от еды
- 4) анорексию
- 5) кратковременное наслаждение

12. СЕНСИТИЗАЦИЯ – ЭТО

- 1) снижение чувствительности к какому-либо стимулу после его повторного предъявления
- 2) увеличение чувствительности к какому-либо стимулу после его повторного предъявления
- 3) ингибирование активации какого-либо рецептора
- 4) снижение количества какого-либо рецептора
- 5) увеличение количества освобождаемого медиатора

13. ДЕСЕНСИТИЗАЦИЯ – ЭТО

- 1) снижение чувствительности к какому-либо стимулу после его повторного предъявления
- 2) увеличение чувствительности к какому-либо стимулу после его повторного предъявления
- 3) ингибирование активации какого-либо рецептора
- 4) снижение количества какого-либо рецептора
- 5) увеличение количества освобождаемого медиатора

14. НАЧАЛО РАЗВИТИЯ ПРОЦЕССОВ ДЕ- И СЕНСИТИЗАЦИИ СВЯЗАНЫ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ, НЕЙРОНОВ

- 1) гиппокампа
- 2) амигдалы
- 3) среднего мозга
- 4) медиальной префронтальной коры
- 5) лимбической системы

15. ВРЕМЯ ПОЛУРАСПАДА МОЛЕКУЛЫ НИКОТИНА В КРОВИ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 10 минут
- 2) 15 секунд
- 3) 30 минут
- 4) 5
- 5) 2 часа

16. ГЛАВНЫМИ СВЯЗЫВАЮЩИМИ САЙТАМИ НИКОТИНА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) мускариновые рецепторы гладких мышц (mAChR)
- 2) нейрональные никотиновые холинорецепторы (nAChR)
- 3) альфа- и бета адренорецепторы
- 4) μ - и δ опиоидные рецепторы
- 5) D₁ и D₂ дофаминовые рецепторы

17. ДЕСЕНСИТИЗАЦИЯ nAChR ПРИ ЧАСТОМ КУРЕНИИ ПРИВОДИТ К

- 1) повышению их чувствительности
- 2) снижению их количества
- 3) устойчивости (толерантности) к никотину

- 4) потребности к снижению дозы никотина
- 5) потребности в увеличении дозы никотина

18. НИКОТИН ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ДА НЕЙРОНЫ ВПП

- 1) ингибирует их путём гиперполяризации
- 2) возбуждает их путём деполяризации
- 3) уменьшает освобождение из них дофамина
- 4) усиливает освобождение из них дофамина
- 5) не оказывает существенного влияния

19. ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН «СИНДРОМА ОТМЕНЫ» НИКОТИНА ИЛИ АЛКОГОЛЯ – ЭТО

- 1) гиперфункция дофаминергической системы
- 2) гипофункция дофаминергической системы
- 3) гипофункция холинергической системы
- 4) гиперфункция серотонинергической системы
- 5) снижение внеклеточного уровня ДА

20. ГЛАВНЫМИ МИШЕНЯМИ ДЕЙСТВИЯ АЛКОГОЛЯ НА МОЗГ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) лиганд- и потенциал-управляемые ионные каналы
- 2) синтез и инактивация нейромедиаторов
- 3) обратный захват нейромедиаторов в нервное окончание
- 4) системы вторичных посредников
- 5) специфические рецепторы, чувствительные к алкоголю

21. ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ – ЭТО

- 1) токсическое действие нейромедиаторов
- 2) снижение освобождения медиаторов из нервных окончаний

3) чрезмерное возбуждение нейронов, приводящее к их гибели

4) гибель нейронов под действием нейротоксинов

5) снижение чувствительности рецепторов

22. В ХОДЕ РАЗВИТИЯ «СИНДРОМА ОТМЕНЫ» АЛКОГОЛЯ ВОЗНИКАЮТ ЯВЛЕНИЯ

1) гипервозбудимости мозга

2) реципрокного торможения

3) окклюзии нервных центров

4) приступы эксайтотоксичности

5) доминанты

23. ПОСЛЕ ИНГАЛЯЦИИ НИКОТИН ПРОНИКАЕТ В МОЗГ ЧЕРЕЗ

1) 50 секунд

2) 1 секунду

3) 10 минут

4) 1 минуту

5) 10 секунд

24. ВЫСОКОАФФИННЫЕ НАХР МОГУТ ПРЕБЫВАТЬ В СВЯЗАННОМ С НИКОТИНОМ СОСТОЯНИИ

1) несколько дней

2) несколько часов

3) несколько секунд

4) несколько минут

5) несколько миллисекунд

25. БОЛЬШИНСТВО ПОДТИПОВ НАХР, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХСЯ ДА НЕЙРОНАМИ, СОДЕРЖАТ

1) β 2-субъединицу

- 2) δ -субъединицу
- 3) μ -субъединицу
- 4) α -субъединицу
- 5) $\beta 1$ -субъединицу

26. НИКОТИН, СВЯЗЫВАЯСЬ С В2 – СУБЪЕДИНИЦЕЙ НАХР, ВЫЗЫВАЕТ

- 1) снижение активности ДА нейронов
- 2) увеличение «залповой активности» ДА нейронов
- 3) увеличение протяженности вспышек активности
- 4) снижение концентрации ДА в прилежащем ядре
- 5) увеличение концентрации ДА в прилежащем ядре

27. У МЫШЕЙ, НЕЙРОНЫ ВПП КОТОРЫХ НЕ ЭКСПРЕССИРУЮТ В2-СУБЪЕДИНИЦУ НАХР,

- 1) развивается пристрастие к никотину
- 2) не развивается пристрастие к никотину
- 3) быстрее развивается пристрастие к никотину
- 4) отсутствует синдром отмены никотина
- 5) появляется непреодолимая тяга к никотину

28. СОВМЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ И НИКОТИНА ВЫЗЫВАЕТ АДДИКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ НА ОСВОБОЖДЕНИЕ ДА В ПЯ, ТАК КАК

- 1) они активируют одни и те же подтипы рецепторов на ДА нейронах
- 2) снижается освобождение ацетилхолина и норадреналина
- 3) снижается чувствительность рецепторов
- 4) никотин активирует рецепторы, на которые алкоголь не действует

5) снижается число $\beta 2$ нАХР и их чувствительность

29. МОДУЛЯЦИЯ УРОВНЯ ДА В ПЯ СВЯЗАНА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ

- 1) ГАМК рецепторов мембран ПЯ и ВВП
- 2) глициновых рецепторов мембран ПЯ и ВВП
- 3) серотониновых рецепторов мембран ПЯ и ВВП
- 4) глутаматных рецепторов мембран ПЯ и ВВП
- 5) мАХР мембран ПЯ и ВВП

30. В НИЗКИХ ДОЗАХ (ОТ 0,2 ДО 2 Г НА КГ) АЛКОГОЛЬ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) стимулирующий эффект на ЦНС
- 2) угнетающее действие на активность нейронов ЦНС
- 3) увеличение двигательной и мыслительной активности
- 4) снижение депрессии и тревожности
- 5) седативный эффект и депрессию

31. В ВЫСОКИХ ДОЗАХ (2-3,5 Г НА КГ) АЛКОГОЛЬ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) стимулирующий эффект на ЦНС
- 2) угнетающее действие на активность нейронов ЦНС
- 3) седативный эффект и депрессию
- 4) снижение депрессии и тревожности
- 5) чувство аверсии (отвращения) и опустошение

32. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ КОНТРОЛИРУЕТСЯ ПРЕЖДЕ ВСЕГО ЦЕНТРАМИ ГОЛОДА И НАСЫЩЕНИЯ, НАХОДЯЩИМИСЯ В

- 1) продолговатом мозге
- 2) спинном мозге
- 3) среднем мозге
- 4) таламусе
- 5) гипоталамусе

33. К ОСНОВНЫМ ГОРМОНАЛЬНЫМ РЕГУЛЯТОРАМ ГОЛОДА И НАСЫЩЕНИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) лептин, грелин и инсулин
- 2) вазопрессин и антидиуретический гормон
- 3) атриопептин и мелатонин
- 4) тиреотоксин, альдостерон и мелатонин
- 5) глюкокортикостероиды

34. ИЗБЫТОЧНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ И ХИМИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ УЧАСТКОВ МОЗГА, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ВОЗНАГРАЖДАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПИЩИ, ВЫЗЫВАЕТ ЗАБОЛЕВАНИЕ

- 1) анорексию
- 2) прогерию
- 3) булимию
- 4) астазию
- 5) дискинезию

35. НИЖНИЙ, ИЛИ «ЛИМБИЧЕСКИЙ», ВКУСОВОЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЁТ СИГНАЛЫ О ВКУСЕ И ЗАПАХЕ ПИЩИ К ТАКИМ СТРУКТУРАМ, КАК

- 1) прилежащее ядро
- 2) красное ядро
- 3) вентральный бледный шар
- 4) амигдала
- 5) гипоталамус

36. ВЕРХНИЙ, ИЛИ «СЕНСОРНЫЙ», ВКУСОВОЙ ПУТЬ ПЕРЕДАЁТ СИГНАЛЫ О ПРИНИМАЕМОЙ ПИЩЕ В

- 1) амигдалу
- 2) таламус
- 3) сенсорные нейроны вентролатеральной поверхности префронтальной доли
- 4) орбитофронтальную кору
- 5) островок

37. УДОВОЛЬСТВИЕ ОТ ЕДЫ ФОРМИРУЕТСЯ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И УСИЛИВАЕТСЯ

- 1) в подкорковых сенсорных зонах
- 2) в подкорковых гедонических зонах
- 3) в подкорковых ассоциативных зонах
- 4) в моторных зонах
- 5) проекционных зонах

38. СКЛОННОСТЬ К ОЖИРЕНИЮ ЗАВИСИТ В ПОДАВЛЯЮЩЕМ БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ ОТ

- 1) факторов окружающей среды
- 2) социальных условий
- 3) привычек индивидуума

- 4) генетических факторов
- 5) структуры системы вознаграждения

39. ХЕМОСЕНСОРНЫЕ НЕЙРОНЫ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ПОСЫЛАЮТ ИМПУЛЬСЫ СНАЧАЛА В

- 1) вентральный гипоталамус
- 2) таламус и красное ядро
- 3) ядро одиночного пути (ЯОП) ствола мозга
- 4) средний мозг и базальные ядра
- 5) ядра бугров четверохолмия

40. ПЕРВИЧНАЯ ВКУСОВАЯ КОРА (ПВК) ВКЛЮЧАЕТ

- 1) островок и оперкулум (лобная крышка)
- 2) вентральный гипоталамус
- 3) каудолатеральную орбитофронтальную кору
- 4) миндалину и гиппокамп
- 5) сенсорную зону коры

41. ВТОРИЧНАЯ ВКУСОВАЯ КОРА (ВВК) ВКЛЮЧАЕТ

- 1) островок и оперкулум (лобная крышка)
- 2) вентральный гипоталамус
- 3) каудолатеральную орбитофронтальную кору
- 4) миндалину и гиппокамп
- 5) сенсорную зону коры

42. ГЛАВНЫЙ КЛАСС КЛЕТОК В ЯОП – ЭТО НЕЙРОНЫ, СИНТЕЗИРУЮЩИЕ

- 1) ацетилхолин и глутамат
- 2) глицин и ГАМК
- 3) аденозин и АТФ
- 4) серотонин и ацетилхолин
- 5) катехоловые амины (норадреналин, адреналин, дофамин)

43. НЕЙРОНЫ ЯОП АКТИВИРУЮТСЯ АФФЕРЕНТАМИ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА, СИГНАЛИЗИРУЮЩИМИ О

- 1) моторике конечных отделов ЖКТ
- 2) глотании пищи
- 3) процессах реабсорбции в тонком кишечнике
- 4) степени растяжения желудка
- 5) гормональной регуляции отделов ЖКТ

44. В ЯОП ОБНАРУЖЕНА ПОПУЛЯЦИЯ НЕЙРОНОВ, СИНТЕЗИРУЮЩИХ НЕЙРОПЕПТИДЫ

- 1) проопиомеланокортин (ПОМС)
- 2) грелин
- 3) глюкагон-подобный пептид 1 (GLP 1)
- 4) лептин
- 5) субстанцию Р

45. ДЛЯ ОГРАНИЧЕНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ И СНИЖЕНИЯ ВЕСА ТРЕБУЕТСЯ АКТИВАЦИЯ

- 1) глутаматергических нейронов
- 2) ГАМК-ергических нейронов
- 3) нАХР и мАХР
- 4) ПОМС-нейронов
- 5) GLP 1-нейронов

Эталоны ответов

1. 3	2. 2 и 4	3. 2, 3, 5	4. 1 и 3	5. 2 и 4	6. 5	7. 2	8. 3	9. 4	10. 3 и 5
11. 1	12. 2	13. 1	14. 4	15. 5	16. 2	17. 3 и 5	18. 2 и 4	19. 2 и 5	20. 1
21. 3	22. 1 и 4	23. 5	24. 2	25. 1	26. 2, 3, 5	27. 2	28. 4	29. 2	30. 1, 3, 4
31. 2, 3, 5	32. 5	33. 1	34. 3	35. 1, 3, 4, 5	36. 2, 3, 4, 5	37. 2	38. 4	39. 3	40. 1
41. 3	42. 5	43. 2 и 4	44. 1 и 3	45. 4					

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Николлс Д.Г., Мартин Р., Валлас Б.Д., Фукс П.А. От нейрона к мозгу. – М.: Либроком, 2012. – 672 с.
2. Смит К. Биология сенсорных систем. – М.: Бином. Лаб. знаний, 2013. – 583 с.
3. Баарс Б., Гейдж Н. Мозг, познание, разум. Введение в когнитивные нейронауки. В 2-х частях. – М.: Бином. Лаб. знаний, 2014. – 1008 с.
4. Левин О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. – 352 с.
5. Мандель Б.Р. Психология зависимостей (аддиктология). – М.: Инфра-М, 2013. – 320 с.
6. Neuroscience in the 21st century / Editor D.W. Pfaff. – Springer, 2013. – 3087p.

7. Principles of Neural Science, Fifth Edition / Kandel E.R, Schwartz J.H., Jessell T.M., Siegelbaum S.A., Hudspeth A.J. - McGraw-Hill Professional, 2012 – 1760p.
8. Cognitive neuroscience: the biology of the mind (fourth edition) / Gazzaniga M, Ivry R.B., Mangun G.R. – Norton and Company, 2013. – 752p.
9. The Neurobiology of the Prefrontal Cortex: Anatomy, Evolution, and the Origin of Insight / Passingham R.E., Wise S.P. - Oxford Psychology, 2012. – 399 p.
10. Der-Avakian A., Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits // Trends Neurosci. – 2012. – Vol. 35. – P. 68-77.
11. De Biasi M., Dani J.A. Reward, addiction, withdrawal to nicotine // Annu Rev Neurosci. – 2011. – Vol. 34. – P. 105-130.
12. Gass T.J., Olive M.F. Neurochemical and neurostructural plasticity in alcoholism // ACS Chemical Neuroscience. – 2012. – Vol. 3. – P. 494-504.
13. DiLeone R.J., Taylor J.R., Picciotto M.R. The drive to eat: comparison and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction // Nature Neuroscience. – 2012. – Vol. 14. – 1330-1335.
14. Fürst Z., Riba P., Al-Khrasani M. New approach to the neurobiological mechanisms of addiction // Neuropsychopharmacol Hung. – 2013. - Vol. 15. – P. 189-205.

Нейрофизиология эмоций: механизмы вознаграждения и
пристрастия / Петров А.М., Земскова С.Н.

Редактор Деговцова Е.В.