

Нейробиологические механизмы подкрепления, активируемые психостимуляторами и глюкокортикоидами

ШАБАНОВ П.Д. д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии Российской военно-медицинской академии, Санкт-Петербург,
ЛЕБЕДЕВ А.А. д.м.н., профессор, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург,
МЕЩЕРОВ Ш.К. д.м.н., профессор, Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

Работа посвящена изучению участия мезокортиколимбической дофаминергической системы мозга в подкрепляющих эффектах дофаминергических средств и глюкокортикоидных гормонов. Представлены данные о морфофункциональной и нейрохимической организации мозговых систем подкрепления. Особое внимание уделено медиальной префронтальной коре и вентральной области покрышки. С помощью фармакологического анализа доказано вовлечение D_1 и D_2 семейств рецепторов дофамина в механизмы подкрепления. Значительный раздел работы посвящен онтогенетическим исследованиям формирования подкрепляющих систем. В заключительной части работы рассмотрены механизмы участия дофаминергической системы мозга в подкрепляющих эффектах глюкокортикоидов.

Введение

Эксперименты с самораздражением эмоциональных центров мозга, начатые в 1950-х годах в лаборатории Дж. Олдса, позволили картировать мозг с выделением положительных и отрицательных зон. Данные исследования дали толчок развитию представлений о подкрепляющих системах мозга как структурно-функциональной основе эмоционального поведения. Этому способствовали успехи развития нейроморфологии и функциональной нейрохимии, доказавших, что подкрепляющие системы мозга представляют собой специализированные проводящие пути в центральной нервной системе, медиаторами в которых были идентифицированы преимущественно катехоламины (норадреналин, дофамин) и серотонин. Действительно, наложение карт зон самостимуляции и топографии моноаминергических путей головного мозга дало перекрытие этих зон более чем на две трети [2, 3]. С 1980-х годов изучение подкрепляющих систем головного мозга идет в основном по пути уточнения и детализации участия отдельных морфо-функциональных образований и звеньев моноаминергических систем в феномене самораздражения мозга и других поведенческих моделях (самовведение веществ, предпочтение места и т.д.). Появляются доказательства, что существенную роль в реализации механизмов подкрепления играют эндогенные опиоиды (энкефалины, энкефалины) и опиатные рецепторы мозга. Остается неясным вопрос о долевом (или преимущественном) участии дофамина (ДА), норадреналина, серотонина, глутамата, опиоидов в механизмах эмоционального поведения и функционировании подкрепляющих систем мозга [12].

Дофаминергические системы подкрепления.

ДА-ергические нейроны локализованы в основном в области промежуточного и среднего мозга. В промежуточном мозгу выделяют четыре подгруппы нейронов (клетки A11-A14), которые иннервируют гипофиз (заднюю и промежуточную доли) и ряд ядер гипоталамуса. Группа клеток A11 локализована в задней области таламуса, перивентрикулярной части заднего гипоталамуса и заднем гипоталамическом ядре; A12 — в аркуатном ядре гипоталамуса; A13 — в медиальной части инсерта;

A14 — в передней части гипоталамуса. ДА-ергические нейроны среднего мозга формируют унислатерально восходящие проекции, среди которых условно выделяют четыре функциональных системы [8, 10, 17]: 1) нигростриатную (формируется клетками группы A9, иннервирующими хвостатое ядро и неостриатум); 2) мезолимбическую (формируется клетками группы A10, иннервирующими прилежащее ядро, обонятельные буторки, центральное и базолатеральное ядра миндалины, перегородку, дорсолатеральную часть интерстициального ядра конечной полоски, фронтальную, цингулярную энториальную кору и вентральные отделы полосатого тела); 3) мезокортикальную (формируется клетками группы A10, иннервирующими вентромедиальную область покрышки, и клетками группы A9, иннервирующими префронтальную, переднюю цингулярную, энториальную и пириформную кору, а также глубокие слои фронтальной коры) и 4) тубероинфундибулярную (формируется клетками групп A12-A14, иннервирующими срединное возвышение, ножки гипофиза, заднюю и среднюю доли гипофиза, дорсальные и передние отделы гипоталамуса). Часто мезолимбическую и мезокортикальную системы функционально объединяют в единую мезокортиколимбическую ДА-ергическую систему [5, 6].

ДА играет роль нейромедиатора в ДА-ергических системах мозга. Он синтезируется внутри нейрона из аминокислоты тирозина через образование L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-ДОФА). Выделяют три внутриклеточных компартмента (пула) ДА [8]. Вновь синтезируемый ДА высвобождается посредством экзоцитоза при деполяризации нервной терминали. Этот пул истощается необратимым ингибитором тирозингидроксилазы — метил-*p*-тирозином и не чувствителен к резерпину. Везикулярный пул ДА, истощаемый резерпином и не чувствительный к —метил-*p*-тирозиному, является основным местом хранения ДА внутри терминали и не принимает участия в высвобождении нейромедиатора. Из него восполняется выделяющийся путем экзоцитоза пул медиатора. Третий, цитоплазматический, пул ДА связан с механизмами высвобождения и обратного захвата с помощью носителя (транспортера) и блокируется кокаином. В литературе довольно часто используется условное деление хранящегося в терминали ДА на лабильное и стабильное депо, или, соответственно, на цитоплазматический и везикулярный пулы нейромедиатора [8, 24].

Существование рецепторов ДА в центральной нервной системе было доказано в 1972 году. Условно они были подразделены на два подтипа D_1 и D_2 по способности стимулировать (D_1) и не влиять (D_2) на активность аденилатциклазы. Впоследствии эта классификация была уточнена [24]. В частности, за последние 10 лет методами геной инженерии и клонирования были выделены и охарактеризованы 5 подтипов рецепторов ДА (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , и $D_{5/1b}$), которые относятся к двум молекулярным семействам рецепторов ДА — D_1 (D_1 и $D_{5/1b}$) и D_2 (D_2 , D_3 и D_4). При этом было показано, что рецепторы все рецепторы ДА могут локализоваться постсинаптически и только рецепторы D_2 и D_3 подтипов — пресинаптически. Рецептор ДА сопряжен с G-белком и участвует в осуществлении передачи внутриклеточного сигнала. Он представляет полипептид, состоящий из семи трансмембранных доменов, экстраклеточных и внутриклеточных петель с внеклеточным N-концом и цитоплазматическим C-концом. Лиганд, связываясь с рецептором, активирует эффекторную систему через G-белок и запускает образование вторичных мессенджеров, которые изменяют активность регуляторных белков (протеинкиназ), вызывая клеточный ответ. Рецепторы ДА были охарактеризованы фармакологически. При этом было найдено, что по своим фармакологическим свойствам D_2 рецепторы ДА значительно отличаются от рецепторов D_1 подтипа. В частности, D_2 , D_3 и D_4 рецепторы проявляют высокое сродство к бутирофенонам и низкое к бензазепинам [8]. D_4 рецептор имеет низкое сродство к антагонистам ДА, но высокую аффинность к нейролептику клозапину (дибензазепин).

Рецепторы ДА участвуют во многих функциях организма. Их молекулярная гетерогенность предполагает вовлечение в различные физиологические отправления. В частности, показано, что D_1 в большей степени, чем D_2 и D_3 рецепторы, контролируют двигательную активность. Оба семейства D_1 и D_2 рецепторов ДА, локализованные в мезокортиколимбической системе, не только участвуют, но и определяют подкрепляющие свойства психостимуляторов [5], физиологической самостимуляции мозга [16], эффекты самовведения веществ с высоким наркотическим потенциалом [1], модулируют подкрепляющее действие глюкокортикоидных гормонов [15, 16]. Важное значение отводят D_1 и D_2 семействам рецепторов ДА в процессах обучения и памяти, причем найдено, что эффекты агонистов D_1 рецепторов реализуются в основном через $D_{5/1b}$ (гиппокамп) подтип, а поведенческие эффекты D_2 агонистов — через D_3 (перегорodka) и D_4 (гиппокамп) подтипы рецепторов соответственно. Оба семейства рецепторов (D_1 и D_2) участвуют в когнитивных и эмоциональных реакциях, опосредуемых через префронтальную кору мозга и экстрапирамидных проявлениях, связанных с полосатым телом и стриопаллидарным комплексом [24].

Изучение значения дофаминергических систем мозга в механизмах подкрепления.

В настоящей работе рассматривается и обосновывается гипотеза, что в основе внутримозгового механизма подкрепления лежит единый интегрированный механизм изменения градиента эмоциональности в сторону его возрастания или убывания (концепция эмоционального градиента). При этом состоянии единого механизма внутримозгового подкрепления определяется его связью с конкретной потребностью организма в данный момент, которая в своем психофизиологическом выражении имеет, как правило, отрицательную эмоциональную окраску. Оценка вероятности удовлетворения самых разных потребностей при выделении доминирующей потребности

создает особенности и специфику указанного градиента, обуславливает вовлечение конкретных механизмов его осуществления. Роль морфофункционального субстрата подкрепления играет мезокортиколимбическая система мозга. С нейрхимических позиций в нем участвуют различные нейромедиаторные системы, включая систему ДА, норадреналина, серотонина, ГАМК, глутамата, опиоидов. Такая многосложная, иерархически построенная система является нейробиологической основой реализации указанного механизма подкрепления.

Многочисленными работами [3, 21-23, 25] показано, что реакция самостимуляции реализуется при участии целого ряда структур лимбико-диэнцефального комплекса и коры головного мозга и включении многих нейромедиаторных систем. Задачами настоящего исследования являлись: 1) анализ участия отдельных структур мезокортиколимбической системы мозга в механизмах подкрепления; 2) анализ участия в них отдельных нейромедиаторных систем мозга; 3) сопоставление механизмов самораздражения мозга с вторично подкрепляющими механизмами награды; 4) изучение становления механизмов подкрепления в онтогенезе; 5) выявление гормональной компоненты подкрепления.

Основное внимание наших исследований уделялось роли мезокортиколимбической ДА-ергической системы в механизмах внутримозгового подкрепления. Мезокортиколимбическая система включает вентральную область покрышки, миндалевидный комплекс, медиальный передний мозговой пучок, прилежащее ядро и медиальную префронтальную кору. С помощью нейрофармакологического анализа в опытах на крысах нами было показано синергичное включение D_1 и D_2 -подобных семейств рецепторов ДА в реализацию указанного механизма [25, 26]. Было доказано, что ДА-ергический механизм является определяющим в реализации поведения самостимуляции у крыс. Кроме того, продемонстрирована модулирующая роль адренорецепторов, рецепторов ГАМК и глутамата, опиоидных рецепторов, а также стимуляторов и ингибиторов синтеза серотонина при действии агонистов ДА на реакцию самостимуляции [13, 14]. При этом выявлены особенности выработки, пороговые значения, частотные характеристики реакции самостимуляции основных структур мезокортиколимбической системы [26].

Во время реакции самостимуляции наблюдались элементы мотивационного поведения: грызение и лизание педали, фрагменты полового поведения (эрекция). Интересно отметить, что разность пороговых значений силы тока для реакции самостимуляции и наблюдаемых паттернов поведения увеличивалась при локализации электродов в каудо-ростральном (задне-переднем) направлении и достигала наибольших значений в медиальной префронтальной коре [3, 26]. Проявление мотивационных элементов поведения оказалось с зависимым от силы тока стимуляции, что согласуется с экспериментами П.В. Симонова [9], показавшего аналогичную закономерность для стимуляции структур лимбической системы мозга, в частности гиппокампа и миндалины. По-видимому, значимость подкрепления определяется тонкой регуляцией именно мотивационных систем. П.В. Симонов [9] выделяет специальный блок структур (миндалину и гипоталамус), которые в наибольшей степени регулируют мотивационные аспекты интегрированного эмоционального ответа. Кроме того, можно думать и о преимущественном включении определенных нейрхимических систем (или рецепторов в пределах нейрхимической системы) в регуляцию данного ответа организма. Так, в наших экспериментах при использовании низких значений силы тока, когда фрагменты поведения проявлялись в большей степени, ан-

антагонист D₁ рецепторов DA SCH23390 (0,05 мг/кг) блокировал вызванную фенамином (1 мг/кг) активацию реакции самостимуляции. При высоких значениях силы тока введение SCH23390 не вызывало подобного эффекта [26].

Нами были также исследованы особенности включения мнестических механизмов мозга в реализацию подкрепляющих эффектов фенамина. Фенамин относят к непрямым адреномиметикам, основным механизмом действия которого является усиление высвобождения DA и норадреналина из пресинаптических терминалей, вследствие чего происходит активация постсинаптических рецепторов DA и адренорецепторов. Фенамин часто используют в виде средства-анализатора для решения вопросов, связанных с активацией DA-ергической системы мозга. В отношении реакции самораздражения гипоталамуса фенамин в диапазоне доз от 0,5 до 5 мг/кг неизменно проявляет стимулирующий эффект. В дозе 1 мг/кг фенамин увеличивает реакцию самостимуляции на 35–40%.

При сравнении безусловных (первичных) и условных (вторичных) подкрепляющих эффектов фенамина с помощью реакции самостимуляции и условной реакции предпочтения места были показаны разные дозо-зависимые характеристики. Была выявлена дозо-зависимая диссоциация эффектов фенамина [5]. Она проявлялась в том, что фенамин в меньшей дозе (1 мг/кг) вызывал больший стимулирующий эффект в отношении реакции самостимуляции, чем в отношении условного предпочтения места, и наоборот, в большей дозе (5 мг/кг) препарат в меньшей степени активировал реакцию самостимуляции, чем предпочтение места. Несоответствие эффектов разных доз фенамина при исследовании реакции самостимуляции и условного предпочтения места можно объяснить различной физиологической сущностью применяемых методов, а именно: в основе действия вещества при самостимуляции лежит активация эмоционально-мотивационных механизмов, тогда как условное предпочтение места детерминируется как эмоциональными, так и мнестическими компонентами условнорефлекторного поведения. Повышение частоты реакции самостимуляции наблюдается непосредственно после введения фенамина и представляет собой отражение подкрепляющих свойств таких искусственных безусловных раздражителей как электрическая стимуляция мозга, участвующих в естественной регуляции положительных эмоциональных состояний [2]. Вторично-подкрепляющее действие фенамина наблюдается после ряда сочетаний препарата с окружающей обстановкой, но без его введения в последний день эксперимента. При повторных сочетаниях фармакологического препарата с обстановочными стимулами между ними возникает ассоциация, и сигналы обстановки становятся условными сигналами, вызывающими условнорефлекторную реакцию. Хотя давно сложились представления о том, что энграмма памяти локализована, тем не менее передние отделы новой коры и гиппокамп являются именно теми структурами, которые в большей степени вовлекаются в процесс формирования памятного следа [11]. По-видимому, можно думать и о преимущественном включении определенных нейробиохимических систем или их отдельных компонентов в формирование отсроченных реакций, ассоциированных с подкрепляющим действием препарата или иного биологически значимого стимула. Так, условная реакция предпочтения места наблюдается при сочетаниях обстановки как с электрической стимуляцией положительных эмоциональных зон головного мозга, так и с подачей пищи [3, 5].

Таким образом, реализация единого механизма внутримозгового подкрепления зависит как от включения эмоционально-мотивационных, так и мнестических компо-

нентов. Предполагается, что использование различных методов исследования (реакция самостимуляции в различных модификациях, условная реакция предпочтения места), преимущественно связанных с активностью того или иного компонента, позволяет выявлять нейробиохимические звенья обеспечения деятельности подкрепляющих систем мозга. Реализация механизма внутримозгового подкрепления обеспечивается взаимосвязанной работой ряда нейробиохимических систем мозга (DA-, норадреналин-, серотонин-, ГАМК-, глутаматергической, опиоидной). Степень вовлечения нейробиохимической системы зависит от ее включения в функциональный компонент единого механизма подкрепления.

Мы предполагаем, что патологические изменения функционирования подкрепляющих систем мозга связаны с нарушением и с разобщением связи между описанными компонентами. В этих условиях может наблюдаться дисбаланс нейробиохимических систем, изменение чувствительности рецепторов, синтеза медиаторов и их выделения из пресинаптической терминали. Основное внимание в наших исследованиях уделялось изучению изменения реактивности мезокортиколимбической DA-ергической системы у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции. Согласно литературным данным, у животных, выращенных в изоляции, наблюдается увеличение DA-зависимых форм поведения (после введения фенамина у них увеличивается уровень локомоций, стереотипий, персевераций), повышается экстраклеточное содержание DA в ответ на введение фенамина, увеличивается самовведение фенамина и кокаина [15, 21].

В нашей работе было использовано два методических подхода — исследование безусловных (первичных) механизмов подкрепления по изменению параметров реакции электрической самостимуляции и исследование условных (вторичных) механизмов подкрепления с помощью условной реакции предпочтения места введения фенамина.

Было установлено, что стресс, обусловленный социальной изоляцией в онтогенезе, приводит к характерным сдвигам реактивности DA-ергической системы головного мозга. SCH23390 (0,05 мг/кг), селективный антагонист D₁ рецепторов DA, тормозил выработку условной реакции предпочтения места в большей степени у крыс, выращенных в изоляции, чем у животных, выращенных в сообществе. При использовании сулпирида, антагониста D₂ рецепторов DA, достоверных различий у крыс с различным индивидуальным опытом не наблюдалось. В то же время, при введении агонистов и антагонистов D₂ рецепторов DA, бромкриптина и сулпирида соответственно, были отмечены достоверные изменения показателей реакции самостимуляции у крыс, выращенных в изоляции в отличие от крыс, выращенных в сообществе. Использование селективных агонистов и антагонистов D₁ рецепторов DA, SKF38393 (2,5 мг/кг) и SCH23390 соответственно, не выявило достоверных различий у исследованных групп животных. Полученные данные свидетельствуют о различном участии D₁ и D₂ рецепторов DA в нарушениях безусловных (первичных) и условных (вторичных) механизмов подкрепления, вызванных социальной изоляцией в раннем онтогенезе.

Таким образом, социальная изоляция в онтогенезе приводит к нейробиохимическим перестройкам механизма внутримозгового подкрепления DA-ергической природы. В основе указанных перестроек лежит дисбаланс пре- и постсинаптических элементов мезокортиколимбической системы. В то же время использование препаратов, влияющих на норадреналин-, серотонин-, ГАМК-ергическую и опиоидную системы мозга, не выявило различий в механизмах внутримозгового подкрепления у крыс, выра-

щенных в сообществе и в изоляции. Только при дополнительной активации ДА-ергических механизмов подкрепления фенамином выявлялись определенные различия по показателям реакции самостимуляции у крыс, выращенных в сообществе и в изоляции от сородичей. В частности, способность в различной степени модулировать ДА-ергические механизмы подкрепления наблюдалась при использовании целого ряда препаратов норадренергического (пропранолол), серотонинергического (*p*-хлорфенилаланин), ГАМК-ергического (бикукуллин) действия [25]. По-видимому, ДА-ергическая система подкрепления является определяющим фактором в формировании и саморазвитии центральных механизмов подкрепляющей функции мозга в онтогенезе и в первую очередь реагирует на ограничение социальной и сенсорной афферентации в онтогенезе. Норадреналин-, серотонин-, ГАМК-ергические системы мозга скорее модулируют развитие ДА-ергических механизмов внутримозгового подкрепления, чем оказывают самостоятельное действие на указанные механизмы при ограничении индивидуального опыта в онтогенезе.

Иллюстрацией изложенного выше положения могут служить опыты с реакцией самостимуляции гипоталамуса, выполненные у крыс с разрушением медиальной префронтальной коры (МПК) и введением антагониста рецепторов серотонина диэтиламида лизергиновой кислоты, или LSD. Крысам под гексеналовым наркозом униполярно разрушали МПК с помощью введения 16 мкг в 8 мкл каиново́й кислоты (Sigma, США). Одновременно в латеральный гипоталамус билатерально вживляли никромовые электроды в стеклянной изоляции. Через 10 дней после операции крыс обучали нажимать педаль камеры Скиннера для получения разряда электрического тока (прямоугольные импульсы длительностью 1 мсек, 100 Гц, длительность серии импульсов 0,4 сек, пороговые значения тока) через электроды, вживленные в гипоталамус. Регистрировали частоту нажатий педали за 15 минут и вычисляли коэффициент "рассогласования" длительности нажатий [5], по глубине которого можно судить о превалировании положительного или отрицательного эмоциональных компонентов при самостимуляции. Непрямой адреномиметик фенамина гидрохлорид (1 мг/кг) или LSD (Spofa, Чехия; 10 мкг/кг) вводили внутривентриально за 30 минут до тестирования на третий день после стабилизации реакции самостимуляции (в среднем на 4–5 день от начала обучения). Тестирование производили дважды (до введения препарата и после его инъекции) с интервалом 2–3 ч между опытами. Контрольные животные получали 0,9 %-ный раствор хлористого натрия.

Фенамин (1 мг/кг) усиливал реакцию самостимуляции интактных крыс. Частота нажатий на педаль в камере Скиннера при этом повышалась на 37%. В то же время коэффициент "рассогласования" после введения фенамина уменьшался, что свидетельствует о повышении подкрепляющих свойств стимуляции мозга. Одностороннее разрушение МПК сходно с фенамином усиливало частоту самораздражения латерального гипоталамуса, коэффициент "рассогласования" при этом резко снижался (почти в 5 раз). Фенамин, введенный животным с разрушенной МПК, сохранял свои стимулирующие свойства. Разница между контрольными животными (с разрушением коры) и крысами, получавшими препарат, составила +32%. Интересно отметить, что коэффициент "рассогласования" в этих условиях сохранил значения, характерные для животных с разрушенной МПК.

Таким образом, само одностороннее разрушение МПК не вызывает угнетающего влияния на реакцию самостимуляции гипоталамуса. Напротив, данная реакция

даже усиливается. Этот эффект сохраняется и при введении непрямого адреномиметика фенамина, что может свидетельствовать об относительной независимости ДА-ергических механизмов латерального гипоталамуса от мезокортиколимбической системы. Сходные цифры прироста частоты самостимуляции у интактных животных и у крыс с разрушенной МПК после введения фенамина (37% и 32% соответственно) позволяют допустить, что его стимулирующие свойства на реакцию самораздражения латерального гипоталамуса реализуются без определяющего участия ДА-ергических механизмов МПК. В то же время это не исключает возможное участие серотонинергических механизмов корковой регуляции реакции самостимуляции гипоталамуса. Поэтому во второй серии исследований мы использовали группу крыс только с разрушенной МПК для анализа возможного серотонинергического компонента в стимулирующем эффекте фенамина на реакцию самораздражения.

Антагонист центральных рецепторов серотонина LSD (10 мкг/кг) достоверно не менял частоту самостимуляции гипоталамуса интактных крыс и животных с разрушенной МПК, хотя и проявил тенденцию к ее увеличению. В этих условиях эксперимента стимулирующий эффект фенамина, введенного через 15 мин после инъекции LSD, полностью устранялся. Об этом свидетельствует как уменьшение частоты самораздражений мозга (на 15% по отношению к контролю и на 24% по отношению к животным, получавшим только LSD), так и увеличение коэффициента "рассогласования". Следовательно, блокада рецепторов серотонина у крыс с разрушением МПК препятствует реализации стимулирующего действия фенамина на подкрепляющие системы гипоталамуса крыс.

Таким образом, полученные результаты можно трактовать по крайней мере с двух позиций: 1) независимости реализации реакции самораздражения латерального гипоталамуса от ДА-ергических влияний МПК и 2) возможные влияния МПК на гипоталамическую самостимуляцию осуществляются преимущественно через серотонинергические механизмы.

Электрическая стимуляция медиального переднего мозга, в частности латерального гипоталамуса, вызывает мощный подкрепляющий эффект, функциональная нейроанатомия и физиология которого является областью научного интереса многих исследователей мозга. Тонкие нейроанатомические исследования выявили более 50 аксональных проводящих путей, проходящих через медиальный переднемозговой пучок, активируемых при электрической стимуляции [28]. На основании психофизических и других экспериментов была сформулирована гипотеза о том, что подкрепляющий сигнал опосредуется прохождением нисходящей из переднего мозга, в частности МПК, аксональной системой, иннервирующей вентральную область покрышки и латеральный гипоталамус [29]. Полученные в наших опытах результаты показывают, что разрушение МПК у половозрелых крыс не меняет реакции фенамина на самораздражение гипоталамуса, что позволяет допустить либо временную компенсацию функционального дефекта МПК, либо управление самостимуляцией не только через ДА-ергические терминали, либо оба рассматриваемых механизма. Первое допущение, логичное по сути, нельзя исключать только на основании полученных нами данных об отсутствии (непроявлении) облегчающего эффекта фенамина на реакцию самораздражения после блокады центральных серотонинергических рецепторов LSD. Оно, безусловно, требует специальной экспериментальной проверки. Второе допущение становится очевидным, поскольку налицо факт отсутствия стимулирующего эффекта фенамина после вве-

дения LSD. Следовательно, в этот феномен вовлекаются по крайней мере рецепторы серотонина. Но, что самое интересное, их блокада с помощью LSD практически не влияет на реакцию самостимуляции гипоталамуса, что косвенно может свидетельствовать в пользу гипотезы авторегуляции ДА-ергической подкрепляющей системы латерального гипоталамуса. Данная гипотеза [30] постулирует, что латеральный гипоталамус имеет независимую нейрональную систему обеспечения подкрепляющих свойств структуры, главным образом ДА-ергических. С другой стороны, в работах [28, 29] показано, что разрушение нейронов гипоталамуса с помощью возбуждающих аминокислот, в частности иботеновой и N-метил-D-аспарагиновой, не меняет характеристик самостимуляции. Это противоречит концепции L. Velley [30]. Однако, полученные нами результаты нельзя трактовать только с точки зрения одной из двух приведенных гипотез, поскольку обе они сформулированы на основании нейрохимических разрушений гипоталамуса с помощью возбуждающих аминокислот, в первом случае каиново́й, а во втором иботеново́й и N-метил-D-аспарагиновой. Полиморфность нисходящих волокон переднемозгового пучка из МПК в гипоталамус вполне допускает участие серотонинергического компонента в эффектах самостимуляции, как и не исключает системы авторегуляции латерального гипоталамуса в осуществлении реакции самостимуляции. По-видимому, ответ на этот вопрос может быть дан на основании изучения взаимодействия нейромедиаторных и нейромодуляторных систем мозга, не только исключительно моноаминергических, но и возможно пептидергических.

Исследования по повреждению мезокортиколимбических структур в раннем онтогенезе подтвердили предположение о важной роли ДА-ергической системы мозга в развитии механизма внутримозгового подкрепления. Повреждения мезокортиколимбических ДА-ергических структур в раннем онтогенезе вызывало значительное повышение чувствительности к агонистам ДА (фенамин, апоморфин) только у крыс, выращенных в изоляции. В то же время, повреждения указанных структур у животных, выращенных в сообществе, не выявили достоверных различий по показателям реакции самостимуляции по сравнению с интактными крысами [25]. Приведем конкретные примеры таких исследований.

Крысам породы Вистар в возрасте 17 дней разрушали вентральную область покрышки (ВОП) введением нейротоксина каиново́й кислоты. С этого возраста их выращивали в условиях социальной изоляции от сородичей. В половозрелом возрасте (90–100 дней) животных оперировали, вживляя им электроды в медиальный передний мозговой пучок, проходящий через латеральный гипоталамус. В дальнейшем таких крыс обучали реакции pedalной самостимуляции. Частота реакции самостимуляции латерального гипоталамуса достоверно не отличалась у крыс, выросших в сообществе и в условиях социальной изоляции. Коэффициент “рассогласования” у крыс-изолянтов был почти вдвое ниже, чем у животных, выращенных в социально обогащенной среде, что указывает на возрастание в данной группе подкрепляющих свойств стимуляции. Разрушение ВОП лишь у сгруппированных крыс несколько облегчало реакцию самостимуляции (достоверно уменьшился коэффициент “рассогласования” без изменения частоты нажатий на педаль), не меняя ее у изолянтов. Фенамин в равной степени (на 37%) повышал частоту самостимуляции у интактных сгруппированных и изолированных животных. Такой же показатель (+35%)

сохранялся после разрушения ВОП у крыс, выросших в сообществе, однако он увеличивался до 90% у крыс-изолянтов с разрушением ВОП. Таким образом, животные, выросшие в условиях социальной изоляции, проявляют большую чувствительность к фенамину, нежели сгруппированные крысы, о чем свидетельствует более значимое снижение коэффициента “рассогласования” у крыс-изолянтов. Эта чувствительность повышается более чем в 2,5 раза у изолянтов с разрушением ВОП, тогда как у сгруппированных животных она не меняется.

Разрушение катехоламинергических нейронов нейротоксином 6-гидроксидофамином (6-ОНДА) резко угнетало реакцию самостимуляции. Подавление самостимуляции отчетливо наблюдалось уже на 3-й день после введения нейротоксина и сохранялось в течение месяца. Наиболее ярко это проявилось у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции (табл. 1). Введение на этом фоне фенамина приводило лишь к частичному восстановлению реакции самостимуляции. Частота нажатия на педаль в этом случае не достигала исходной (контрольной) величины, хотя увеличивалась почти втрое по сравнению с показателями самостимуляции на фоне действия нейротоксина. Данный эффект был преходящим: на следующий день после оценки действия фенамина частота самостимуляции была типичной для 6-ОНДА.

Резкое снижение частоты самостимуляции после интракестерального введения 6-ОНДА было обусловлено дегенерацией катехоламинергических терминалей мозга. Об этом свидетельствует почти трехкратное уменьшение содержания норадреналина и ДА в гипоталамусе при неизменном уровне серотонина и его метаболита 5-оксииндолуксусной кислоты после инъекции нейротоксина (табл. 2). Катехоламины в этом случае определяли спектрофлуориметрическим методом [4].

Интересно отметить, что выращивание животных в социально обедненной среде существенно меняет обмен ДА (табл. 3). Так, у крыс-изолянтов разрушение ВОП каиново́й кислотой в раннем онтогенезе приводит к трехкратному снижению содержания ДА и его метаболита диоксифенилуксусной кислоты в вентральном мезэнцефалоне взрослых крыс по сравнению с животными, выращенными в сообществе. Уровень гомованилиновой кислоты в данной структуре не менялся. Данные получены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектором [20]. Снижение уровня ДА и замедление его обмена после разрушения ВОП, по-видимому, может объяснить повышение чувствительности животных-изолянтов к действию фенамина, что было выявлено в опытах с самостимуляцией гипоталамуса.

Выполненное исследование показало, что социальная изоляция крыс от сородичей в раннем онтогенезе незначительно меняет реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. Только специальными методами, в частности определением коэффициента “рассогласования” длительности нажатия было обнаружено повышение подкрепляющих свойств электрической стимуляции. Это свойство существенно возрастало у изолянтов после разрушения ВОП каиново́й кислотой, что проявлялось значительным облегчением реакции самостимуляции у таких животных после введения непрямого адреномиметика фенамина. Данный феномен, по-видимому, связан с меньшей стабильностью ДА-ергической системы животных, подвергнутых изоляции, на что указывают биохимиче-

ские данные о почти трехкратном снижении уровня ДА и его метаболита диоксифенилуксусной кислоты в вентральном мезэнцефалоне таких животных по сравнению с крысами, выращенными в условиях обогащенной среды. Такое снижение содержания ДА и замедление его обмена способствует повышению чувствительности катехоламинергических, главным образом ДА-ергических, нейронов к действию фенамина, что проявляется более мощной стимуляцией самораздражения гипоталамуса крыс-изолянтов с разрушенной ВОП. Следует отметить, что каиновая кислота не является специфическим в отношении катехоламинергической системы нейротоксином, а относится к разряду так называемых возбуждающих нейротоксинов, или эксайтотоксинов, вызывающих гибель нейронов за счет перевозбуждения иннервируемой нервной клетки [28, 29]. Поэтому введение каиновой кислоты в какую-либо структуру (в наших исследованиях в ВОП) приводит к дегенерации лишь части катехоламинергических терминалей, другая же их часть остается интактной. Видимо, именно за счет этой оставшейся части катехоламинергических нейронов и осуществляется феномен усиления самостимуляции у крыс-изолянтов с разрушенной ВОП.

С другой стороны, следует особо оговорить эффекты 6-ОНДА. Он относится к группе относительно специфических катехоламинергических нейротоксинов, вызывающих избирательную дегенерацию преимущественно ДА-ергической проводящей системы [18]. Введение 6-ОНДА в цистерну мозга приводит не к тотальному нейротоксическому эффекту,

а к мягкому ДА-селективному нейротоксическому действию [7]. При этом если 6-ОНДА применяется в относительно небольших дозах (75—150 мкг), то большинство нейронов не подвергаются хроматолизу, а морфологически выглядят как находящиеся в состоянии парабיוза (гиперхромные и частично сморщенные, но не распадающиеся клетки). В таком состоянии они обнаруживаются до 2,5—6 мес после однократного субокипитального введения [7]. Данный факт находится в соответствии и с полученными нами данными об угнетающем самостимуляцию действии 6-ОНДА, которое сохраняется по крайней мере в течение последующего месяца после однократной инъекции нейротоксина. Более того, парабюотическое состояние нервных клеток не исключает возможность их функциональной компенсации, что мы и наблюдали после введения фенамина на фоне действия 6-ОНДА. Однако значения самостимуляции, обусловленной введением фенамина, не достигали исходного (контрольного) уровня, тем более не приходится говорить об истинном стимулирующем эффекте фенамина на самостимуляцию. Все это связано с видимым функциональным дефектом катехоламинергической системы, вызванным 6-ОНДА. Об этом свидетельствуют и биохимические опыты, показывающие снижение ДА и норадреналина в гипоталамусе крыс после введения 6-ОНДА. Считается, что после внутрижелудочкового или интрацистернального введения нейротоксина в большей степени страдают катехоламинергические синапсы и рецепторы катехоламинов [6, 7]. Однако оставшиеся интактными

Таблица 1.

Влияние 6-ОНДА и фенамина на самостимуляцию крыс с разрушенной ВОП, выросших в изоляции

Группа крыс	Число нажатий на педаль в течение 15 мин	Коэффициент "рассогласования"
Контроль (интактные)	618 108	0,23 0,09
6-ОНДА (7-е сутки)	184 86*	0,67 0,11*
6-ОНДА + фенамин (7 суток)	487 119*#	0,53 0,15*

Примечание. *P<0.05 по отношению к контролю; #P<0.05 по отношению к группе крыс, получавшей 6-ОНДА.

Таблица 2.

Влияние внутрицистернального введения 6-ОНДА на содержание биогенных аминов в гипоталамусе крыс (нмоль/г ткани мозга)

Вещество, доза	Уровень биогенных аминов в гипоталамусе			
	Норадреналин	Дофамин	Серотонин	5-оксииндолуксусная кислота
Контроль (0,9%-ный раствор NaCl, 10 мкл)	5.02 0.30	11.02 1.18	6.36 0.34	3.56 0.22
6-ОНДА, 75 мкг	1.66 0.24*	3.02 0.53*	5.45 0.23	3.40 0.05

Примечание. Все внутрицистернальные инъекции были сделаны за 6 суток до декапитации под эфирным наркозом. *P<0.05 по отношению к контролю.

Таблица 3.

Концентрации ДА и его метаболитов в вентральном мезэнцефалоне половозрелых крыс после разрушения ВОП каиновой кислотой в раннем онтогенезе (нмоль/г ткани мозга)

Группа крыс	Дофамин	Диоксифенилуксусная кислота	Гомованилиновая кислота
Выросшие в сообществе	7.11 0.64	2.11 0.31	0.83 0.17
Выросшие в изоляции	1.88 0.26*	0.63 0.13*	0.60 0.16

Примечание. *P<0,05.

Таблица 4.

Дозо-зависимые эффекты дексаметазона на условное предпочтение места у крыс

Группа животных	Время пребывания в непридпочитаемом отсеке, с	
	До обусловливания	После обусловливания
Контроль (0,9%-ный раствор NaCl)	105 13	115 17
Дексаметазон 0,125 мг/кг	141 23	202 48
Дексаметазон 0,25 мг/кг	107 12	262 17*#
Дексаметазон 0,5 мг/кг	99 7	164 14*#
Дексаметазон 0,75 мг/кг	111 19	346 16*#

Примечание. *P<0.05 по отношению к показателям до обусловливания дексаметазоном; #P<0.05 по отношению к контрольной группе.

Таблица 5.

Влияние фенамина и дексаметазона (0.25 мг/кг) на формирование условного предпочтения места (вариант исходного отсутствия предпочтения отсека) у крыс

Группа животных	Время пребывания в непридпочитаемом отсеке, с	
	До обусловливания	После обусловливания
Дексаметазон 0,25 мг/кг	239 37	298 28
Фенамин 0,25 мг/кг	282 26	256 29
Фенамин 0,5 мг/кг	306 30	452 31*
Дексаметазон 0,25 мг/кг + фенамин 0,25 мг/кг	281 34	372 27*

Примечание. *P<0.05 по отношению к показателям до обусловливания дексаметазоном.

нейроны компенсируют нейротоксический эффект 6-ОНДА, возможно за счет ГАМК- или аденозин(пурин)ергических рецепторов, локализованных на катехоламинергических терминалях [27].

По-видимому, полноценный индивидуальный опыт, воздействие широкого спектра биологически значимых раздражителей (социальные контакты) до полового созревания стимулируют не только развитие адаптивных функций мозга, но и процессов функциональной реорганизации нейронных систем, направленных на компенсацию повреждений, произведенных в раннем постнатальном периоде. Иное дело, если после таких повреждений животные выращиваются в социальной изоляции. Мозг таких животных, характеризующийся гиперчувствительностью к патогенным воздействиям и дисбалансом систем подкрепления [3], оказывается неспособным компенсировать выпадение из саморазвивающейся мезокортиколимбической системы определенных звеньев, что в определенной мере позволяет выявить их роль в регуляции эмоционального поведения. Односторонние повреждения мезокортиколимбических структур в раннем онтогенезе компенсируются у животных, содержащихся в сообществе, но не компенсируются у крыс, выращенных в изоляции, что можно определить по показателям реакции самостимуляции.

При использовании пептидергических средств только алаптит, обладающий выраженными ДА-ергическими свойствами, вызывал разнонаправленные эффекты у крыс, выращенных в сообществе и в изоляции [5, 15]. Применение арг⁸-вазопрессина и налоксона, антагониста опиоидных рецепторов, не выявило различий у исследуемых групп крыс.

Значение дофаминергической системы мозга в механизмах подкрепления глюкокортикоидных гормонов у крыс.

Ранее было показано, что гормоны стресса — глюкокортикоиды, так же как и их агонисты, в том числе и дексаметазон, играют важную роль в механизмах подкрепления [22]. Полученные нами данные говорят о разном действии синтетического агониста рецепторов глюкокортикоидов дексаметазона на механизмы внутримозгового

подкрепления у животных, выращенных в сообществе и в изоляции. Мы использовали модель условного предпочтения места в варианте начального предпочтения или непридпочтения одного из отсеков двухкамерной установки для оценки подкрепляющих свойств дексаметазона. Дексаметазон (0,12—0,75 мг/кг) вызывал дозо-зависимое предпочтение места только в непридпочитаемом отсеке установки (табл. 4). В противоположность этому, у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, не отмечали типичного дозо-зависимого предпочтения места. Более того, меньшая доза кортикостероида (0,25 мг/кг) вызывала больший эффект, чем доза 0,75 мг/кг. SCH23390 (0,05 мг/кг), антагонист D₁ рецепторов ДА, не влиял, а сулпирид (20 мг/кг), антагонист D₂ рецепторов ДА, устранял подкрепляющий эффект дексаметазона. Фенамин (0,5—1 мг/кг) вызывал предпочтение места в обоих вариантах модели условного предпочтения. В пороговой дозе (0,25 мг/кг) фенамин не вызывал предпочтения места, если вводился один (табл. 5), но проявлял свой подкрепляющий эффект после предварительной инъекции дексаметазона (0,25 мг/кг). По-видимому, подкрепляющие свойства дексаметазона связаны с регуляцией высвобождения ДА из пресинаптических депо с помощью D₂ ауторецепторов медиатора.

Аналогичную закономерность наблюдали и при использовании метода самостимуляции латерального гипоталамуса в камере Скиннера у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции. В этом случае дексаметазон (0,75 мг/кг) не вызывал активации реакции самостимуляции у крыс-изолянтов, в то время как в низкой дозе (0,25 мг/кг) кортикостероид проявил тенденцию к повышению числа нажатий на педаль. Видимо, крысы-изолянты более чувствительны к действию псостимуляции или дальнейшего увеличения предпочтения места. Одним из механизмов данного феномена может быть десенситизация пресинаптических рецепторов ДА мезокортиколимбической системы и/или рецепторов глюкокортикоидов [19]. Полученные результаты дают возможность сделать теоретическое обоснование роли гормонов стресса в механизмах реактивности мезокортиколимбической системы головного мозга при ограничении индивидуального опыта в онтогенезе.

Заключение

Таким образом, ограничение индивидуального опыта в онтогенезе приводит к ряду изменений механизма внутри-мозгового подкрепления: повышению чувствительности рецепторов ДА, дисбалансу пре- и постсинаптических механизмов мезокортиколимбической системы мозга, различию действия синапсотропных средств на подкрепляющие свойства агонистов ДА. При этом особую роль в изменении реактивности мезокортиколимбической системы играют нейропептиды с ДА-зависимыми свойствами и глюкостероиды. Сама мезокортиколимбическая система является центральным звеном интегрированного механизма изменения эмоциональности в сторону его возрастания или убывания. Такая эмоциональность (градиент) носит флуктуирующий характер, уменьшаясь или возрастая в зависимости от конкретной потребности организма в данный момент. Доминирующая потребность создает особенности и специфику указанного градиента, обуславливает вовлечение конкретных механизмов его осуществления. Психофизиологическим субстратом подкрепления является именно мезокортиколимбическая система мозга. С точки зрения нейробиологии, в функционировании такой системы участвуют различные медиаторы и нейромодуляторы. Определяющую роль в них играет система ДА. Другие нейромедиаторные системы (норадреналина, серотонина, ГАМК, глутамата, опиоидов) модулируют ее основное эмоциогенное действие. Эта система построена по иерархическому принципу, где каждая компонента выполняет свое конкретное предназначение.

Список литературы

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский диалект, 2000.
2. Вальдман А.В., Бабаян Э.А., Звартау Э.Э. Психо-фармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий. М.: Медицина, 1988.
3. Вартанян Г.А., Петров Е.С. Эмоции и поведение. Л.: Наука, 1989.
4. Коган Б.М., Нечаев Н.В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксииндоуксусной кислоты в одной пробе // Лаб. дело. 1979. № 5. С. 301—303.
5. Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // Журн. высш. нервн. деят. 1992. Т. 42. Вып. 4. С. 692—698.
6. Лебедев А.А., Лосева И.В., Шабанов П.Д. Эффекты дофаминергических средств на самостимуляцию латерального гипоталамуса и обмен дофамина в мозге крыс-изоляторов с разрушением вентральной области покрышки // Журн. высш. нервн. деят. 1995. Т. 45. Вып. 2. С. 395—401.
7. Отеллин В.А. Медиаторные системы головного мозга: субстрат межнейронных связей, мишени фармакологических воздействий и объемы трансплантаций // Актуальные вопросы биологии и медицины. Фундаментальные и прикладные проблемы / Под ред. Н.П. Бехтеревой. Л.: АМН СССР. 1990. № 2. С. 74—85.
8. Раевский К.С., Сотникова Т.Д., Гайнетдинов Р.Р. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27. № 4. С. 3—29.
9. Симонов П.В. Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987.
10. Угрюмов М.В. Дифференцировка дофаминергических нейронов in situ, in vitro и в трансплантате // Рос. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 10. С. 1019—1028.
11. Шабанов П.Д., Бородин Ю.С. Нарушения памяти и их коррекция. Л.: Наука, 1989.
12. Шабанов П.Д., Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма. СПб: Лань, 1998.
13. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Блокада серотонинергических рецепторов мозга диэтиламином лизергиновой кислоты препятствует облегчающему эффекту фенамина на самостимуляцию крыс с разрушением медиальной префронтальной коры // Журн. высш. нервн. деят. 1994. Т. 44. Вып. 6. С. 1124—1129.
14. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Дофаминергический и серотонинергический компоненты реакции самостимуляции латерального гипоталамуса крыс с разрушением медиальной префронтальной коры // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1994. Т. 80. № 1. С. 19—25.
15. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Ноздрачев А.Д. Функциональное маркирование состояния социальной изолированности с помощью аналога меланостатина алапиды у крыс // ДАН. 1999. Т. 368. № 2. С. 283—285.
16. Шабанов П.Д., Ноздрачев А.Д., Лебедев А.А., Лебедев В.В. Нейрохимическая организация подкрепляющих систем мозга // Рос. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2000. Т. 86. № 8. С. 935—945.
17. Björklund A., Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS // Classical neurotransmitters in the CNS. Part I. Handbook of chemical neuroanatomy. Vol. 2 / Ed. by A. Björklund and T. Hökfelt. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier, 1984. P. 55—122.
18. Carey R.J. Unilateral 6-hydroxydopamine lesion of dopamine neurons produced bilateral self-stimulation deficits // Behav. Brain Res. 1982. Vol. 6. № 2. P. 101—114.
19. Gurkovskaya O.V., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Reinforcing properties of dexamethasone // Psychoneuroendocrinology. 1997. Vol. 22. Suppl. 2. P. S205.
20. Krasnova I.N., Bychkov E.R., Lyudyno V.I. et al. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine contents in the brain of 6-hydroxydopamine lesioned rats // Neurosci. 2000. Vol. 85. № 1. P. 113—117.
21. Lebedev A.A., Panchenko G.N., Shabanov P.D. Dopaminergic mode of action for melanostatin analogue in animal model of social isolation // Neuroendocrinology Letts. 1993. Vol. 15. № 4. P. 320.
22. LeMoal M., Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles // Physiol. Rev. 1991. Vol. 71. P. 155—232.
23. McBride W.J., Murphy J.M., Ikemoto S. Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies // Behav. Brain Res. 1999. Vol. 101. P. 129—152.
24. Missale C., Nash R., Robinson S.W. et al. Dopamine receptors: From structure to function // Physiol. Rev. 1998. Vol. 78. № 1. P. 189—225.
25. Panchenko G.N., Lebedev A.A., Shabanov P.D. Comparison of the effects of dopamine agonists on self-stimulation of the hypothalamus with lesioning of mesolimbic brain structures in rats reared in conditions of social isolation // Neurosci. Behav. Physiol. 1998. Vol. 28. № 2. P. 130—135.
26. Petrov E.S., Lebedev A.A. Dopamine and reinforcing system of the brain // Neurosci. Behav. Physiol. 1997. Vol. 27. № 3. P. 309—311.
27. Phillips A.G., Fibiger H.C. Neuroanatomical bases of intracranial self-stimulation: untangling the gordian knot // Neuropharmacological Bases of Reward / Eds. Lieberman J. and Cooper S.J. New York: Oxford Univ. Press, 1989. P. 66—105.
28. Stellar J.R. Investigating the neural circuitry of brain stimulation reward // Progr. in Psychobiol. and Physiol. Psychol. / Eds. Epstein A. and Morrison A. New York: Academic Press, 1990. Vol. 17. P. 235—294.
29. Stellar J.R., Hall F.S., Waraczynski M. The effects of excitotoxic lesions of the lateral hypothalamus on self-stimulation reward // Brain Res. 1991. Vol. 541. № 1. P. 29—40.
30. Velley L. Effects of ibotenic acid lesion in the basal forebrain on electrical self-stimulation in the middle part of the lateral hypothalamus // Behav. Brain Res. 1986. Vol. 20. № 3. P. 303—311.