

Значение системы ГАМК и дофамина в ядре ложа конечной полоски для подкрепляющих эффектов наркогенов опиоидной и неопиоидной структуры на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс*

ШАБАНОВ П.Д.¹

д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

ЛЕБЕДЕВ А.А.

д.б.н., профессор, старший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова
НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург,
197376, ул. акад. Павлова, 12, тел. (812)234-2735; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

ЯКЛАШКИН А.В.¹

соискатель кафедры фармакологии

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;
194044, ул. акад. Лебедева, 6; тел. (812)542-4397

Крысам-самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для изучения реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в ядро ложа конечной полоски (система расширенной миндалины) для введения фармакологических веществ (1 мкг в 1 мкл на инъекцию). Блокада ГАМК_A рецепторов (бикуккуллин), входящих ионных токов Na⁺ (лидокаин) или D₁-рецепторов дофамина (SCH23390) в ядре ложа конечной полоски снижала, а блокада D₂-рецепторов дофамина (сульпирид) умеренно повышала самостимуляцию латерального гипоталамуса. По степени угнетения самостимуляции вещества можно расположить в следующем порядке: лидокаин > SCH23390 ≈ бикуккуллин (вещества расположены в порядке убывания активности). На фоне блокады рецепторов ГАМК бикуккулином в ядре ложа конечной полоски только этаминал-натрий сохранял свое психоактивирующее действие, а фенамин, фентанил и лей-энкефалин его не проявляли. Блокада D₁-рецепторов дофамина вообще препятствовала развитию подкрепляющих эффектов всех изученных наркогенов. Напротив, внутривещное введение лидокаина в ядро ложа конечной полоски усиливало эффекты фенамина, фентанила и лей-энкефалина, не влияя на действие этаминал-натрия. В то же время блокада D₂-рецепторов дофамина сульпиридом усиливала самостимуляцию и потенцировала положительное подкрепляющее действие этаминал-натрия и лей-энкефалина, не влияя на эффекты фенамина и фентанила. Таким образом, ядра ложа конечной полоски оказывают управляющее влияние на гипоталамус, которое имеет преимущественно ГАМК- и дофаминергическую природу. ГАМК осуществляет отрицательное (тормозящее) действие. Через D₁-рецепторы дофамина реализуется прямое положительное (активирующее) действие на латеральный гипоталамус, а D₂-рецепторы дофамина ядра ложа конечной полоски ограничивают положительные эффекты наркогенов.

Ключевые слова: самостимуляция мозга, ГАМК, дофамин, ядро ложа конечной полоски, латеральный гипоталамус, бикуккуллин, лидокаин, сульпирид, SCH23390, фенамин, фентанил, этаминал-натрий, лей-энкефалин

Введение

Аномальное функционирование эмоциогенных структур мозга, прежде всего, структур медиального переднемозгового пучка [7, 8, 14], включая гипоталамус и миндалину, лежит в основе действия различных наркогенов. Ведущее значение в исследовании механизмов зависимости делается на изучении системы расширенной миндалины (extended amygdala), которая локализуется в пределах базального переднего мозга и включает центральное и медиальное ядра миндалины, ядро ложа конечной полоски, медиальную часть приле-

жащего ядра (shell) и сублентиккулярный отдел безымянной субстанции [13, 15, 24, 26—29]. Система расширенной миндалины была выделена анатомически согласно единому строению клеток, содержанию медиаторных и пептидных веществ и внутримозговым связям. Эта система состоит из стриатоподобных ГАМКергических клеток и содержит большое количество кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг гормона; КРГ) [9, 14, 24, 26]. Являясь звеном экстрагипоталамической системы КРГ, система расширенной миндалины влияет на стресс-зависимое поведение, играет роль в инициа-

* Поддержано грантом РФФИ №10-04-00473а

ции эмоционально-мотивированного ответа и опосредует анксиогенные эффекты КРГ [16, 20, 26]. В соответствии с современными представлениями, ядра ложа конечной полоски являются центральным звеном в обеспечении эмоциогенных реакций, опосредуемых психо-нейроэндокринологическими механизмами [16, 17, 20]. С этих позиций, ядра ложа конечной полоски посредством ГАМКергических нейронов активируют паравентрикулярные ядра гипоталамуса, обеспечивая высвобождение гипоталамического КРГ. С другой стороны, ядра ложа конечной полоски через активацию системы КРГ связаны с голубым пятном, а через него имеют прямой выход на миндалину [17]. Миндалина, в свою очередь, оказывает прямое тормозящее действие на ядра ложа конечной полоски (включаются как ГАМКергические, так и КРГ-опосредованные механизмы). Норадренергические связи голубого пятна реализуются возбуждением гиппокампа, посредством глутамата активирующего ядра ложа конечной полоски, и паравентральных ядер гипоталамуса через вентральный норадренергический пучок [16]. Таким образом, ядра ложа конечной полоски выполняют координирующую роль в осуществлении связанных с КРГ и классическими медиаторами (дофамин, ГАМК, норадреналин) эмоциогенных реакций, главным образом реакций стресса.

В предыдущих исследованиях [3, 7, 8, 11] нами показана возможность прямого управляющего действия со стороны центрального ядра миндалины на гипоталамус посредством механизмов, вовлекающих КРГ и дофамин. Этот механизм значим для реализации подкрепляющих эффектов опиатов и опиоидов [8]. Более того, блокада рецепторов КРГ и дофамина в центральном ядре миндалины устраняет подкрепляющие эффекты опиатов (морфин, фентанил), но не влияет на эффекты психостимулятора фенамина и барбитуратов [7, 11]. По-видимому, этим двум структурам расширенной миндалины — центральному ядру миндалины и ядрам ложа конечной полоски — и принадлежит координирующая роль в формировании эмоциональных стресс-реакций, опосредуемых как медиаторами, так и нейропептидами (КРГ, в частности). Поэтому *целью настоящей работы* было выяснение значения системы ГАМК и дофамина в ядрах ложа конечной полоски для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (опиатов, опиоидов, психостимуляторов) на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс.

Материал и методы исследования

Опыты выполнены на 42 крысах-самцах Вистар массой 200—250 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пи-

ще в условиях инвертированного света 8.00—20.00 при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Вживление электродов в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы Medicoor, Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25—0,30 мм, его толщина 0,12 мм) по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагитального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа согласно атласу К. Кенига и А. Клиппеля [18]. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Электроды фиксировали на черепе животного самотвердеющей пластмассой. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции.

Канюли из нержавеющей стали диаметром 0,25 мм вживляли униполярно в левое ядро ложа конечной полоски (рис. 1) одновременно с гипоталамическими электродами по следующим координатам: AP = 0,5 мм назад от брегмы, SD = 1,5 мм латерально от сагитального шва, Н = 6,7 мм от поверхности черепа [18]. Канюли фиксировали на черепе животного самотвердеющей пластмассой и после операции закрывали специальным колпачком, который временно снимали для введения веществ в структуру мозга.

По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

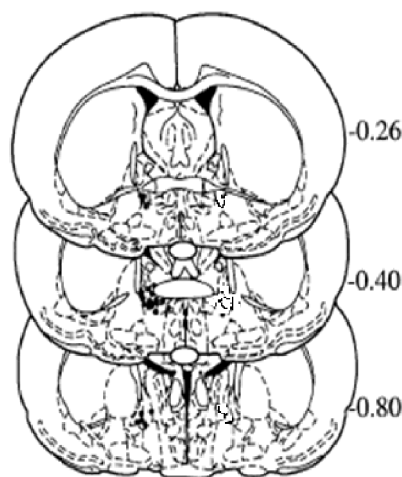


Рис. 1. Морфологическая картина зон микроинъекций веществ в ядро ложа конечной полоски, координаты по атласу К. Кенига и А. Клиппеля [18]. Показаны фронтальные срезы в мм относительно брегмы

Для воспроизведения самораздражения мозга у крыс использовали классический вариант изучения самостимуляции мозга в виде pedalной самостимуляции в камере Скиннера. Через 10 дней после вживления электродов в мозг крыс обучали нажимать на педаль в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Для повторного раздражения животное было вынуждено вновь нажимать на педаль. Частота и длительность нажатий регистрировались автоматически. Анализировали частоту и время каждого нажатия на педаль. На основании этих результатов вычисляли коэффициент «рассогласования» [1, 5]. Коэффициент «рассогласования» принимает значения от 1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы самостимуляции. Уменьшение коэффициента «рассогласования» указывает на подкрепляющих свойств самостимуляции, вследствие чего коэффициент «рассогласования» является удобным дополнительным показателем для оценки действия фармакологических препаратов. Последние вводили на 3-й день эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Регистрировали число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования» в течение 10 мин эксперимента, затем производили внутривентрикулярную микроинъекцию препарата, и через 15–20 мин регистрировали те же показатели (число нажатий на педаль и коэффициент «рассогласования») за 10-минутный интервал времени.

Для фармакологического анализа использовали психомоторный стимулятор фенамин (1 мг/кг), синтетический опиатный анальгетик фентанил (0,1 мг/кг), барбитурат этаминал-натрий (5 мг/кг), опиоид лей-энкефалин (1 мг/кг), которые вводили внутривентрикулярно за 30 мин до изучения самостимуляции (после определения фоновых ее значений). Бикукуллин (антагонист ГАМК_A-рецепторов), лидокаин (блокатор входящих Na⁺ каналов), сульпирид (антагонист D₂-рецепторов дофамина) и SCH23390 (антагонист D₁-рецепторов дофамина), все по 1 мкг (Sigma, США) вводили внутривентрикулярно в ядро ложа конечной полоски через вживленную в эту мозговую структуру канюлю. Субстанции веществ растворяли в дистиллированной воде и вводили в объеме 1 мкл с помощью микроинъектора СМА-100 (Швеция) в течение 30 с за 10–15 мин до тестирования после определения исходных значений самораздражения латерального гипоталамуса.

Выборка для каждого вещества составила не менее 10–12 опытов. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и пакета стандартных программ Statistica for Windows, версия 4.0.

Результаты исследования

Исследования показали, что при системном введении фенамин (1 мг/кг) на 37%, фентанил (0,1 мг/кг) на 18%, этаминал-натрий (5 мг/кг) на 27% повышали, а бикукуллин (1 мкг), антагонист ГАМК_A-рецепторов, лидокаин (1 мкг), ингибитор входящих Na⁺ каналов, и SCH23390 (1 мкг), антагонист D₁-рецепторов дофамина, при внутривентрикулярном введении на 7, 21 и 11% соответственно снижали самостимуляцию латерального гипоталамуса (табл. 1–4). Напротив, лей-энкефалин (0,1 мг/кг) достоверно не менял, а сульпирид (1 мкг), антагонист D₂-рецепторов дофамина, при внутривентрикулярном введении на 24% повышал самостимуляцию мозга. На фоне блокады рецепторов ГАМК в ядре ложа конечной полоски бикукуллином только этаминал-натрий сохранял свое психоактивирующее действие, а фенамин, фентанил и лей-энкефалин его не проявляли (табл. 1).

Совершенно иные изменения самостимуляции латерального гипоталамуса наблюдали после введения лидокаина (1 мкг) в ядро ложа конечной полоски. Сам лидокаин на 21% снижал показатели самостимуляции, проявляя сходный с бикукуллином, но более выраженный блокирующий эффект. На его фоне фенамин (1 мг/кг) почти вдвое, а фентанил в 7 раз повышали свое психоактивирующее действие (табл. 2). В то же время лей-энкефалин (0,1 мг/кг) вместо умеренного подавления самостимуляции достаточно активно ее повышал до уровней, характерных для психостимулятора фенамина (+43%), т.е. оказывал явное растормаживающее действие. При этом этаминал-натрий (5 мг/кг) не сохранял своего положительного подкрепляющего действия.

Внутривентрикулярное введение SCH23390 (1 мкг), антагониста D₁-рецепторов дофамина, в ядро ложа конечной полоски на 9% снижало показатели самостимуляции (на 19% от величины контроля), хотя данные были статистически недостоверными (табл. 3). На этом фоне ни один из наркотиков (фенамин, фентанил, этаминал-натрий и лей-энкефалин) не проявил своего активирующего действия на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса, все они, за исключением фенамина, несколько ее угнетали (6–17%), а величина активации фенамина снижалась с +37% до +12% ($p > 0,05$).

Блокада D₂-рецепторов дофамина в ядре ложа конечной полоски внутривентрикулярным введением сульпирида (1 мкг) на 24% активировала проявление реакции самостимуляции (табл. 4). На фоне этой блокады фенамин и фентанил сохраняли свое обычное для них психоактивирующее действие, а этаминал-натрий и лей-энкефалин резко его усилили: эта-

минал-натрий повышал самостимуляцию в 2,6 раза, а лей-энкефалин изменил свое угнетающее самостимулирующее действие на выраженное психоактивирующее с 11% до +26%.

Таким образом, блокада ГАМК_A рецепторов (бикукуллин), входящих ионных токов Na⁺ (лидокаин) или D₁- (SCH23390) дофамина в ядре ложа конечной полоски снижает, а блокада D₂-рецепторов дофамина (сульпирид) умеренно повышает самостимуляцию латерального гипоталамуса. По степени угнетения самостимуляции вещества можно расположить в следующем порядке: лидокаин > SCH23390 ≈ бикукуллин (вещества расположены в порядке убывания активности). На фоне блокады рецепторов

ГАМК бикукуллином в ядре ложа конечной полоски только этаминал-натрий сохранял свое психоактивирующее действие, а фенамин, фентанил и лей-энкефалин его не проявляли. Блокада D₁-рецепторов дофамина вообще препятствовала развитию подкрепляющих эффектов всех изученных наркотиков. Напротив, внутривещное введение лидокаина в ядро ложа конечной полоски усиливало эффекты фенамина, фентанила и лей-энкефалина, не влияя на действие этаминал-натрия. В то же время блокада D₂-рецепторов дофамина сульпиридом усиливала самостимуляцию и потенцировало положительное подкрепляющее действие этаминал-натрия и лей-энкефалина, не влияя на эффекты фенамина и фентанила.

Таблица 1

Влияние наркотиков (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения бикукуллина в ядро ложа конечной полоски

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент "рассогласования"	
	До введения	После введения (%)	До введения	После введения
0,9%-ный раствор NaCl (контроль)	402,4±28,2	408,4±40,8 (+2)	0,23±0,04	0,20±0,04
Бикукуллин 1 мкг	305,9±44,8	283,6±25,7 (-7)	0,21±0,03	0,16±0,05
Фенамин 1 мг/кг	392,0±55,8	537,1±45,7* (+37)	0,20±0,03	0,08±0,02**
Бикукуллин + фенамин	283,6±26,7	301,0±39,2 (+6)	0,25±0,04	0,24±0,04
Фентанил 0,1 мг/кг	414,6±82,2	489,7±53,9 (+18)	0,20±0,02	0,13±0,02*
Бикукуллин + фентанил	286,4±46,6	298,5±33,4 (+4)	0,25±0,04	0,37±0,04*
Этаминал-натрий 5 мг/кг	384,9±45,3	503,4±70,4* (+31)	0,18±0,02	0,13±0,02*
Бикукуллин + этаминал-натрий	369,9±23,8	488,9±57,6* (+32)	0,29±0,05	0,14±0,02**
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	363,6±70,6	323,1±29,1 (-11)	0,23±0,02	0,17±0,02
Бикукуллин + лей-энкефалин	340,6±36,4	366,1±1,4 (+8)	0,25±0,04	0,21±0,05

Примечание. *p<0,05; **p<0,01 в сравнении с показателями до введения наркотиков

Таблица 2

Влияние наркотиков (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения лидокаина в ядро ложа конечной полоски

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент "рассогласования"	
	До введения	После введения (%)	До введения	После введения
0,9%-ный раствор NaCl (контроль)	300,6±22,4	312,6±34,4 (+4)	0,18±0,02	0,17±0,02
Лидокаин 1 мкг	295,2±26,5	234,1±22,0* (-21)	0,11±0,03	0,25±0,04**
Фенамин 1 мг/кг	314,5±30,9	430,9±40,9* (+37)	0,19±0,03	0,08±0,03**
Лидокаин + фенамин	210,1±28,9	341,3±32,1** (+62)	0,27±0,04	0,11±0,04**
Фентанил 0,1 мг/кг	354,6±52,4	418,4±49,6 (+18)	0,23±0,04	0,18±0,03
Лидокаин + фентанил	210,1±23,7	273,6±25,7* (+130)	0,33±0,04	0,22±0,05*
Этаминал-натрий 5 мг/кг	305,4±30,5	387,9±42,8* (+27)	0,24±0,04	0,18±0,03*
Лидокаин + этаминал-натрий	287,1±22,5	310,6±25,3 (+8)	0,29±0,04	0,23±0,05
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	311,9±49,2	277,6±28,1 (-11)	0,25±0,05	0,14±0,03*
Лидокаин + лей-энкефалин	256,1±20,9	365,9±48,0* (+43)	0,35±0,04	0,20±0,04**

Примечание. *p<0,05; **p<0,01 в сравнении с показателями до введения наркотиков

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты демонстрируют, что блокада рецепторов ГАМК и дофамина в ядре ложа конечной полоски либо подавляет самостимуляцию латерального гипоталамуса (бикукуллин, лидокаин, SCH23390), либо умеренно активирует ее (сульпирид, +24%). Это указывает на управляющее влияние со стороны ядра ложа конечной полоски на латеральный гипоталамус и находится в полном противоречии с представлениями об автономности гипоталамуса в плане генерации самораздражения, постулируемого рядом исследователей [25]. Механизмы этого контроля различны. Они положительно реализуются через ГАМКергические терминалы и D₁-рецепторы

дофамина и не связаны с работой входящих ионных токов натрия (отсутствие прямого угнетающего действия лидокаина). В то же время, D₂-рецепторы дофамина, по-видимому, оказывают не просто активирующий, но и резко усиливающий эффект в отношении действия разных наркотиков. В первую очередь это касается этаминал-натрия и лей-энкефалина, которые проявляют не всегда стабильный положительный эффект в отношении самостимуляции и имеют разные механизмы действия: действие этаминал-натрия реализуется через ионофор ГАМК_A-рецептор/Cl⁻ канал, а действие лей-энкефалина через прямую активацию энкефалинергических нейронов. Любопытно отметить, что при введении в центральное

Таблица 3

Влияние наркотиков (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения SCH23390 в ядро ложа конечной полоски

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент "рассогласования"	
	До введения	После введения (%)	До введения	После введения
0,9%-ный раствор NaCl (контроль)	322,6±25,8	355,5±35,5 (+10)	0,22±0,04	0,21±0,01
SCH23390 1 мкг	280,9±33,2	254,5±33,2 (-9)	0,19±0,03	0,21±0,02
Фенамин 1 мг/кг	312,4±28,1	428,0±40,6* (+37)	0,23±0,04	0,09±0,01**
SCH23390 + фенамин	277,5±31,2	310±26,2 (+12)	0,28±0,02	0,24±0,02
Фентанил 0,1 мг/кг	311,2±46,7	367,2±43,6 (+18)	0,20±0,03	0,16±0,02*
SCH23390 + фентанил	266,5±32,2	251,1±36,2 (-6)	0,18±0,02	0,28±0,03*
Этаминал-натрий 5 мг/кг	308,8±30,9	392,2±43,2* (+27)	0,22±0,04	0,16±0,02*
SCH23390 + этаминал-натрий	270,5±33,2	234,5±27,2 (-13)	0,34±0,02	0,28±0,05
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	322,4±51,6	286,9±29,0 (-11)	0,20±0,03	0,15±0,02
SCH23390 + лей-энкефалин	296,5±25,2	246,8±25,1 (-17)	0,21±0,02	0,13±0,02*

Примечание. *p<0,05; **p<0,01 в сравнении с показателями до введения наркотиков

Таблица 4

Влияние наркотиков (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения сульпирида в ядро ложа конечной полоски

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин		Коэффициент "рассогласования"	
	До введения	После введения (%)	До введения	После введения
0,9%-ный раствор NaCl (контроль)	276,4±19,3	284,7±27,6 (+3)	0,24±0,02	0,23±0,01
Сульпирид 1 мкг	234,3±24,8	290,3±44,7* (+24)	0,22±0,03	0,12±0,03**
Фенамин 1 мг/кг	309,2±27,8	423,6±40,2* (+37)	0,20±0,02	0,08±0,01**
Сульпирид + фенамин	321,7±44,7	436,6±41,7* (+36)	0,20±0,03	0,11±0,02*
Фентанил 0,1 мг/кг	304,3±45,6	359,1±42,6 (+18)	0,19±0,02	0,17±0,02
Сульпирид + фентанил	294,7±34,5	344,4±35,8 (+17)	0,20±0,03	0,11±0,02**
Этаминал-натрий 5 мг/кг	325,9±32,6	413,9±45,6* (+27)	0,22±0,03	0,16±0,02*
Сульпирид + этаминал-натрий	301,7±24,8	511,9±41,8** (+70)	0,29±0,04	0,17±0,01**
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	301,4±48,2	268,2±27,1 (-11)	0,26±0,03	0,20±0,02
Сульпирид + лей-энкефалин	262,7±34,3	331,2±41,8* (+26)	0,26±0,03	0,14±0,03*

Примечание. *p<0,05; **p<0,01 в сравнении с показателями до введения наркотиков

ядро миндалины блокаторов рецепторов КРГ (астрессин), лидокаина, SCH23390 или сульпирида мы получили однонаправленный угнетающий эффект в отношении реакции самостимуляции латерального гипоталамуса [7, 8]. По степени угнетения самостимуляции исследованные вещества можно было расположить в следующем порядке: астрессин > лидокаин > сульпирид > SCH23390 (вещества расположены в порядке убывания активности). Как уже отмечалось во введении, ядро ложа конечной полоски, как и центральное ядро миндалины, входит в систему расширенной миндалины. Обе структуры, по-видимому, оказывают управляющее влияние на гипоталамус, выполняя не совсем одинаковые функции. Если управляющие эффекты миндалины в отношении гипоталамуса связаны в первую очередь с реализацией стрессорных реакций, опосредованных как КРГ (гормональный фактор), так и эмоциональными компонентами (через дофаминергические и норадренергические механизмы), то эффекты ядра ложа конечной полоски включают преимущественно ГАМКергические и дофаминергические механизмы.

Следует отметить, что как центральное ядро миндалины, так и ядро ложа конечной полоски получают дофаминергическую иннервацию волокнами переднего медиального мозгового пучка, который, начинаясь в среднем мозгу (вентральная область покрышки), восходит к префронтальной коре, давая ответвления в гипоталамус и структуры расширенной миндалины (прилежащее ядро, миндалину, ядро ложа конечной

полоски и сублентиккулярная область, или безымянную субстанцию) [5, 6, 8, 12]. Передний медиальный мозговой пучок включает в себя около 50 тыс. аксонов дофаминергических нейронов, поэтому иннервируемые им структуры почти всегда рассматривают как исключительно дофаминергические [5, 10, 23]. Вместе с тем, иммунофлуоресцентными методами показано, что в миндалине концентрируется большое количество рецепторов КРГ, превышающее таковое даже для гипоталамуса [4, 11, 12, 19]. Ядро ложа конечной полоски включает как ГАМК-, так и дофаминергические терминалы, поэтому введение соответствующих блокаторов рецепторов сказывается на управляющих эффектах со стороны этих ядер на гипоталамус. Ниже мы предлагаем следующую схему функционального взаимодействия структур расширенной миндалины в реализации подкрепляющих эффектов наркогенов (рис. 2).

Суть ее состоит в том, что структуры расширенной миндалины иннервируются преимущественно дофаминергическими терминалями, отходящими от переднего мозгового пучка. При этом эффект дофамина, выделяющегося из этих терминалей, преимущественно положительный (меняется только в отношении медиальной части, или shell прилежащего ядра и медиальной префронтальной коры на «±»). Напротив, реализующие эффекты со структур расширенной миндалины не одинаковы: они тормозные (опосредованы ГАМК) от прилежащего ядра и ядра ложа конечной полоски на паравентрикулярное ядро гипоталамуса

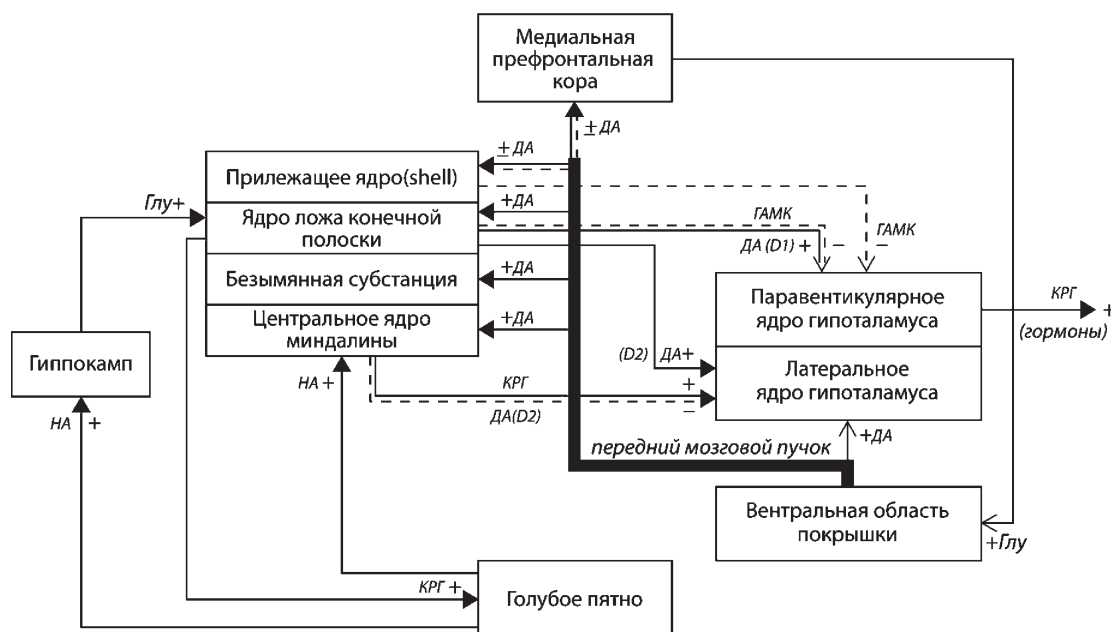


Рис. 2. Функциональное взаимодействие структур расширенной миндалины в реализации подкрепляющих эффектов наркогенов: сплошными стрелками отмечены положительные влияния, пунктирными — отрицательные влияния; ДА — дофамин; ГАМК — γ -аминомасляная кислота; Глу — глутамат; КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон; НА — норадреналин

ламуса (за исключением положительных D₁-дофаминергических влияний от ядра ложа) и положительные (через систему КРГ) от центрального ядра миндалины на латеральный гипоталамус. В последнем случае D₂-рецепторы дофамина могут оказывать отрицательное влияние на эту структуру.

Таким образом, представленные данные (как фактические, так и обобщающие) в целом укладываются в современные представления, согласно которым именно структурам системы расширенной миндалины отводится ведущая роль в действии наркотиков [3, 21, 22]. Если в 1980—1990-е годы главное внимание исследователей было приковано к прилежащему ядру и были сформулированы доказательства его определяющего значения в эффектах наркотиков психостимулирующей (кокаин, амфетамин) и опиатной (морфин, героин) направленности [2, 11], то в 2000-е годы акцент сместился на изучение побудительных (запускающих) механизмов зависимости и механизмов возобновления приема наркотиков, где ведущая роль отводится именно ядру ложа конечной полоски и центральному ядру миндалины (а также более известным и хорошо описанным механизмам через базо-латеральное ядро миндалины на прилежащее ядро и бледный шар с моторными эффектами) [16, 17, 26—29]. Более значимая детализация исследований, направленных на уточнение функциональной роли каждой из структур и возможностей фармакологического воздействия на них в дальнейшем позволит сформулировать принципы биологической профилактики зависимости при использовании наркотиков с немедицинскими целями.

Список литературы

1. 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, №4. — С. 692—698.
2. Шабанов П.Д. Психофармакология. — СПб.: Н-Л, 2008. — 384 с.
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2007. — Т. 5, №1. — С. 2—16.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Дробленков А.В., Любимов А.В. Отсроченные поведенческие и морфологические последствия активации системы стресса-антистресса в раннем онтогенезе у крыс // Эксперим. и клин. фармакол. — 2009. — Т. 72, №6. — С. 7—14.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Последствия внутриамниотического введения 6-гидроксидофамина беременным крысам, оцененные по поведенческим показателям у взрослого потомства // Психофармакол. и биол. наркол. — 2002. — Т. 2, №1—2. — С. 265—271.
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Воеводин Е.Е., Стрельцов В.Ф. Блокада рецепторов кортиколиберина в миндалине астрессинном устраняет подкрепляющие эффекты фенамина, морфина и

лей-энкефалина на самостимуляцию мозга // Эксперим. и клин. фармакол. — 2006. — Т. 69, №3. — С. 14—18.

8. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. — СПб.: Н-Л, 2008. — 208 с.

9. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Стрельцов В.Ф. Поведенческие эффекты кортиколиберина и его аналогов, вводимых в желудочки мозга крыс // Мед. акад. журн. — 2005. — Т. 5, №3. — С. 59—67.

10. Шабанов П.Д., Роиц Р.О., Стрельцов В.Ф. Активируют ли антидепрессанты подкрепляющие системы мозга? // Наркология. — 2005. — Т. 4, №6. — С. 27—30.

11. Шабанов П.Д., Сапронов Н.С. Психонейроэндокринология. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 984 с.

12. Шаляпина В.Г., Шабанов П.Д. Основы нейроэндокринологии. — СПб.: Элби-СПб, 2005. — 472 с.

13. Alheid G.F., Heimer L. Theories of basal forebrain organization and the «emotional motor system» // Progr. Brain Res. — 1996. — Vol. 107. — P. 461—484.

14. Buijnzeel A.W., Gold M.S. The role of corticotrophin-releasing factor-like peptides in cannabis, nicotine, and alcohol dependence // Brain Res. Rev. — 2005. — Vol. 49. — P. 505—528.

15. Davis M. The role of the amygdala in conditioned fear // The amygdala / Ed. by J.P. Aggleton. — N.Y.: Wiley-Liss, 1992. — P. 255—306.

16. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory // Pharmacopsychiatry. — 2009. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. S32—S41.

17. Koob G.F. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction // Neuropharmacology. — 2009. — Vol. 56. — Suppl. 1. — P. 18—31.

18. Koenig K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. — Baltimore, 1963. — 214 p.

19. Rybnikova E.A., Peltto-Huikko M., Rikitaya V.V., Shalyapina V.G. Localization of corticotrophin receptors in the rat brain // Neurosci. Behav. Physiol. — 2003. — Vol. 33, №1. — P. 81—84.

20. Samyay Z., Shaham Y., Heinrichs S.C. The role of corticotrophin-releasing factor in drug addiction // Pharmacol. Rev. — 2001. — Vol. 53. — P. 209—243.

21. Shabanov P.D. The extended amygdala CRF receptors regulate the reinforcing effect of self-stimulation // Int. J. Addiction Res. — 2008. — Vol. 1, №1. — P. 200—204.

22. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Nozdachev A.D. Extrahypothalamic corticotrophin receptors regulate the reinforcing effects of self-stimulation // Dokl. Biol. Sci. — 2006. — Vol. 406. — P. 14—17.

23. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Nozdachev A.D. Social isolation syndrome in rats // Dokl. Biol. Sci. — 2004. — Vol. 395. — P. 99—102.

24. Swanson L.W., Petrowich G.D. What is the amygdala? // Trends Neurosci. — 1998. — Vol. 21. — P. 323—331.

25. Velley L. The role of intrinsic neurons in lateral hypothalamic selfstimulation // Behav. Brain Res. — 1986. — Vol. 22, №2. — P. 141—152.

26. Waraczynski M.A. The central extended amygdala network as a proposed circuit underlying reward valuation // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2005. — Vol. 28. — P. 1—25.

27. Waraczynski M. Lidocaine inactivation demonstrates a stronger role for central versus medial extended amygdala in medial forebrain bundle self-stimulation // Behav. Brain Res. — 2006. — Vol. 173, №2. — P. 288—298.

28. Waraczynski M. GABA receptor agonism in the subnucleus central extended amygdala impairs medial forebrain bundle self-stimulation but GABA blockade does not enhance it // Behav. Brain Res. — 2008. — Vol. 187, №2. — P. 396—404.

29. Waraczynski M., Salemme J., Farral B. Brain stimulation reward is affected by D2 dopamine receptor manipulations in the extended amygdala but not the nucleus accumbens // Behav. Brain Res. — 2010. — Vol. 208, №2. — P. 626—635.

THE SIGNIFICANCE OF GABA AND DOPAMINE SYSTEMS IN THE BED NUCLEUS OF STRIA TERMINALIS FOR THE REINFORCING EFFECTS OF OPIOIDES AND NONOPIOIDES ON SELF-STIMULATION OF THE LATERAL HYPOTHALAMUS IN RATS

SHABANOV P.D.

Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, Russia, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6; phone/fax: 007-812-542-4397, 007-921-900-1951; e-mail: pdshabanov@mail.ru

LEBEDEV A.A.

Dr. Biol. Sci. (Physiology), Professor, Senior Researcher, I.P. Pavlov Dept. of Physiology, Research Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS, Russia, St.Petersburg, 197376, Acad. Pavlov street, 12, phone: 007-812-234-2735; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

YAKLASHKIN A.V.

Post-graduate Fellow, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, Russia, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6; phone/fax: 007-812-542-4397

The Wistar male rats were implanted bipolar electrodes in the lateral hypothalamus to study self-stimulation reaction in the Skinner box. Simultaneously, the microcannules were implanted into the bed nucleus of stria terminalis to inject the drugs studied (1 µg in 1 µl in volume for each injection). The blockade of GABA_A receptors (bicucullin 1 µg), sodium influx ionic currents (xycaine, or lidocaine 1 µg) or D₁ dopamine receptors (SCH23390) by means of intrastructural administration of drugs into the bed nucleus of stria terminalis decreased, but the blockade of D₂ dopamine receptors (sulpiride) mildly increased self-stimulation reaction of the lateral hypothalamus in rats. The inhibition degree of self-stimulation was the following range: xycaine > SCH23390 ≈ bicucullin (the drugs are located in the range of descending inhibition activity). On the background of blockade of GABA_A receptors (bicucullin) in the bed nucleus of stria terminalis, only sodium ethaminal reproduced its psychostimulant effect, but amphetamine, fentanyl and leu-enkephaline did not appear it. The blockade of D₁ dopamine receptors with SCH23390 prevented the reinforcing effects of all narcogenic drugs. On the opposite side, the intrastructural administration of xycaine into the bed nucleus of stria terminalis strengthened the effects of amphetamine, fentanyl and leu-enkephaline without the effect of sodium ethaminal. At the same time, the blockade of D₂ dopamine receptors with sulpiride increased self-stimulation and strengthened positive reinforcing effects of sodium ethaminal and leu-enkephaline without effects of amphetamine and fentanyl. Therefore, the bed nucleus of stria terminalis controls the hypothalamic self-stimulation via GABA- and dopaminergic mechanisms. GABA realizes the negative (inhibitory) action. The direct positive (activating) effect on the lateral hypothalamus is realized through D₁ dopamine receptors, and D₂ dopamine receptors of the bed nucleus of stria terminalis limit the positive effects of narcogenic drugs.

Key words: self-stimulation, GABA, dopamine, bed nucleus of stria terminalis, lateral hypothalamus, bicucullin, xycaine, sulpiride, SCH23390, amphetamine, fentanyl, sodium ethaminal, leu-enkephaline