

Нейромедиаторные и гормональные механизмы прилежащего ядра в реализации подкрепляющих эффектов наркотиков у крыс*

- ШАБАНОВ П.Д.** д.м.н., профессор, зав. отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. ак. Павлова, 12; тел. (812)234-5651, 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru
- ЛЕБЕДЕВ А.А.** д.биол.н., профессор, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. ак. Павлова, 12; тел.: (812)234-5447; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru
- РОИК Р.О.** к.м.н., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. ак. Павлова, 12; тел. (812)234-5447
- ШЕВЕЛЕВА М.В.** соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. ак. Павлова, 12; тел. (812)234-5447
- ЯКЛАШКИН А.В.** инженер отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197376, ул. ак. Павлова, 12; тел. (812)234-5447

Целью исследования было выяснение значения системы ГАМК, дофамина и кортиколиберина (КРГ) в прилежащем ядре для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (опиатов, опиоидов, психостимуляторов) на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс. Крысам-самцам Вистар вживляли биполярные электроды в латеральный гипоталамус для изучения реакции самостимуляции в камере Скиннера и микроканюли в прилежащее ядро (система расширенной миндалины) для введения фармакологических веществ (1 мкг в 1 мкл на инъекцию). Для анализа использовали блокатор входящих ионных токов Na^+ лидокаин, антагонисты ГАМК_A-рецепторов бикикуллин, D₁-рецепторов дофамина SCH23390, D₂-рецепторов дофамина сульпирид и неизбирательный антагонист КРГ астрессин, которые вводили внутривентрикулярно в прилежащее ядро. Бикикуллин > астрессин > сульпирид > SCH23390 (вещества расположены в порядке убывания активности), вводимые в область прилежащего ядра (кроме лидокаина, блокирующего входящие ионные токи Na^+) угнетали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. На фоне введения блокаторов полностью устранялся (сульпирид) или значительно снижался (биккуллин, лидокаин, SCH23390) эффект фенамина, наиболее четко воспроизводимый с латерального гипоталамуса. С другой стороны, биккуллин, так же как сульпирид, не препятствовал психоактивирующему действию опиоидного анальгетика фентанила. Во всех других случаях позитивный эффект фентанила инвертировался на негативный (лидокаин, SCH23390, астрессин). Блокада рецепторов дофамина (SCH23390, сульпирид) и КРГ не меняла эффекты этаминал-натрия, тогда как биккуллин и лидокаин их значительно снижали. Ни один из блокаторов, за исключением астрессина, существенно не менял тормозных эффектов лей-энкефалина на самостимуляцию гипоталамуса. Астрессин в последнем случае усугублял негативное действие лей-энкефалина на реакцию самостимуляции. Сделан вывод, что прилежащее ядро оказывает управляющее влияние на гипоталамус. Наиболее значимое влияние реализуется через систему ГАМК и КРГ прилежащего ядра, которые способны ограничивать положительные эффекты наркотиков.

Ключевые слова: прилежащее ядро, ГАМК, дофамин, кортиколиберин, самостимуляция мозга, латеральный гипоталамус, наркотики

Введение

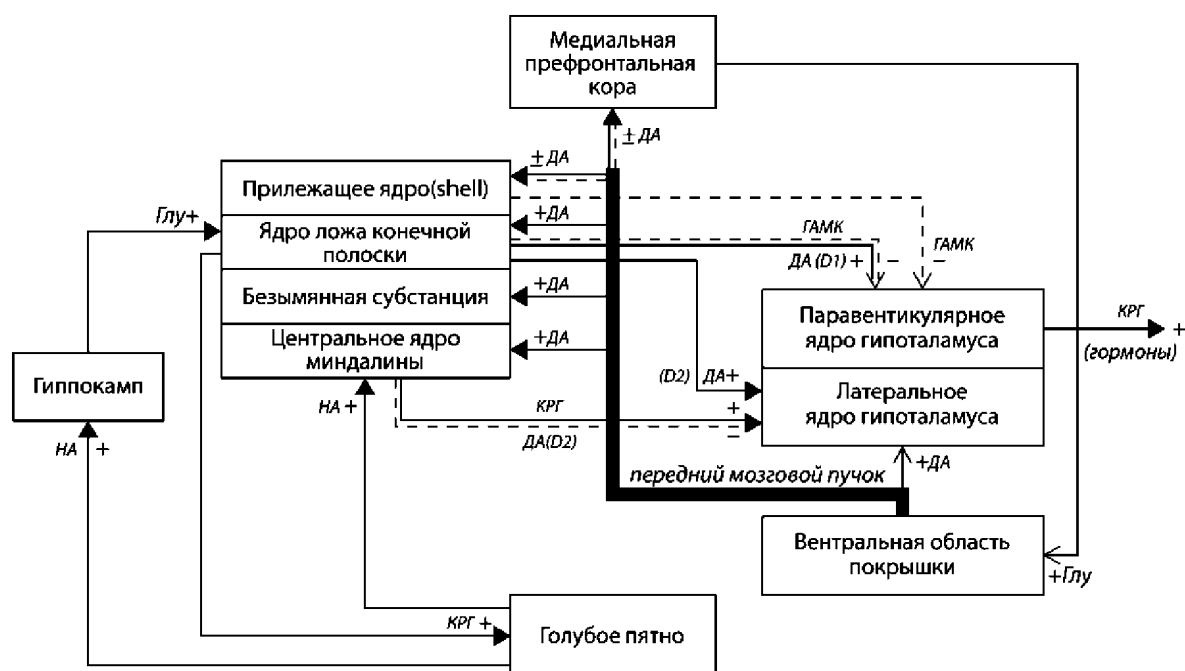
Представления о механизмах подкрепляющего действия наркотиков (опиоидов и неопиоидов) основываются на существовании в головном мозге системы специализированных эмоциогенных структур, прежде всего, структур медиального переднего мозга, включая гипоталамус и структуры расширенной миндалины, которые опосредуют их действие на эффекторные органы [2, 8]. Прилежащее ядро (n. accumbens), точнее его медиальная часть

(shell), традиционно рассматривалось как одна из ключевых структур в механизмах подкрепления, в том числе и активируемых различными наркотиками [11, 13, 16]. Долгое время складывалось впечатление, что это основной механизм, посредством которого реализуются подкрепляющие эффекты опиатов (морфин, героин) и психостимуляторов (кокаин, амфетамин), активирующих дофаминергическую систему мозга [12, 19, 20]. Однако выделение системы расширенной миндалины (extended amygdala), куда во-

* Поддержано грантом РФФИ №10-04-00473а.

Возможные точки приложения для воздействия фармакологических веществ: дофаминергические терминалы, норадренергические терминалы, терминалы и клетки, содержащие КРГ или ГАМК, терминалы нейропептида Y, тела клеток, содержащие галинин. Аfferенты/эфференты: получают информацию от префронтальной медиальной и инсультальной коры, посылают информацию в латеральный гипоталамус, вентральную покрышку, покрышенное педункуло-понтинное ядро. Функциональное значение системы: регулирует функции гипоталамус-адреналовой системы (оси), определяет поддерживающие свойства наркогенов

шли ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины, медиальная часть (shell) прилежащего ядра и безымянная субстанция (рис. 1), как структурно-функциональной системы обеспечения эмоционально-мотивационных эффектов разных наркотиков [3, 9, 18], заставило пересмотреть главенствующую роль прилежащего ядра в механизмах подкрепления. Следует напомнить, что система расширенной миндалины состоит из стриатоподобных ГАМКергических клеток и содержит большое количество кортиколиберина (кортикотропинрилизинг гормона; КРГ) [10, 18]. Она рассматривается как основа экстрагипоталамической системы КРГ, влияя на стресс-зависимое поведение, инициируя эмоционально-мотивированные ответы и опосредуя анксиогенные эффекты КРГ [2, 17]. По сути, КРГ регулирует инстинктивные формы эмоционального поведения (страх, тревогу, фрустрацию и избавление от них), тогда как дофаминергическая система — гедонистические компоненты поведения (удовольствие, удовлетворение и стремление к ним). С этих позиций прилежащее ядро, иннервируемое дофаминергическими терминалями, идущими из вентральной области покрышки, может рассматриваться как регулятор, прежде всего, положительных эффектов (потребления пищи, воды, самораздражения мозга, самовведения веществ, иного действия наркотиков). С другой стороны, как часть экстрагипоталамической системы КРГ, прилежащее ядро регулирует главным образом негативные эмоциональные реакции (рис. 2).



50

С целью уточнения значения прилежащего ядра в механизмах самостимуляции латерального гипоталамуса, активируемого разными психотропными веществами, мы провели нейрофармакологический анализ этих эффектов, блокируя рецепторы дофамина, ГАМК и КРГ в медиальной части прилежащего ядра и анализируя реакцию самостимуляции. Тем самым, мы попытались не только вскрыть значение самого прилежащего ядра в эмоциогенных эффектах психотропных средств, но и проанализировать механизмы сопряжения КРГ и классическими медиаторами (дофамин, ГАМК) в реализации эмоциогенных реакций, главным образом реакции самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс.

Методы исследования

Опыты выполнены на 49 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 пище 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 небуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы Medicor, Венгрия. Билатерально в латеральное гипоталамическое ядро вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголённого 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, H=8,4 мм от поверхности черепа, согласно атласу К. Кёнига и А. Клиппеля [15]. 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 прилежащее ядро (рис. 3) одновременно с гипоталамическими электродами по следующим координатам: AP=2,2 вперёд от брегмы, SD=1,2 мм латерально от сагитального шва, H=6,5 мм от поверхности черепа [15]. 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 вживлённые электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

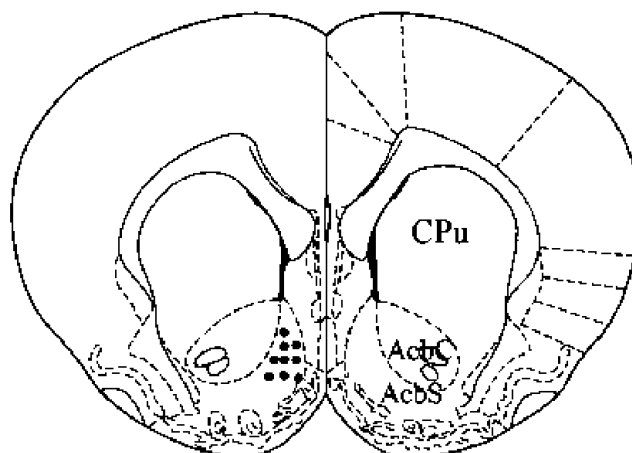


Рис. 3. Проекция (места) инъекций фармакологических средств в медиальную часть прилежащего ядра 2,2 мм вперёд от брегмы черепа крысы (отмечено тёмными кружками). AcbS — n. accumbens shell; AcbC — n. accumbens core; CPu — хвостатое ядро (n. caudatum) и скорлупа (putamen)

Для воспроизведения самораздражения мозга у крыс использовали классический вариант изучения самостимуляции мозга в виде pedalной самостимуляции в камере Скиннера [1]. 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, 6]. Фармакологические препараты 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 внутривенную 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 внутривенно за 30 мин до изучения самостимуляции (после определения фоновых её значений). Бикукуллин (антагонист ГАМК_A-рецепторов), лидокаин

(блокатор входящих Na^+ каналов), SCH23390 (антагонист D_1 рецепторов дофамина), сульпирид (антагонист D_2 рецепторов дофамина) и астрессин (неизбирательный антагонист КРГ), всё по 1 мкг (Sigma, США) вводили внутривенно в прилежащее ядро через вживлённую в эту мозговую структуру канюлю [7]. Субстанции веществ растворяли в дистиллированной воде и вводили в объёме 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. Учитывая хронический характер эксперимента (продолжительность опыта в среднем 30—40 дней для каждой крысы), фармакологические агенты вводили через канюли каждому животному повторно с интервалом не менее 5 дней между введениями таким образом, что одна прооперированная крыса получала одно и то же фармакологическое вещество 3—4 раза. Каждый раз перед введением вещества определяли фоновые значения реакции самостимуляции, которые квалифицировали как контрольные значения для данного опыта. В целом, учитывали общее число опытов (их было 10—12 для каждого вещества), а не число исследованных животных. Такой принцип введения веществ повсеместно распространён для подобного рода исследований [5, 21—23].

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 фенамина (1 мг/кг) на 37%, этаминал-натрий (5 мг/кг) на 27%, фентанил (0,1 мг/кг) на 18% повышали, а лей-энкефалин (0,1 мг/кг) умеренно (11%) снижал реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. То есть, в целом, психотропные препараты оказывали облегчающее влияние на самостимуляцию гипоталамуса, за исключением лей-энкефалина.

При внутривенном введении в прилежащее ядро антагонист ГАМК_A-рецепторов бикукуллин (1 мкг) на 27%, неселективный антагонист КРГ астрессин (1 мкг) на 23%, антагонист D_1 рецепторов дофамина сульпирид (1 мкг) на 14% и антагонист D_1 рецепторов дофамина SCH23390 (1 мкг) на 9% снижали реакцию самостимуляции. Лишь лидокаин (1 мкг), ингибитор входящих Na^+ каналов, при введении в прилежащее ядро повышал реакцию самостимуляции на 16%. Следовательно, большинство блокаторов разных подтипов рецепторов (ГАМК, дофамина и КРГ) при внутривенном введении ока-

зывают тормозящий эффект на реакцию самостимуляции. Исключением является лидокаин.

На фоне блокады ГАМК_A-рецепторов бикукуллином сохраняет свой психоактивирующий эффект только опиоидный анагетик фентанил (табл. 1); эффект фенамина и этаминал-натрия резко снижается (с +37% до +7% в первом случае и с +27% до 4% во втором). Направленность действия лей-энкефалина не меняется. Аналогичное действие мы наблюдали и в случае введения лидокаина (табл. 2). На его фоне психоактивирующий эффект фенамина и этаминал-натрия не проявлялся, хотя сам лидокаин активировал реакцию самостимуляции. Кроме того, лидокаин не только блокировал, но инвертировал действие фентанила с положительного на тормозящее (с +18% до 14%) и устранял тормозный эффект лей-энкефалина (с 11% до +4%).

Блокаторы рецепторов дофамина сульпирид (D_2) и SCH23390 (D_1), введённые в прилежащее ядро, умеренно (на 14—9%) угнетали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. На фоне SCH23390 (табл. 3) эффекты этаминал-натрия и лей-энкефалина не менялись вовсе, психоактивирующее действие фенамина снижалось с +37% до +22%, но инвертировалось действие фентанила (с +18% до 11%). Напротив, на фоне сульпирида (табл. 4) действие фентанила, этаминал-натрия и лей-энкефалина не менялось, а фенамина — полностью блокировалось (с +37% до +4%).

И, наконец, на фоне введения астрессина (табл. 5), блокирующего рецепторы КРГ в прилежащем ядре, мы не наблюдали изменений в эффектах фенамина и этаминал-натрия, но была отмечена инверсия эффекта фентанила (с +18% до 21%) и усугубление негативного влияния лей-энкефалина (с 11% до 32%).

Таким образом, блокада ГАМК_A рецепторов (бикукуллин), D_1 - (SCH23390) и D_2 -рецепторов дофамина (сульпирид) дофамина, а также рецепторов КРГ в прилежащем ядре (кроме входящих ионных токов Na^+ лидокаином) угнетает реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. По степени угнетения самостимуляции вещества можно расположить в следующем порядке: бикукуллин > астрессин > сульпирид > SCH23390 (вещества расположены в порядке убывания активности). На фоне введения блокаторов полностью устраняется (сульпирид) или выражено снижается (бикукуллин, лидокаин, SCH23390) эффект фенамина, наиболее чётко воспроизводимый с латерального гипоталамуса. С другой стороны, бикукуллин, так же как сульпирид, не препятствует психоактивирующему действию опиоидного анагетика фентанила. Во всех других случаях позитивный эффект фентанила инвертировался на негативный (лидокаин, SCH23390, астрессин).

Таблица 1

**Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина
на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения бикукуллина в прилежащее ядро**

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	334,8±38,1	243,6±25,7 (- 27%)	0,19±0,03	0,10±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	302,6±21,2	324,0±39,2 (+7%)	0,18±0,04	0,27±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	345,1±5,6	408,5±36,7 (+19%)	0,20±0,04	0,16±0,06
Этаминал-натрий 5 мг/кг	384,9±45,3	503,4±70,4* (+27%)	0,18±0,02	0,13±0,02*
Бикукуллин + этаминал-натрий	344,3±29,7	330,9±52,1 (- 4%)	0,23±0,03	0,24±0,04
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	392,0±26,5	358,1±34,2 (- 9%)	0,24±0,05	0,29±0,04

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

Таблица 2

**Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина
на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения лидокаина в прилежащее ядро**

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	314,4±21,7	364,1±23,7 (+16%)	0,27±0,02	0,14±0,05*
Фенамин 1 мг/кг	314,5±30,9	430,9±40,9* (+37%)	0,19±0,03	0,08±0,03**
Лидокаин + фенамин	306,4±28,2	322,3±26,3 (+5%)	0,19±0,03	0,23±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	350,1±23,3	301,5±26,3 (- 14%)	0,20±0,04	0,25±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	344,1±21,2	352,3±24,4 (+2%)	0,19±0,05	0,25±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	321,4±23,6	333,5±29,5 (+4%)	0,27±0,04	0,24±0,04*

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

Таблица 3

**Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина
на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения SCH23390 в прилежащее ядро**

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	334,5±41,8	410,1±26,2* (+22%)	0,21±0,02	0,15±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	362,5±31,4	324,1±36,2 (- 11%)	0,25±0,02	0,21±0,03
Этаминал-натрий 5 мг/кг	308,8±30,9	392,2±43,2* (+27%)	0,22±0,04	0,15±0,03*
SCH23390 + этаминал-натрий	295,6±30,6	378,5±25,3 (+28%)	0,14±0,02	0,19±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	316,5±27,3	267,1±20,9 (- 15%)	0,27±0,02	0,15±0,02*

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

Таблица 4

Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения сульпирида в прилежащее ядро

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	321,5±34,1	277,3±24,7 (-14%)	0,19±0,03	0,28±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	315,4±29,1	326,6±31,4 (+4%)	0,23±0,05	0,28±0,03
Фентанил 0,1 мг/кг	304,3±45,6	359,1±42,6 (+18%)	0,19±0,02	0,17±0,02
Сульпирид + фентанил	324,5±30,1	378,2±25,6 (+17%)	0,25±0,03	0,15±0,04*
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	266,3±28,7	343,4±33,5* (+29%)	0,23±0,04	0,19±0,03
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	345,7±31,4	338,±40,0 (-2%)	0,20±0,03	0,24±0,03

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

Таблица 5

Влияние фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс после введения астрессина в прилежащее ядро

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
Астрессин 1 мкг	299,2±26,5	231,1±22,0* (-23%)	0,15±0,05	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*
Астрессин + фенамин	291,4±21,2	378,4±32,1* (+30%)	0,21±0,03	0,19±0,05
Фентанил 0,1 мг/кг	354,6±52,4	418,4±49,6 (+18%)	0,23±0,04	0,18±0,03
Астрессин + фентанил	311,8±22,9	246,6±20,2* (-21%)	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*
Астрессин + этаминал-натрий	298,4±34,1	372,5±25,4* (+25%)	0,25±0,04	0,16±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*
Астрессин + лей-энкефалин	345,1±20,9	234,9±48,0* (-32%)	0,22±0,04	0,18±0,04

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

Блокада рецепторов дофамина (SCH23390, сульпирид) и КРГ не меняет эффекты этаминал-натрия, тогда как бикикуллин и лидокаин их выражено снижают. Ни один из блокаторов, за исключением астрессина, существенно не менял тормозных эффектов лей-энкефалина на самостимуляцию гипоталамуса. Астрессин в последнем случае усугублял негативное действие лей-энкефалина на реакцию самостимуляции.

Обсуждение полученных результатов

Полученные результаты демонстрируют, что блокада рецепторов ГАМК, дофамина и КРГ в прилежащем ядре либо подавляет самостимуляцию латерального гипоталамуса (бикукуллин, SCH23390, сульпирид, астрессин), либо умеренно активирует её (лидокаин, +16%). Это указывает на управляющее влия-

ние со стороны прилежащего ядра на латеральный гипоталамус. Однако не только прилежащее ядро, но и другие структуры расширенной миндалины оказывают управляющее действие на гипоталамус (рис. 4). Так, в наших опытах показано [5], что блокада ГАМК_A рецепторов (бикукуллин), входящих ионных токов Na⁺ (лидокаин) или D₁- (SCH23390) дофамина в ядре ложа конечной полоски снижала, а блокада D₂-рецепторов дофамина (сульпирид) умеренно повышала самостимуляцию латерального гипоталамуса. Интересно отметить, что в противоположность прилежащему ядру, блокада рецепторов в ядре ложа конечной полоски выявила иную закономерность по степени угнетения самостимуляции: лидокаин > SCH23390 ≈ бикикуллин (вещества расположены в порядке убывания активности). То есть бикикуллин

наиболее активно действует в прилежащем ядре, а в ядре ложа наибольшая активность отмечена у лидокаина, в то время как он, напротив, повышал самостимуляцию гипоталамуса после введения в прилежащее ядро. Антагонисты рецепторов дофамина (SCH23390 и сульпирид) проявляли при этом умеренную блокирующую активность.

Другой структурой расширенной миндалины является центральное ядро миндалины. При введении в центральное ядро миндалины блокаторов рецепторов КРГ (астрессин), лидокаина, SCH23390 или сульпирида мы также получили однонаправленный угнетающий эффект в отношении реакции самостимуляции латерального гипоталамуса [4], причём по степени угнетения самостимуляции исследованные вещества можно было расположить в следующем порядке: астрессин > лидокаин > сульпирид > SCH23390. То есть в центральном ядре миндалины наиболее значимой для управляющего влияния на латеральный гипоталамус оказалась система рецепторов КРГ. Это указывает, что отдельно взятые нейрохимические механизмы изучаемых структур системы расширенной миндалины различны и, по-видимому, выполняют разные функции. Не обсуждая всех тонкостей функциональной организации системы расширенной миндалины, вернёмся к прилежащему ядру.

Прилежащее ядро состоит из двух частей — дорсальной (core) и медиальной (shell), которые отличаются разными входами и выходами [12, 20]. Нейрохимически прилежащее ядро достаточно однородно: на 90—95% оно состоит из ГАМК-содержащих шипиковых (spiny) нейронов (как и в дорзальном стриатуме), остальную часть составляют холинергические и ГАМКергические интернейроны [8, 16]. ГАМК-содержащие шипиковые (остистые) нейроны прямого проекционного пути коэкспрессируют преимущественно D₁-рецепторы дофамина и эндогенный опиоидный пептид динорфин (эндогенный агонист К-опиоидных рецепторов), дают прямые проекции в средний мозг (чёрная субстанция и вентральная область покрышки). Их активация через D₁-рецепторы дофамина обеспечивает прямое действие на мезолимбическую систему мозга (вентральная область покрышки) и обратную биологическую связь на дофаминергическую систему среднего мозга. ГАМК-содержащие остистые нейроны непрямого проекционного пути коэкспрессируют преимущественно D₂-рецепторы дофамина и эндогенный опиоидный пептид энкефалин (лиганд δ-опиоидных рецепторов), дают проекции не прямо в средний мозг, а через вентральный паллидум и субталамическое ядро. Активация D₂-рецепторов дофамина обеспечивает угнетение ГАМК-содержащих шипиковых нейронов непрямого пути, а торможение этих клеток — уменьшение



Рис. 4. Участие прилежащего ядра и миндалины в обеспечении эмоциональных реакций латерального гипоталамуса. Через D₁-рецепторы дофамина прилежащего ядра реализуются положительные влияния на латеральный гипоталамус, а через D₂-рецепторы — отрицательные. ГАМК и CRF-R₁ рецепторы ограничивают положительные эффекты наркотиков

ГАМКергического и энкефалинового входа в вентральный паллидум — структуру, которая оказывает тормозящее действие на нейроны субталамического ядра, что активирует тормозный вход в таламус. Несмотря на наличие множественных нейронных связей, торможение непрямого проекционного пути на уровне прилежащего ядра однозначно активирует таламус [12, 14].

Если представить, как прилежащее ядро регулирует подкрепление, то схематически можно прийти к следующему [11]. Нейроны прилежащего ядра тонически угнетают процессы, связанные с подкреплением (наградой). При обычных условиях существует баланс между кортикальными (медиальная префронтальная кора, миндалина) возбуждающими влияниями, опосредуемыми глутаматом через AMPA- и NMDA-рецепторы, и тормозными влияниями среднего мозга (вентральная область покрышки), опосредуемыми дофамином через D₂-рецепторы. Прилежащее ядро обеспечивает сравнительно низкий базальный уровень нейронной активности, при этом деполяризационный вход Ca²⁺ через NMDA-рецепторы и кальциевые каналы существенно не меняют экспрессию генов. Деполяризация нейронов прилежащего ядра, содержащих D₂-рецепторы дофамина и опиоидные (энкефалиновые) рецепторы, тормозит нижележащие области мозга, участвующие в подкреплении (т.е. вентральный паллидум) и обуславливающие авersive реакции. Это также ведёт к повышению входа Ca²⁺ в клетки, что может запускать

процесс нейроадаптации (т.е. активацию цАМФ-зависимых внутриклеточных белков, например CREB, повышение экспрессии GluR₁-рецепторов) или запускать поисковое поведение (например, поиск пищи). С этих позиций становится понятным, почему лидокаин, блокирующий входящие Na⁺ каналы, повышает самостимуляцию латерального гипоталамуса. И, наоборот, антагонист D₂-рецепторов дофамина сульпирид, равно как бикикуллин, её угнетает.

Не совсем понятным остаётся вопрос влияния астрессина на самостимуляцию. В наших опытах он на 23% её угнетал. Это означает, что через рецепторы КРГ реализуются активирующие влияния со стороны прилежащего ядра на латеральный гипоталамус. Вследствие блокады рецепторов КРГ эти влияния устраняются (блокируются). Возникает вопрос, в какой степени именно прилежащее ядро определяет активацию самостимуляции через соответствующие рецепторы КРГ. В наших исследованиях с выключением центрального ядра миндалины [4, 19] было найдено, что астрессин, введённый в эту структуру, более значимо (на 55%) в сравнении с прилежащим ядром (23%) угнетает базальную самостимуляцию, равно как самостимуляцию, активируемую фентанилом. В данной работе астрессин усугублял тормозящее действие лей-энкефалина на самостимуляцию (с 11% до 34%) и трансформацию положительного эффекта опиоидного анальгетика фентанила на негативный (с +18% до 21%). Это предполагает, что влияние системы экстрагипоталамического КРГ на самостимуляцию в большей степени реализуется через опиоидные механизмы. Подтверждением этого факта является отсутствие действия астрессина на подкрепляющие эффекты психомоторного стимулятора фенамина и барбитурата этиминала-натрия.

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 её роль в подкреплении // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2007. — Т. 5, №1. — С. 2—16.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2011. — Т. 97, №2. — С. 180—188.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2011. — Т. 97, №8. — С. 804—813.
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. — СПб.: Н-Л, 2008. — 208 с.
8. Шабанов П.Д., Сапронов Н.С. Психонейроэндокринология. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 984 с.
9. Alheid G.F., Heimer L. Theories of basal forebrain organization and the «emotional motor system» // Progr. Brain Res. — 1996. — Vol. 107. — P. 461—484.
10. Bruijnzeel 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.
11. Carlezon W.A., Thomas M.J. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis // Neuropharmacology. — 2009. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. 122—132.
12. Kelley A.E. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2004. — Vol. 27. — P. 765—776.
13. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory // Pharmacopsychiatry. — 2009. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. S32—S41.
14. Koob G.F. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction // Neuropharmacology. — 2009. — Vol. 56. — Suppl. 1. — P. 18—31.
15. Konig K.P., Klippel A.A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. — Baltimore, 1963. — 214 p.
16. Meredith G.E. The synaptic framework for chemical signaling in nucleus accumbens // Ann. NY Acad. Sci. — 1999. — Vol. 877. — P. 140—156.
17. Samyay Z., Shaham Y., Heinrichs S.C. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction // Pharmacol. Rev. — 2001. — Vol. 53. — P. 209—243.
18. 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.
19. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Nozdachev A.D. Extrahypothalamic corticoliberin receptors regulate the reinforcing effects of self-stimulation // Dokl. Biol. Sci. — 2006. — Vol. 406. — P. 14—17.
20. Surmeier D.J., Ding J., Day M., Wang Z., Shen W. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons // Trends Neurosci. — 2007. — Vol. 30. — P. 228—235.
21. 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.
22. 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.
23. Waraczynski M., Salemm 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.

NEUROTRANSMITTER AND HORMONAL MECHANISMS OF THE NUCLEUS ACCUMBENS IN REALIZATION OF REINFORCING EFFECTS OF NARCOGENIC AGENTS IN RATS

SHABANOV P.D.

Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head and Professor, Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS; 12, Acad. Pavlov street, St.Petersburg, 197376, Russia; Phone: (812)234-5651, 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru

LEBEDEV A.A.

Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Senior Researcher, Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS; 12, Acad. Pavlov street, St.Petersburg, 197376, Russia; Phone: (812)234-5447; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

ROIK R.O.

PhD (Pharmacology), Senior Researcher, Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS; 12, Acad. Pavlov street, St.Petersburg, 197376, Russia; Phone: (812)234-5447

SHEVELIOVA M.V.

Fellow (Pharmacology), Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS; 12, Acad. Pavlov street, St.Petersburg, 197376, Russia; Phone: (812)234-5447

YAKLASHKIN A.B.

engineer, Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine NWB RAMS, 12, Acad. Pavlov street, St.Petersburg, 197376, Russia; Phone: (812)234-5447

The purpose of the investigation was to clear the significance of GABA, dopamine and corticoliberin (CRF) systems of the nucleus accumbens for the reinforcing effects of a number of psychotropic drugs (opiates, opioids, psychostimulants) on self-stimulation of the lateral hypothalamus in rats. 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 nucleus accumbens to inject the drugs studied (1 µg in 1 µl in volume for each injection). Some drugs, lidocaine, a blocker of sodium influx ionic currents, antagonists of GABA_A receptors bicuculline, D₁ dopamine receptors SCH23390, D₂ dopamine receptors sulpiride and CRF receptors astressin, which were administered intrastructurally into the nucleus accumbens, were used for pharmacological analysis. Bicuculline > astressin > sulpiride > SCH23390 (the drugs are located in the range of descending inhibition activity), administered into the n. accumbens, inhibited, but lidocaine enhanced self-stimulation of the lateral hypothalamus. The reinforcing properties of all psychoactive drugs (amphetamine, fentanyl, sodium ethaminal and leu-enkephaline) were changed on the background of their action. After administration of sulpiride amphetamine had no effect, and after bicuculline, lidocaine and SCH23390 the amphetamine effect, clear reproducible from the lateral hypothalamus, was decreased. On the other hand, both bicuculline and sulpiride did not prevent psychoactivating effect of opioid analgetic fentanyl. In all other cases the positive effect of fentanyl inverted into negative one (lidocaine, SCH23390, astressin). The blockade of dopamine receptors (SCH23390, sulpiride) and CRF receptors (CRF) did not change sodium ethaminal effect whereas bicuculline and lidocaine declined them. None blocker instead of astressin changed the inhibitory effects of leu-enkephaline on hypothalamic self-stimulation significantly. In the latter case, astressin strengthened the negative action of leu-enkephaline on self-stimulation. It is concluded that the n. accumbens controls the hypothalamic self-stimulation via GABA- and CRF-ergic mechanisms preferably, which are able to limit the positive effects of narcogenic drugs.

Key words: nucleus accumbens, GABA, dopamine, corticoliberin (CRF), self-stimulation, lateral hypothalamus, narcogenic drugs