

Содержание

Оглавление	5
Предисловие	15
Как появилась эта книга	15
Новое в текущем издании	16
Обзор материала	16
Организация части 1 “Мозг и поведение”	16
Организация части 2 “Изменяющийся мозг”	17
Помощь студентам в обучении	18
Благодарности	21
Авторы врезок “Дорогой открытий”	25
Изображения	27
От издательства	28
Часть 1. МОЗГ И ПОВЕДЕНИЕ	
Глава 15. Химический контроль мозга и поведения	31
Введение	32
Секреторный гипоталамус	35
Общие сведения о гипоталамусе	35
Пути к гипофизу	37
Вегетативная нервная система	46
Цепи ВНС	47
Нейромедиаторы и фармакология вегетативной функции	53
Диффузные модуляторные системы мозга	55
Анатомия и функции диффузных модуляторных систем	56
Наркотики и диффузные модуляторные системы	66
Резюме	69
Глава 16. Мотивация	73
Введение	74
Гипоталамус, гомеостаз и мотивированное поведение	75
Долговременная регуляция пищевого поведения	76
Энергетический баланс	76
Гормональная и гипоталамическая регуляция телесного жира и питание	78
Кратковременная регуляция пищевого поведения	90

Аппетит, питание, пищеварение и насыщение	90
Почему мы едим	97
Подкрепление и вознаграждение	97
Роль дофамина в мотивации	99
Другие виды мотивированного поведения	106
Питьевое поведение	106
Терморегуляция	112
Резюме	113
Глава 17. Пол и мозг	119
Введение	120
Пол и гендер	121
Генетика пола	122
Половое развитие и дифференциация	125
Гормональная регуляция пола	126
Главные мужские и женские гормоны	127
Гипофизарная и гипоталамическая регуляция половых гормонов	129
Нейронная основа полового поведения	131
Репродуктивные органы и их регуляция	131
Стратегии спаривания у млекопитающих	135
Нейрохимия и репродуктивное поведение	136
Любовь, привязанность и человеческий мозг	142
Почему и чем отличаются мужской и женский мозг	144
Половой диморфизм центральной нервной системы	146
Половой диморфизм когнитивной функции	148
Половые гормоны, мозг и поведение	150
Прямое генетическое влияние на поведение и половую дифференциацию мозга	158
Активационные эффекты половых гормонов	161
Сексуальная ориентация	168
Резюме	170
Глава 18. Мозговые механизмы эмоций	175
Введение	176
Первые теории эмоций	176
Теория Джеймса–Ланге	177
Теория Кэннона–Барда	178
Влияние бессознательной эмоции	181
Лимбическая система	184
Лимбическая доля Брока	184
Круг Пейпеца	185

Трудности с определением единой системы эмоций	189
Теории и нейронные представления эмоций	189
Теория базовых эмоций	189
Пространственные теории эмоций	191
Что такое эмоция	193
Страх и миндалина	196
Синдром Клювера–Бюси	196
Анатомия миндалины	198
Последствия стимуляции и поражения миндалины	198
Нейронная цепь сформированного страха	200
Гнев и агрессия	203
Миндалина и агрессия	204
Нейронные компоненты гнева и агрессии вне миндалины	206
Серотонинергическая регуляция гнева и агрессии	211
Резюме	213
Глава 19. Мозговые ритмы и сон	219
Введение	220
Электроэнцефалограмма	220
Запись мозговых волн	221
Ритмы ЭЭГ	228
Механизмы и значения мозговых ритмов	230
Эпилептические припадки	235
Сон	239
Функциональные состояния мозга	239
Цикл сна	243
Почему мы спим	245
Функции сновидений и REM-сон	248
Нейронные механизмы сна	251
Циркадные ритмы	262
Биологические часы	264
Супрахиазматическое ядро: часы мозга	266
Механизмы СХЯ	271
Резюме	274
Глава 20. Язык и речь	279
Введение	280
Что такое язык	281
Производство человеческих звуков и речи	281
Язык животных	283
Овладение языком	286

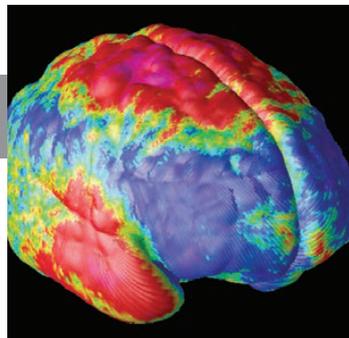
Гены, участвующие в языке	289
Открытие специализированных языковых зон в мозге	292
Зоны Брока и Вернике	293
Взгляды на язык, исходя из изучения афазии	297
Афазия Брока	299
Афазия Вернике	302
Модель языка и афазии Вернике–Гешвинда	304
Проводниковая афазия	307
Афазия у двуязычных и глухонемых людей	308
Ассиметричная языковая обработка двумя полушариями мозга	310
Языковая обработка у людей с разделенным мозгом	312
Анатомическая асимметрия и язык	316
Исследования языка с использованием стимуляции и визуализации человеческого мозга	319
Влияние стимуляции мозга на язык	319
Визуализация языковой обработки в человеческом мозге	322
Резюме	328
Глава 21. Мозг в состоянии покоя, внимание и сознание	333
Введение	334
Активность мозга в состоянии покоя	335
Сеть пассивного режима работы мозга	335
Внимание	340
Влияние внимания на поведение	342
Влияние внимания на физиологию	347
Схемы мозга, управляющие вниманием	357
Сознание	371
Что такое сознание	371
Нейронные корреляты сознания	373
Резюме	382
Глава 22. Психические расстройства	385
Вступление	386
Психические расстройства и мозг	386
Психосоциальные подходы к психическим расстройствам	387
Биологические подходы к психическим расстройствам	389
Тревожные расстройства	392
Описание тревожных расстройств	392
Другие расстройства, характеризующиеся повышенной тревожностью	395
Биологические основы тревожных расстройств	396

Лечение тревожных расстройств	400
Аффективные расстройства	403
Описание аффективных расстройств	404
Биологические основы аффективных расстройств	408
Лечение аффективных расстройств	411
Глубокая стимуляция мозга	415
Шизофрения	416
Характеристика шизофрении	419
Биологические основы шизофрении	420
Лечение шизофрении	427
Резюме	428
Часть 2. ИЗМЕНЯЮЩИЙСЯ МОЗГ	
Глава 23. Проводка мозга	433
Введение	434
Нейрогенез	435
Пролиферация клеток	435
Клеточная миграция	439
Клеточная дифференциация	442
Дифференциация корковых зон	444
Зарождение связей	451
Растущий аксон	453
Управление аксоном	455
Формирование синапсов	461
Устранение клеток и синапсов	464
Клеточная гибель	464
Изменения синаптической емкости	467
Реорганизация синапсов в зависимости от активности	469
Синаптическая сегрегация	470
Синаптическая конвергенция	473
Синаптическая конкуренция	478
Модуляторные влияния	481
Элементарные механизмы синаптической пластичности коры мозга	481
Возбуждающая синаптическая передача в незрелой зрительной системе	482
Долговременная синаптическая потенция	485
Долговременная синаптическая депрессия	487
Почему заканчиваются критические периоды	488
Резюме	491

Глава 24. Системы памяти	495
Введение	496
Типы памяти и амнезия	496
Декларативная и недекларативная память	497
Типы процедурной памяти	498
Типы декларативной памяти	503
Амнезия	504
Рабочая память	506
Префронтальная кора и рабочая память	507
Зона LIP и рабочая память	511
Декларативная память	514
Неокортекс и декларативная память	514
Исследования, связанные с медиальными височными долями	517
Височнодолевая амнезия	522
Функции памяти гиппокампальной системы	527
Консолидация памяти и хранение энграмм	542
Процедурная память	550
Полосатое тело и процедурная память у грызунов	550
Формирование навыков у людей и приматов	553
Резюме	555
Глава 25. Молекулярные механизмы обучения и памяти	561
Введение	562
Овладение памятью	563
Клеточные записи формирования памяти	564
Укрепление синапсов	569
Ослабление синапсов	581
Долговременная потенция, депрессия и память	593
Синаптический гомеостаз	597
Консолидация памяти	601
Постоянно активные протеинкиназы	602
Синтез белков и консолидация памяти	604
Резюме	611
Глоссарий	615

ГЛАВА 15

Химический контроль мозга и поведения



В этой главе...

ВВЕДЕНИЕ

СЕКРЕТОРНЫЙ ГИПОТАЛАМУС

Общие сведения о гипоталамусе

Пути к гипофизу

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Цепи ВНС

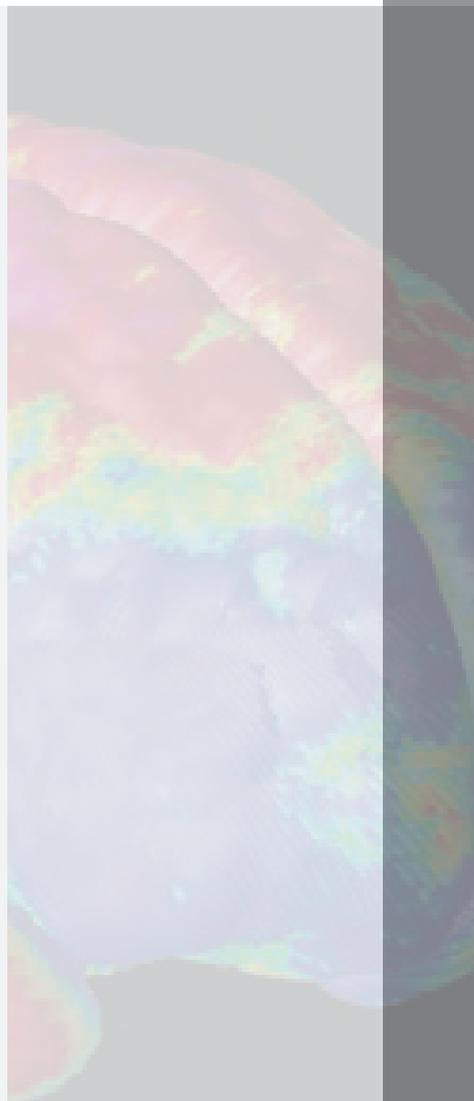
Нейромедиаторы и фармакология вегетативной функции

ДИФFUЗНЫЕ МОДУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ МОЗГА

Анатомия и функции диффузных модуляторных систем

Наркотики и диффузные модуляторные системы

РЕЗЮМЕ



ВВЕДЕНИЕ

К этому моменту стало очевидным, что знание организации синаптических связей необходимо для понимания работы мозга. Не из-за любви к греческому или латыни мы возимся с нейроанатомией! Большинство связей, которые мы описали, являются точными и конкретными. Например, для того, чтобы вы могли прочитать эти слова, должно существовать очень тонкое нейронное картирование света, падающего на вашу сетчатку, — иначе как еще вы могли бы увидеть точку в этом вопросительном знаке? Информация должна поступать централизованно и распределяться прицельно во многие части мозга для обработки, скоординированно с контролем двигательных нейронов, которые вплотную регулируют шесть мышц каждого глаза по мере того, как вы сканируете эти страницы.

Помимо анатомической точности, двухточечное взаимодействие сенсорной и моторной систем требует механизмов, которые ограничивают синаптическое соединение в щели между терминалью аксона и его мишенью. Без этого глутамат, выделенный в соматосенсорной коре, не активировал бы нейроны в моторной коре! Кроме того, передача должна быть достаточно короткой, чтобы обеспечить быструю реакцию на новые сенсорные сигналы. Таким образом, в этих синапсах при каждом импульсе высвобождается только мельчайшее количество нейромедиатора, а его молекулы затем быстро уничтожаются ферментами или поглощаются соседними клетками. Постсинаптические действия в медиатор-зависимых ионных каналах продолжаются только до тех пор, пока медиатор находится в щели, максимум в течение миллисекунды. Многие терминали аксонов также обладают предсинаптическими “авторецепторами”, которые обнаруживают концентрацию медиатора в щели и препятствуют высвобождению, если она становится слишком высокой. Эти механизмы гарантируют, что данный тип синаптической передачи жестко ограничен как в пространстве, так и во времени.

Разработанные механизмы, которые ограничивают двухточечную синаптическую передачу, несколько похожи на механизмы, задействованные в телекоммуникациях. Телефонные системы позволяют устанавливать крайне конкретные соединения между двумя местами так, чтобы ваша мать в Такоме могла поговорить именно с вами в Провиденсе и напомнить, что на прошлой неделе был ее день рождения. Телефонные линии или клеточные передачи действуют как точные синаптические связи. Влияние одного нейрона (вашей матери) нацелено на небольшое количество других нейронов (в данном случае только на вас). Смутившее вас сообщение ограничилось только вашими ушами. Влияние нейрона, находящегося в одной из сенсорных или моторных систем, о которых мы говорили ранее, обычно

распространяется на несколько десятков или сотен клеток, с которыми он образует синапсы, — групповой звонок, чтобы быть точным, но все же относительно конкретный.

Теперь представьте, что у вашей матери взяли интервью в телевизионном ток-шоу, транслируемом по спутниковой сети. Широко транслируемая спутниковая передача позволит ей рассказать миллионам людей, что вы забыли о ее дне рождения, а усилитель звука в каждом телевизоре донесет это сообщение до каждого человека в пределах слышимости. Аналогично этому некоторые нейроны общаются с сотнями тысяч других клеток. Эти широко разветвленные системы склонны действовать относительно медленно, от нескольких секунд до нескольких минут. Из-за их разветвленных, замедленных действий такие системы в мозге могут организовывать отдельные виды поведений, начиная от засыпания и заканчивая влюбленностью. Действительно, многие из поведенческих дисфункций, в целом называемых психическими расстройствами, как полагают, являются результатом определенного дисбаланса некоторых из этих химических веществ.

В данной главе мы рассмотрим три компонента нервной системы, которые действуют в расширенных рамках пространства и времени (рис. 15.1). Одним из компонентов является *секреторный гипоталамус*. Секретируя химические вещества непосредственно в кровоток, секреторный гипоталамус может влиять как на функции мозга, так и на организм в целом. Второй компонент, управляемый нейронами гипоталамуса, представляет собой *вегетативную нервную систему* (ВНС), о которой мы рассказали в главе 7 (том 1). Благодаря обширным взаимосвязям внутри тела ВНС одновременно управляет реакциями многих внутренних органов, кровеносных сосудов и желез. Третий компонент полностью находится внутри центральной нервной системы (ЦНС) и состоит из нескольких близко расположенных групп клеток, которые отличаются по типу используемого ими нейромедиатора. Все эти группы клеток расширяют свой пространственный охват с помощью сильно расходящихся проекций аксонов и временные рамки действия — с помощью метаботропных постсинаптических рецепторов. Составляющие этого компонента нервной системы называются *диффузными модуляторными системами головного мозга*. Считается, что диффузные системы, среди прочего, регулируют уровень возбуждения и настроения.

Эта глава служит общим введением в эти системы. В последующих главах мы рассмотрим, как они влияют на конкретные формы поведения и состояния головного мозга: мотивацию (глава 16), сексуальное поведение (глава 17), эмоции (глава 18), сон (глава 19) и психические расстройства (глава 22).

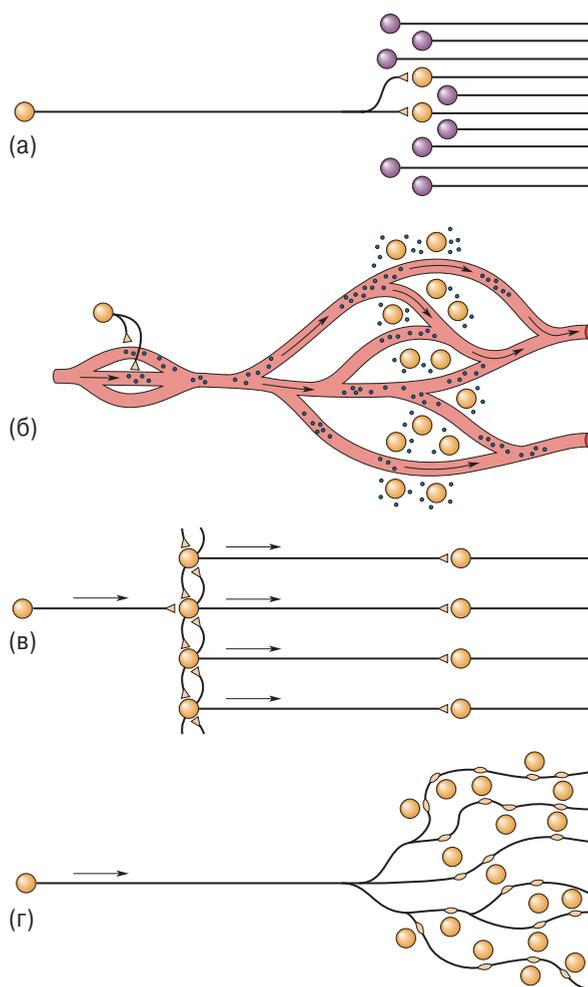


Рис. 15.1. Модели связей в нервной системе. (а) Большинство систем, которые мы обсуждали в этой книге, можно охарактеризовать как двухточечные. Для правильного функционирования этих систем требуется ограниченная синаптическая активация целевых клеток и короткие сигналы. Остальные три компонента нервной системы, напротив, оперируют большими расстояниями и длительными периодами времени. (б) Нейроны секреторного гипоталамуса воздействуют на свои многочисленные мишени, высвобождая гормоны непосредственно в кровоток. (в) Сети взаимосвязанных нейронов ВНС могут работать вместе, чтобы активировать ткани по всему телу. (г) Диффузные модуляторные системы расширяют свою протяженность с помощью широко расходящихся проекций аксонов

СЕКРЕТОРНЫЙ ГИПОТАЛАМУС

Вспомним главу 7 (том 1), в которой говорится, что гипоталамус располагается под таламусом, вдоль стенок третьего желудочка. Он связан с ножкой гипофиза, который свисает ниже основания мозга, прямо над сводом вашего рта (рис. 15.2). Хотя масса этой крошечной группы ядер составляет менее 1% от массы мозга, влияние гипоталамуса на физиологию тела огромно. Давайте кратко рассмотрим гипоталамус, а затем сфокусируемся на некоторых способах его сильного влияния.

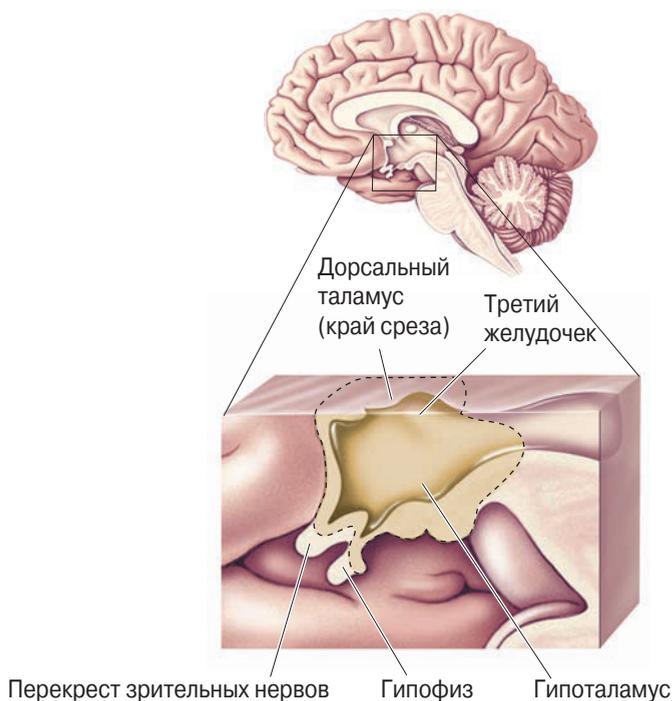


Рис. 15.2. Расположение гипоталамуса и гипофиза. Показан срединный сагиттальный срез мозга. Обратите внимание, что гипоталамус, границы которого обозначены пунктирной линией, образует стенку третьего желудочка и находится ниже дорсального таламуса

Общие сведения о гипоталамусе

Гипоталамус и дорсальный таламус соседствуют друг с другом, но их функции очень разнятся. Мы узнали в предыдущих семи главах, что дорсальный таламус находится на пути всех двухточечных путей, целью которых является неокортекс. Соответственно, разрушение небольшой части дорсального таламуса может привести к дискретной сенсорной или моторной недостаточности, такой как небольшое слепое пятно или отсутствие

ощущений на участке кожи. Напротив, гипоталамус объединяет *соматические и висцеральные реакции в соответствии с потребностями головного мозга*. Крошечное поражение гипоталамуса может привести к серьезным, и часто фатальным, нарушениям широко распространенных функций организма.

Гомеостаз

Жизненные потребности млекопитающих включают в себя небольшой диапазон температур тела и состава крови. Гипоталамус регулирует эти уровни в ответ на изменения внешней среды. Этот регуляторный процесс называется **гомеостазом**, поддержанием внутренней среды организма в узком физиологическом диапазоне.

Рассмотрим терморегуляцию. Биохимические реакции во многих клетках организма тонко настроены на температуру около 37 °С. Отклонение более чем на несколько градусов в любом направлении, может стать катастрофическим. Термочувствительные клетки в гипоталамусе обнаруживают изменения температуры мозга и организуют соответствующие реакции. Например, если вы гуляете гольшом по снегу, гипоталамус выдает команды, которые заставляют вас дрожать (вырабатывать тепло в мышцах), покрываться гусиной кожей (бесполезная попытка распушить ваш несуществующий мех для лучшей изоляции — рефлекс, наследие наших волосатых предков) и синеть (направлять кровь *от* холодных поверхностных тканей внутрь, чтобы сохранить теплой чувствительную часть тела). И наоборот, когда вы идете на пробежку в тропиках, гипоталамус активизирует механизмы потери тепла, которые заставляют вас краснеть (направляя кровь *к* поверхностным тканям, где тепло может рассеиваться) и потеть (охлаждать кожу с помощью испарения).

Другими примерами гомеостаза являются жесткая регуляция объема крови, давления, ее солёности, кислотности, уровней кислорода и глюкозы. Средства, с помощью которых гипоталамус достигает этих различных типов регуляции, чрезвычайно разнообразны.

Строение и связи гипоталамуса

Каждая сторона гипоталамуса имеет три функциональные зоны: латеральную, медиальную и перивентрикулярную (рис. 15.3). Латеральные и медиальные зоны имеют обширные соединения со стволом мозга и конечным мозгом и регулируют определенные типы поведения, как мы увидим в главе 16. Здесь мы имеем дело только с третьей зоной, которая фактически получает большую часть своих входов от остальных других.

Перивентрикулярная зона названа так потому, что, за исключением тонкого пучка нейронов, отодвинутых в сторону зрительным трактом (так называемым *супраоптическим ядром*), клетки этой области лежат непосред-

ственно рядом со стенкой третьего желудочка. Внутри этой зоны находится сложная смесь нейронов с различными функциями. Одна группа клеток представляет собой *супрахиазматическое ядро (СХЯ)*, которое находится чуть выше зрительного перекреста. Эти клетки получают прямую иннервацию от сетчатки и функционируют для синхронизации циркадных ритмов с суточным циклом дня-ночи (см. главу 19). Другие клетки в перивентрикулярной зоне контролируют ВНС и регулируют симпатическую и парасимпатическую иннервацию висцеральных органов. Клетки третьей группы, называемые *нейросекреторными нейронами*, протягивают аксоны вниз к ножке гипофиза. Это клетки, на которые мы теперь обратим наше внимание.

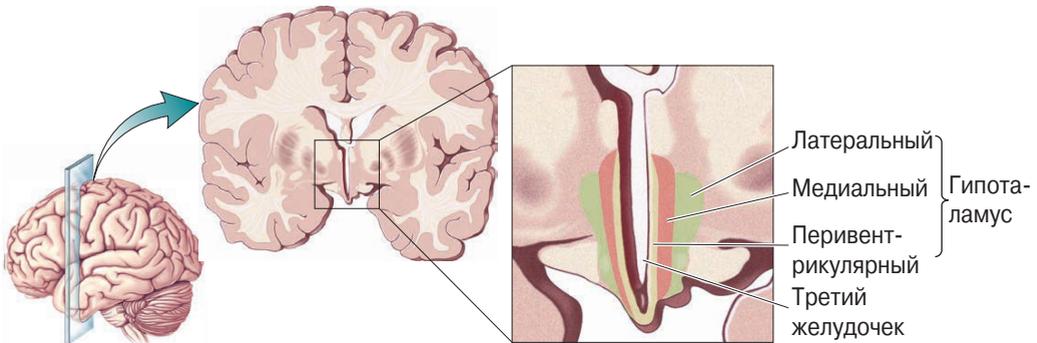


Рис. 15.3. Зоны гипоталамуса. Гипоталамус имеет три функциональные зоны: латеральную, медиальную и перивентрикулярную. Перивентрикулярная зона получает входящие сигналы из других зон, ствола мозга и конечного мозга. Нейросекреторные клетки в перивентрикулярной зоне секретируют гормоны в кровоток. Другие перивентрикулярные клетки управляют вегетативной нервной системой

Пути к гипофизу

Мы говорили, что гипофиз висит под основанием мозга, если мозг вынуть из головы. Однако в живом мозге гипофиз осторожно удерживается в костном кармане в основании черепа. Он требует особой защиты, потому что является “рупором”, с помощью которого большая часть гипоталамуса “общается” с телом. У гипофиза есть две доли – передняя и задняя. Гипоталамус по-разному управляет этими двумя долями.

Гипоталамический контроль задней доли гипофиза

Самые крупные из гипоталамических нейросекреторных клеток, **магнотеллюлярные нейросекреторные клетки**, протягивают аксоны вниз по ножке гипофиза в его заднюю долю (рис. 15.4). В конце 1930-х г. Эрнст и Берта Шаррер, работавшие во Франкфуртском университете в Германии, предположили, что эти нейроны высвобождают химические вещества непосредственно в капилляры задней доли. На то время это была довольно

радикальная идея. Было хорошо известно, что железы выделяют в кровоток химические посредники, называемые *гормонами*, но никто не думал, что нейрон может действовать как железа, или что нейромедиатор может действовать как гормон. Тем не менее Шарреры оказались правы. Вещества, высвобождаемые в кровь нейронами, теперь называются **нейрогормонами**.

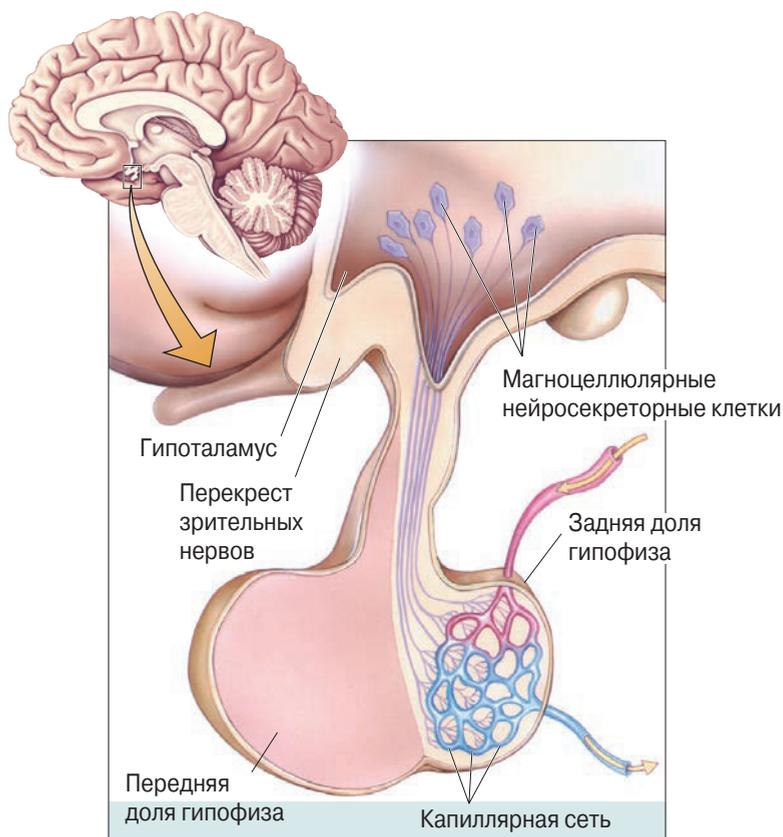


Рис. 15.4. Магноцеллюлярные нейросекреторные клетки гипоталамуса. Это часть сагиттального среза гипоталамуса и гипофиза. Магноцеллюлярные нейросекреторные клетки секретируют окситоцин и вазопрессин непосредственно в капилляры задней доли гипофиза

Магноцеллюлярные нейросекреторные клетки выделяют в кровоток два нейрогормона: окситоцин и вазопрессин. Эти химические вещества представляют собой пептиды, каждый из которых представлен последовательностью из девяти аминокислот. **Окситоцин** иногда называют “гормоном любви”, потому что его уровень возрастает во время сексуального или интимного поведения и обеспечивает социальные связи (более подробно обсуждается в главе 17). У женщин он также играет решающую роль на заключительных этапах родов, заставляя матку сокращаться и облегчая вы-

ход плода. Он также стимулирует выведение молока из молочных желез. Все кормящие матери знают о комплексном рефлексе “выделения молока”, в котором задействованы окситоцин-секретирующие нейроны гипоталамуса. Выработка окситоцина может стимулироваться соматическими ощущениями, вызванными грудным ребенком. Но вид или голос ребенка (даже чужого) также могут вызвать лактацию даже без сознательного контроля матери. В каждом случае информация о сенсорном раздражителе (соматическом, визуальном или слуховом) достигает коры головного мозга через обычный путь — таламус, и кора в конечном итоге стимулирует гипоталамус, который вызывает высвобождение окситоцина. Кора также может подавлять функции гипоталамуса, например, когда тревога подавляет выделение молока.

Вазопрессин, также называемый **антидиуретическим гормоном (АДГ)**, регулирует объем крови и концентрацию в ней соли. Когда организм лишен воды, объем крови уменьшается, и концентрация соли в крови повышается. Эти изменения обнаруживаются рецепторами давления в сердечно-сосудистой системе и клетками в гипоталамусе, чувствительными к концентрации соли, соответственно. Вазопрессин-содержащие нейроны получают информацию об этих изменениях и реагируют, высвобождая вазопрессин, который воздействует непосредственно на почки и ведет к задержке воды и сокращению производства мочи.

В условиях понижения объема и давления крови сообщение между мозгом и почками происходит в обоих направлениях (рис. 15.5). Почки секретируют фермент, называемый *ренин*, в кровь. Повышенный уровень ренина запускает последовательность биохимических реакций в крови. *Ангиотензиноген*, длинный белок, выделяемый печенью, преобразуется ренином в *ангиотензин I*, который далее разрушается, образуя другой небольшой пептидный гормон, *ангиотензин II*. Ангиотензин II оказывает прямое действие на почки и кровеносные сосуды, способствуя повышению кровяного давления. Но ангиотензин II в крови также обнаруживается *субфornикальным органом*, частью конечного мозга, у которой отсутствует гематоэнцефалический барьер. Клетки субфornикального органа проецируют аксоны в гипоталамус, где они активируют, помимо прочего, вазопрессин-содержащие нейросекреторные клетки. Кроме того, субфornикальный орган активирует клетки в латеральной области гипоталамуса, каким-то образом создавая ощущение сильной жажды, мотивируя употребление жидкости. Возможно, это трудно принять, но это — правда: определенной мерой наш мозг контролируется нашими почками! Данный пример также показывает, что средства, с помощью которых гипоталамус поддерживает гомеостаз, выходят за рамки контроля внутренних органов и могут включать в себя поведенческие реакции. В главе 16 мы рассмотрим подробно, как гипоталамус влияет на поведение.

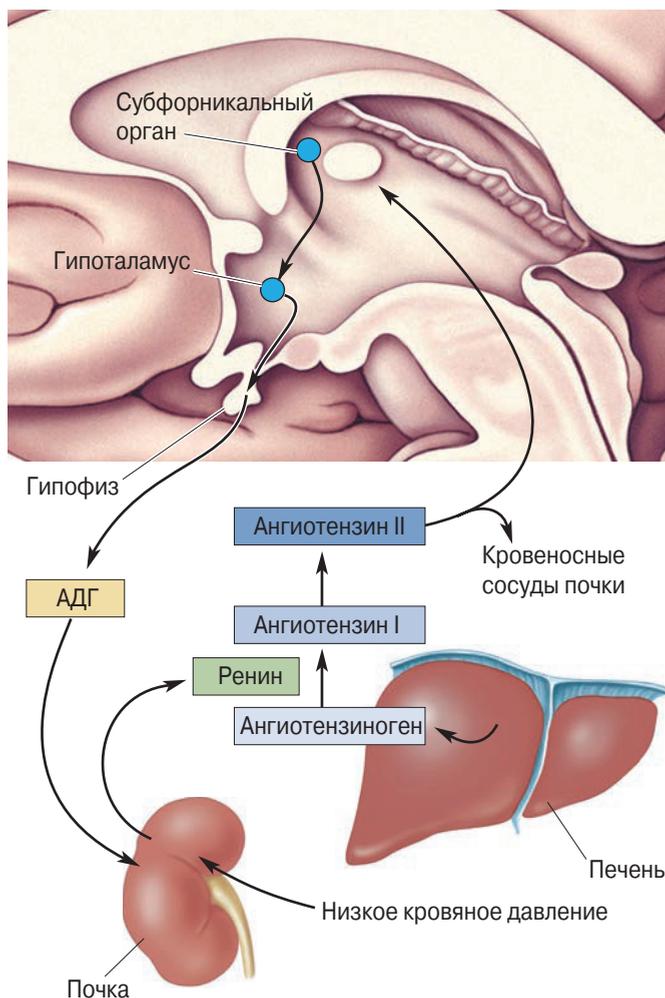


Рис. 15.5. Связь между почками и мозгом. В условиях пониженного кровяного объема или давления почка выделяет в кровоток ренин. Ренин в крови способствует синтезу пептида ангиотензина II, который возбуждает нейроны в субфорникальном органе. Субфорникальные нейроны стимулируют гипоталамус, вызывая повышение уровня вазопрессина (АДГ) и чувство жажды

Гипоталамический контроль передней доли гипофизом

В отличие от задней доли гипофиза, которая действительно является частью мозга, его передняя доля фактически представляет собой железу. Клетки передней доли синтезируют и выделяют широкий спектр гормонов, которые регулируют секрецию других желез во всем организме (образуя вместе эндокринную систему). Гормоны гипофиза действуют на гонады — щитовидные железы, надпочечники и молочные железы (табл. 15.1). По этой причине передняя доля гипофиза традиционно считается “глав-

ной железой” тела. Но чем контролируется передний гипофиз? Секреторным гипоталамусом. *Гипоталамус сам по себе является главной железой эндокринной системы.*

Таблица 15.1. Гормоны переднего гипофиза

Гормоны	Цель	Действия
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Гонады	Овуляция, сперматогенез
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Гонады	Созревание яйцеклетки и спермы
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Щитовидная железа	Секреция тироксина (повышение уровня метаболизма)
Адренокортикотропный гормон (АКТГ), также называемый кортикотропин	Кора надпочечников	Секреция кортизола (мобилизация энергетических запасов, подавление иммунной системы, другие действия)
Гормон роста (ГР)	Все клетки	Стимуляция синтеза белков
Пролактин	Молочные железы	Рост желез и секреция молока

Передняя доля гипофиза находится под контролем нейронов перивентрикулярной области, называемых **парвоцеллюлярными нейросекреторными клетками**. Эти нейроны гипоталамуса не протягивают аксоны в переднюю долю; вместо этого они общаются со своими мишенями через кровоток (рис. 15.6). Эти нейроны выделяют то, что называется **гипофизотропными гормонами**, в специально приспособленную капиллярную сеть в основании третьего желудочка. Эти крошечные кровеносные сосуды проходят вниз по ножке гипофиза и разветвляются в передней доле. Эта сеть кровеносных сосудов называется **гипоталамо-гипофизарной портальной циркуляцией**. Гипофизотропные гормоны, выделенные гипоталамическими нейронами в портальную циркуляцию, перемещаются вниз по кровотоку, пока не связываются с определенными рецепторами на поверхности клеток гипофиза. Активация этих рецепторов заставляет клетки гипофиза либо секретировать гормоны в системный кровоток, либо прекращать их секрецию.

Регулирование работы надпочечников демонстрирует, как работает эта система. Надпочечные железы, расположенные над почками, состоят из двух частей: оболочки, называемой **корковым веществом надпочечников**, и центра, называемого **мозговым веществом надпочечников**. Кора надпочечников выделяет стероидный гормон **кортизол**, который, высво-

бождаясь в кровоток, распространяется по всему организму, чтобы мобилизовать энергетические резервы и подавлять иммунную систему, подготавливая нас к тому, чтобы справляться с различными стрессовыми ситуациями. Фактически хорошим стимулом для выделения кортизола является стресс, начиная от физиологического, такого как потеря крови, до положительной эмоциональной стимуляции, такой как влюбленность, и психологического стресса, как беспокойство по поводу предстоящего экзамена.

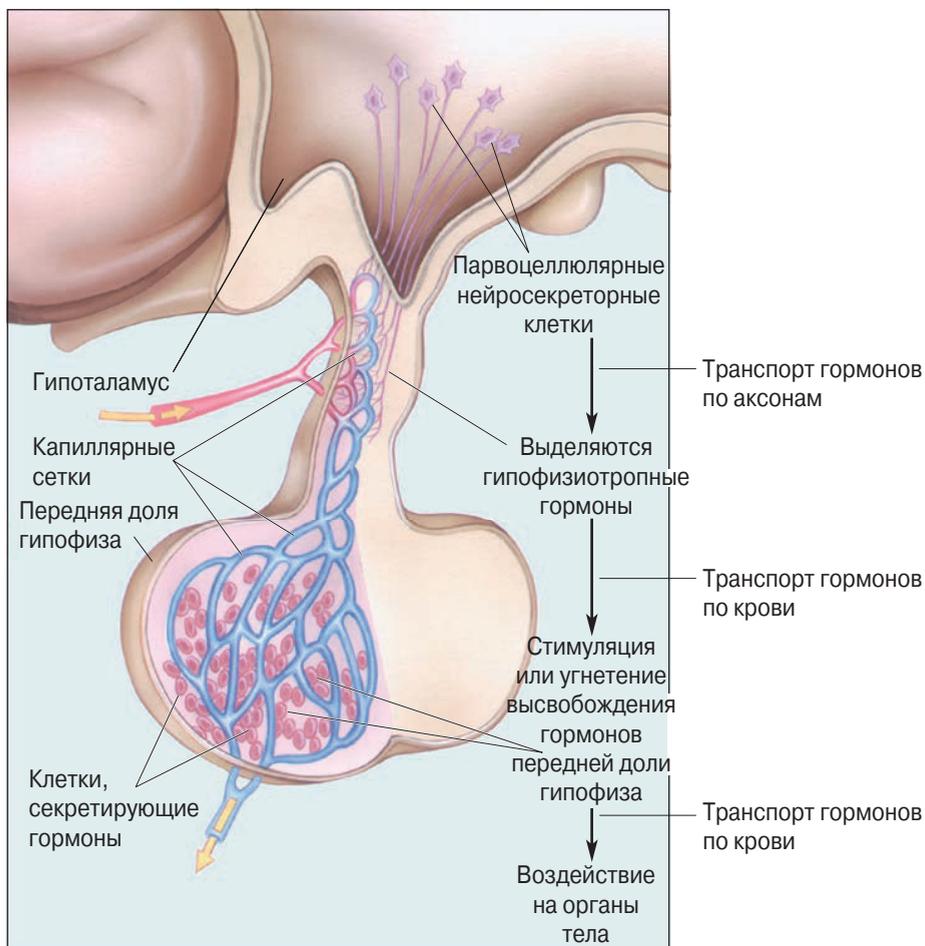


Рис. 15.6. Парвоцеллюлярные нейросекреторные клетки гипоталамуса. Парвоцеллюлярные нейросекреторные клетки секретируют гипофизотропные гормоны в специализированный слой капилляров гипоталамо-гипофизарного портального кровообращения. Эти гормоны перемещаются в переднюю долю гипофиза, где вызывают или ингибируют высвобождение гормонов гипофиза из секреторных клеток

Парвоцеллюлярные нейросекреторные клетки, которые контролируют кору надпочечников, определяется, является стимул стрессом или нет (что

видно по высвобождению кортизола). Эти нейроны находятся в перивентрикулярном гипоталамусе и выделяют в портальную циркуляцию крови пептид, называемый *кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ)*. КРГ перемещается на небольшое расстояние до переднего гипофиза, где в течение примерно 15 с вызывает выделение *кортикотропина* или *адренокортикотропного гормона (АКТГ)*. АКТГ попадает в системное кровообращение и перемещается в кору надпочечников, где за несколько минут стимулирует выделение кортизола (рис. 15.7).

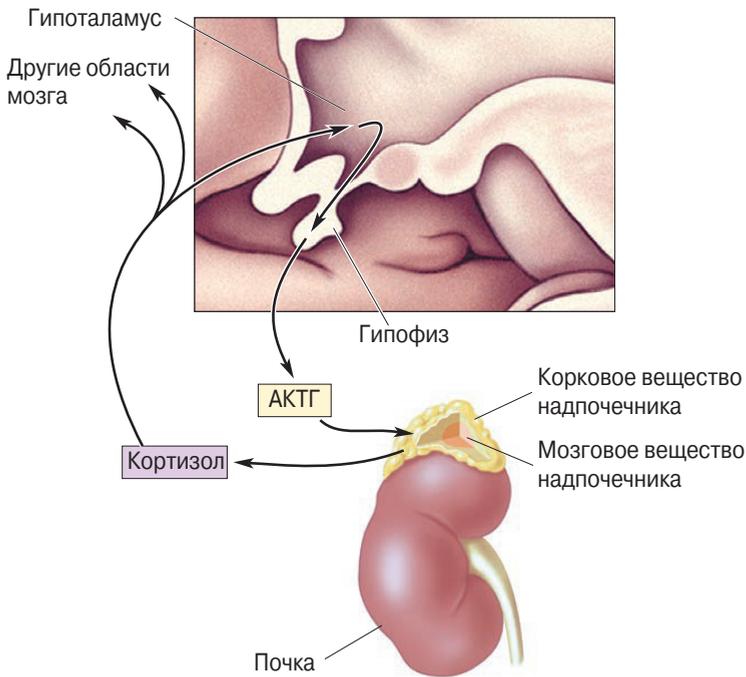


Рис. 15.7. Реакция на стресс. В условиях физиологической, эмоциональной и психологической стимуляции, или стресса, перивентрикулярный гипоталамус выделяет кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) в гипоталамо-гипофизарную портальную циркуляцию. Это вызывает выделение адренокортикотропного гормона (АКТГ) в системный кровоток. АКТГ стимулирует выделение кортизола из коры надпочечников. Кортизол может действовать непосредственно на гипоталамические нейроны, как и на другие нейроны в любом другом месте мозга

Уровень кортизола в крови до некоторой степени саморегулируется. Кортизол представляет собой *стероид* — класс биохимических веществ, производных холестерина. Таким образом, кортизол является липофильной (“жироподобной”) молекулой, которая легко растворяется в липидных мембранах и пересекает гематоэнцефалический барьер. В мозге кортизол взаимодействует со специальными рецепторами, которые инги-

бируют высвобождение КРГ, таким образом, обеспечивая не слишком высокое повышение уровня циркулирующего кортизола. Врачи должны помнить о таком способе обратной регуляции, когда назначают преднизолон, синтетическую форму кортизола. Преднизолон – сильное лекарство, часто используемое для подавления воспаления. Однако после его приема в течение нескольких дней преднизолон циркулирует в кровотоке, обманывая мозг, который думает, что уровень естественно выделенного кортизола слишком высок и прекращает выброс КРГ, блокируя кору надпочечников.

Резкое прекращение лечения преднизолоном не дает коре надпочечников достаточно времени для повышения производства кортизола и, таким образом, может привести к тому, что называется *надпочечниковой недостаточностью*. Среди симптомов недостаточности надпочечников – тяжелая боль в животе и диарея, чрезвычайно низкое кровяное давление, расстройства настроения и личности. Недостаточность надпочечников также является признаком редкого заболевания – *болезни Аддисона*, названного так в честь Томаса Аддисона, британского врача, который впервые описал это состояние в 1849 г. Аддисон узнал, что одной из причин данной симптоматики является дегенерация надпочечников. Пожалуй, самым известным пациентом, страдающим болезнью Аддисона, был президент США Джон Ф. Кеннеди. Кеннеди нуждался в ежедневном приеме заместительной гормональной терапии, чтобы компенсировать потерю кортизола, что скрывалось во время его президентства с целью сохранить представление о нем как о молодом, энергичном человеке.

Обратной стороной надпочечниковой недостаточности является состояние, называемое *болезнью Кушинга* (или болезнью Иценко–Кушинга), которая вызывается дисфункцией гипофиза, приводящей к повышенному уровню АКТГ и, как следствие, кортизола. Симптомы включают в себя быстрый набор веса, подавление иммунитета, бессонницу, нарушение памяти и раздражительность. Неудивительно, что симптомы болезни Кушинга являются распространенным побочным эффектом лечения преднизолоном. Множественные изменения в поведении, вызванные чрезмерно высоким (или слишком низким) содержанием кортизола, могут быть объяснены тем фактом, что нейроны с рецепторами кортизола широко представлены во всем мозге, а не только в гипоталамусе. В других локациях ЦНС кортизол оказывает значительное влияние на активность нейронов. Таким образом, мы видим, что высвобождение гипофизотропных гормонов секреторными клетками гипоталамуса может привести к распространенным изменениям физиологии как тела, так и мозга (врезка 15.1).

**Врезка 15.1. Это интересно****Стресс и мозг**

Биологический стресс создается мозгом как реакция на реальные или воображаемые стимулы. Многие физиологические реакции, связанные со стрессом, в первую очередь защищают организм и мозг от опасностей, вызвавших стресс. Но хроническая подверженность стрессу может иметь и коварные вредные последствия. Нейроученые только подошли к пониманию взаимосвязи между стрессом, мозгом и нарушениями в мозге.

Стресс приводит к выделению стероидного гормона кортизола корой надпочечников. Кортизол попадает в мозг через кровоток и связывается с рецепторами в цитоплазме многих нейронов. Активированные рецепторы попадают в ядро клетки, где стимулируют транскрипцию гена и в конечном счете синтез белка. Одним из последствий действия кортизола является то, что нейроны впускают больше Ca^{2+} через потенциал-зависимые ионные каналы. Это может быть связано с прямыми изменениями в каналах или (косвенно) вызвано изменениями в энергетическом метаболизме клетки. Каким бы ни был механизм, скорей всего, в краткосрочной перспективе кортизол помогает мозгу лучше справляться со стрессом — возможно, помогая ему понять, как можно избежать его!

Но как насчет последствий хронического неотвратимого стресса? В главе 6 мы узнали, что слишком большое количество кальция может иметь плохие последствия. Если нейроны перегружены кальцием, они умирают (эксайтотоксичность). Естественно, возникает вопрос: может ли кортизол убить? Брюс Мак-Эвен с коллегами из Университета Рокфеллера, Роберт Сапольски с коллегами из Стэнфордского университета изучили этот вопрос на примере мозга крысы. Они обнаружили, что ежедневные инъекции кортикостерона (крысиного кортизола) в течение нескольких недель вызвали засыхание дендритов многих нейронов с рецепторами кортикостерона. Через несколько недель эти клетки начали умирать. Аналогичный результат был обнаружен, когда вместо ежедневных инъекций гормона крысы каждый день подвергались стрессу.

Изучение Сапольски бабуинов в Кении выявило дальнейшие тяжелые последствия хронического стресса. В дикой природе бабуины придерживаются сложной социальной иерархии, и подчиненные самцы по возможности избегают доминантных самцов. В течение одного года (во время сильного скачка популяции бабуинов) местные жители поместили многих животных в клетки, чтобы они не уничтожали их урожай. Из-за невозможности избегать в клетках “верховных бабуинов” многие из подчиненных самцов впоследствии умерли — не от ран или недоедания, а, по-видимому, из-за серьезных, вызванных стрессом последствий. У них обнаруживались язвы желудка, колиты, увеличение надпочечников и обширная дегенерация нейронов в гиппокампе. Дальнейшие исследования показали, что именно прямое воздействие кортизола разрушает гиппокамп. Это воздействие кортизола и стресса напоминает воздействие старения на мозг. На самом деле исследования ясно показали, что хронический стресс вызывает преждевременное старение мозга.

Воздействие на людей ужасов баталлий, сексуального и любого другого вида экстремального насилия может привести к посттравматическому стрессовому расстройству, симптомам повышенной тревоги, нарушениям памяти и навязчивым идеям. Исследования в области томографии постоянно обнаруживают дегенеративные изменения в мозге жертв, особенно в гиппокампе. В главе 22 мы увидим, что стресс и реакция мозга на него играют центральную роль в ряде психических расстройств.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Помимо контроля за ингредиентами гормонального супа, который течет в наших венах, перивентрикулярная зона гипоталамуса также контролирует **вегетативную (автономную) нервную систему (ВНС)**. ВНС представляет собой обширную сеть взаимосвязанных нейронов, которые широко представлены внутри тела. Ее название произошло от греческого слова *автономная* (грубо говоря, “независимая”); ее автономные функции, как правило, осуществляются независимо от произвольного контроля сознания. Эти функции также являются высоко скоординированными. Представьте себе внезапный кризис. На утреннем уроке, когда вы погружены в кроссворд, преподаватель неожиданно вызывает вас к доске, заставляя решать, как вам кажется, нерешаемое уравнение. Вы столкнулись с классической ситуацией “бей или беги”, и ваше тело реагирует соответственно, даже когда ваш сознательный ум лихорадочно просчитывает: пройти через это унижение или избежать его. Ваша ВНС запускает множество физиологических реакций, включая повышение частоты сердечных сокращений и повышение артериального давления, подавление функции пищеварения и мобилизацию запасов глюкозы. Все эти реакции выполняются **симпатическим отделом ВНС**. Теперь представьте свое облегчение, когда внезапно раздается звонок, спасающий вас от крайнего стыда и гнева преподавателя. Вы садитесь назад на свое место, глубоко дышите и узнаете решение за 24 с. В течение нескольких минут ваши симпатические реакции снижаются до низкого уровня, а функции вашего **парасимпатического отдела** снова начинают восстанавливаться: ваш сердечный ритм замедляется, а кровяное давление падает, пищеварение усиленно работает над завтраком, и вы прекращаете потеть.

Обратите внимание, что вы, возможно, не вставали со своего стула на протяжении всего этого неприятного события. Может быть, вы даже не пошевелили карандашом. Но внутренняя работа вашего тела резко изменилась. В отличие от *соматической двигательной системы*, чьи альфа-мотонейроны могут быстро возбуждать скелетные мышцы с высокой точностью, действия ВНС обычно являются многочисленными, широко распространенными и относительно медленными. Поэтому ВНС работает в расширенных рамках

пространства и времени. Кроме того, в отличие от соматической двигательной системы, которая может возбуждать только свои периферийные цели, ВНС уравнивает синаптическое возбуждение и торможение для достижения широко скоординированного и градуированного контроля.

Цепи ВНС

Вместе соматическая двигательная система и ВНС образуют общий нейронный выход ЦНС. Соматическая двигательная система имеет одну функцию: она иннервирует и управляет волокнами скелетных мышц. Перед ВНС стоит сложная задача управлять *каждой отдельной* тканью и органом в теле, которая имеет иннервацию. Обе системы содержат двигательные нейроны в головном мозге, посылающие команды более низким двигательным нейронам, которые фактически иннервируют структуры-мишени за пределами нервной системы. Однако они имеют некоторые интересные отличия (рис. 15.8).

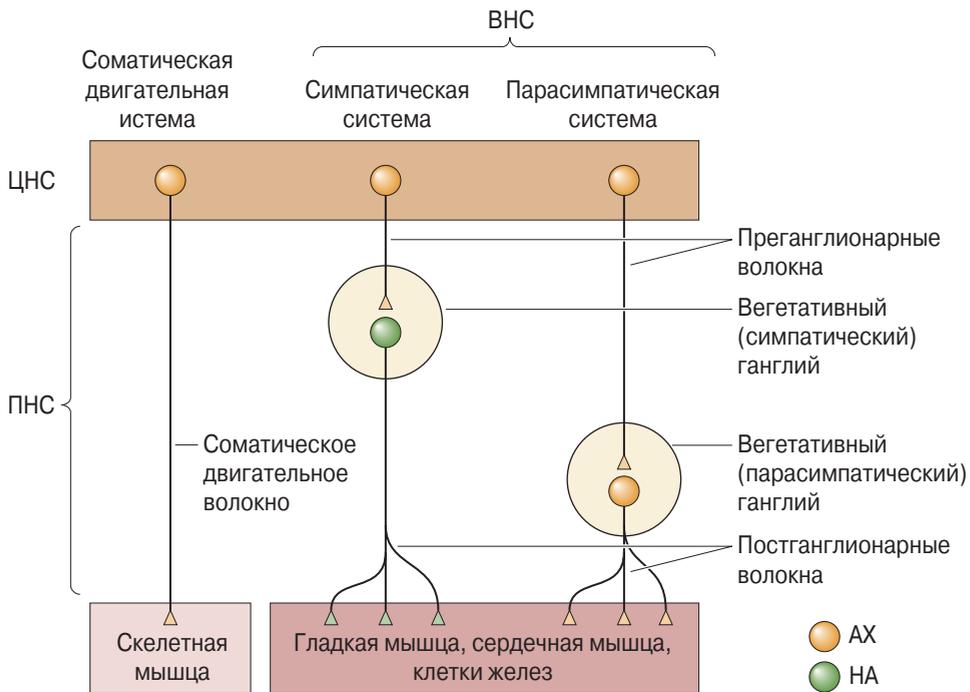


Рис. 15.8. Организация трех выходов нейронов в ЦНС. Единственным выходом соматической моторной системы являются нижние двигательные нейроны в вентральном роге спинного мозга и ствола мозга, которые контролируют скелетную мышцу. Висцеральные функции, такие как слюноотделение, потоотделение и стимуляция половых органов, зависят от симпатического и парасимпатического отделов ВНС, чьи нижние двигательные нейроны (т.е. постганглионарные нейроны) лежат вне ЦНС, в вегетативных ганглиях

Тела клеток всех соматических нижних двигательных нейронов расположены в ЦНС: либо в вентральном роге спинного мозга, либо в стволе мозга. Тела клеток всех вегетативных нижних моторных нейронов лежат за пределами центральной нервной системы, в клеточных скоплениях, называемых **вегетативными ганглиями**. Нейроны в этих ганглиях называются **постганглионарными нейронами**. Постганглионарные нейроны управляются **преганглионарными нейронами**, чьи клеточные тела находятся в спинном мозге и стволе мозга. Таким образом, соматическая двигательная система контролирует свои мишени (скелетные мышцы) по *моносинаптическому пути*, в то время как ВНС влияет на свои цели (гладкие мышцы, сердечную мышцу и железы), используя *дисинаптический путь*.

Симпатический и парасимпатический отделы

Симпатический и парасимпатические отделы действуют параллельно, но используют пути, которые весьма отличаются своими структурами и нейромедиаторными системами. Преганглионарные аксоны симпатического отдела берут начало только из средней трети спинного мозга (грудные и поясничные сегменты). В отличие от них, преганглионарные аксоны парасимпатического отдела берут начало только из ствола мозга и нижних (крестцовых) сегментов спинного мозга, поэтому обе системы анатомически дополняют друг друга (рис. 15.9).

Преганглионарные нейроны симпатического отдела лежат внутри *интермедиолатерального серого вещества* спинного мозга. Они посылают свои аксоны через передние корешки, формируя синапсы на нейронах в ганглии **симпатической цепи**, которая находится сразу за позвоночником, или внутри сопутствующих ганглий, обнаруженных в брюшной полости. Со своей стороны, преганглионарные парасимпатические нейроны находятся в разных ядрах ствола мозга и нижнего (крестцового) отдела спинного мозга, а их аксоны проходят в составе нескольких черепных нервов, а также нервов крестцового отдела спинного мозга. Парасимпатические преганглионарные аксоны проходят гораздо дальше, чем симпатические аксоны, потому что парасимпатические ганглии обычно расположены в их органах-мишенях или рядом с ними (см. рис. 15.8 и 15.9).

ВНС иннервирует три типа тканей: железы, гладкие мышцы и сердечную мышцу. Таким образом, почти каждая часть тела является мишенью ВНС, как показано на рис. 15.9. Вегетативная нервная система:

- иннервирует секреторные железы (слюнные, потовые, слезные и различные железы слизистых оболочек);
- иннервирует сердце и кровеносные сосуды для регулирования артериального давления и кровообращения;

- иннервирует бронхи легких для удовлетворения потребностей тела в кислороде;
- регулирует пищеварительные и метаболические функции печени, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы;
- регулирует функции почек, мочевого пузыря, толстой и прямой кишки;
- играет основную роль в сексуальных реакциях гениталий и репродуктивных органов;
- взаимодействует с иммунной системой организма.

Физиологические эффекты симпатического и парасимпатического отделов в целом противостоят друг другу. Симпатический отдел, как правило, наиболее активен во время кризиса, реального или воображаемого. Сопутствующее ему поведение можно суммировать с помощью простой (но эффективной) мнемोगраммы 4Б, используемой студентами-медиками: бей, беги, бойся или блуди (занимайся сексом). Парасимпатический отдел облегчает различные, не относящиеся к перечисленным выше, процессы, такие как пищеварение, рост, иммунные реакции и сохранение энергии. В большинстве случаев уровни активности двух отделов ВНР являются взаимодополняющими: если один из них высокий, то второй, как правило, низкий, и наоборот. Симпатический отдел очень быстро мобилизует организм на краткосрочную чрезвычайную ситуацию за счет процессов, которые поддерживают его здоровье в долгосрочной перспективе. Парасимпатический отдел работает размеренно ради долгосрочного блага. Оба не могут быть сильно стимулированы одновременно; их общие цели несовместимы. К счастью, нейронные цепи в ЦНС ингибируют активность в одном отделе, когда активен второй.

Некоторые примеры показывают, как баланс активности в симпатическом и парасимпатическом отделах контролирует работу органов. Кардиостимулятор в области сердца запускает каждое сердцебиение без помощи нейронов, но оба отдела ВНС иннервируют и модулируют сердцебиение; симпатическая активность приводит к повышению скорости сердцебиения, тогда как парасимпатическая активность замедляет его. Гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта также иннервируются двумя способами, но воздействие на него каждого из отделов противоположно их воздействию на сердце. Движение кишечника и, следовательно, пищеварение стимулируются парасимпатическими аксонами и угнетаются симпатическими аксонами. Тем не менее, не все ткани получают иннервацию от обоих отделов ВНС. Например, кровеносные сосуды кожи и потовые железы иннервируются (и возбуждаются) только симпатическими аксонами. Слезные железы иннервируются (и возбуждаются) только парасимпатическим сигналом.

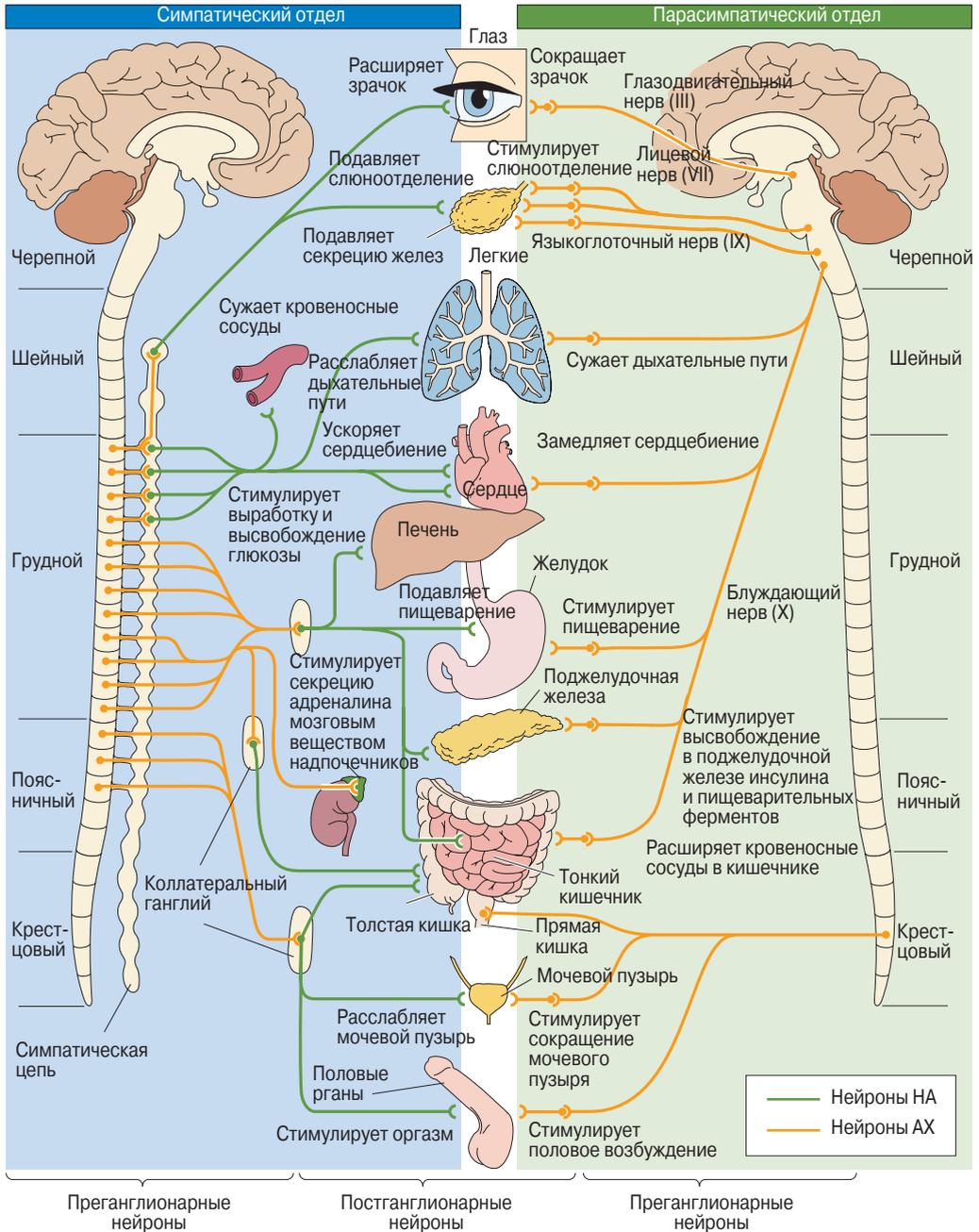


Рис. 15.9. Химическое и анатомическое устройство симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Обратите внимание, что преганглионарные входы обоих отделов используют АХ в качестве нейромедиатора. Постганглионарная парасимпатическая иннервация внутренних органов также использует АХ, но постганглионарная симпатическая иннервация использует НА (за исключением иннервации потовых желез и гладкой мускулатуры сосудов в скелетных мышцах, которые используют АХ)

Мозговое вещество надпочечников получает преганглионарную симпатическую иннервацию и при активации секретирует в кровоток адреналин. Обратите внимание на схему иннервации в симпатическом отделе: органы-мишени в грудной полости иннервируются постганглионарными нейронами, исходящими из симпатической цепи, а органы-мишени в брюшной полости иннервируются постганглионарными нейронами, выходящими из сопутствующих ганглиев

Еще одним примером баланса парасимпатической-симпатической активности является любопытный нервный контроль за мужской сексуальной реакцией. Эрекция пениса мужчины – это гидравлический процесс. Эрекция происходит, когда пенис наполняется кровью, что запускается и поддерживается парасимпатической активностью. Удивительно то, что оргазм и эякуляция запускаются *симпатической* активностью. Вы только представьте, как сложно нервной системе организовать весь половой акт; парасимпатическая деятельность позволяет ему начаться (и поддерживает его), но для успешного его завершения необходим переход к симпатичной активности. Тревога и беспокойство, а также сопровождающая их симпатическая активность, как правило, подавляют эрекцию и способствуют эякуляции. Не удивительно, что импотенция и преждевременная эякуляция являются распространенными жалобами мужчин, испытывающих перенапряжение (мы будем обсуждать сексуальное поведение далее в главе 17).

Энтеральный отдел

“Маленький мозг”, как иногда называют **энтеральный отдел** ВНС, является уникальной нейронной системой, встроенной в не самое подходящее место – внутреннюю оболочку пищевода, желудка, кишечника, поджелудочной железы и желчного пузыря. Его образуют две сложные сети, состоящие из сенсорных нервов, интернейронов и вегетативных двигательных нейронов, называемых *межмышечным (ауэрбаховым) сплетением* и *подслизистым (мейсснеровым) сплетением* (рис. 15.10). Эти сети контролируют многие физиологические процессы, задействованные в продвижении и переваривании пищи, от ротового отверстия до анального. Энтеральная система не мала: она содержит около 500 миллионов нейронов – такое же количество, как и во всем спинном мозге!

Если энтеральный отдел ВНС описывают как “мозг” (что может быть и преувеличением), то потому, что он может работать с большой степенью независимости. Сенсорные нейроны кишечника контролируют сжатие и растяжение стенок желудочно-кишечных органов, химический состав желудочного и кишечного содержимого, а также уровень гормонов в крови. Эта информация используется энтеральными цепями вставочных нейронов и двигательными нейронами, которые также содержатся в кишечнике, для регулирования движения гладкой мускулатуры, производства слизи

и пищеварительных секретов, а также регулирования диаметра локальных кровеносных сосудов. Возьмем, к примеру, частично переваренную пиццу, пробивающуюся через тонкий кишечник. Энтеральная нервная система обеспечивает распределение смазывающей слизи и пищеварительных ферментов, работу ритмических (перистальтических) мышечных движений, тщательно перемешивающих пиццу и ферменты, и усиление кишечного кровотока для притока достаточного количества жидкости и транспортировки полученных питательных веществ в остальные части тела.

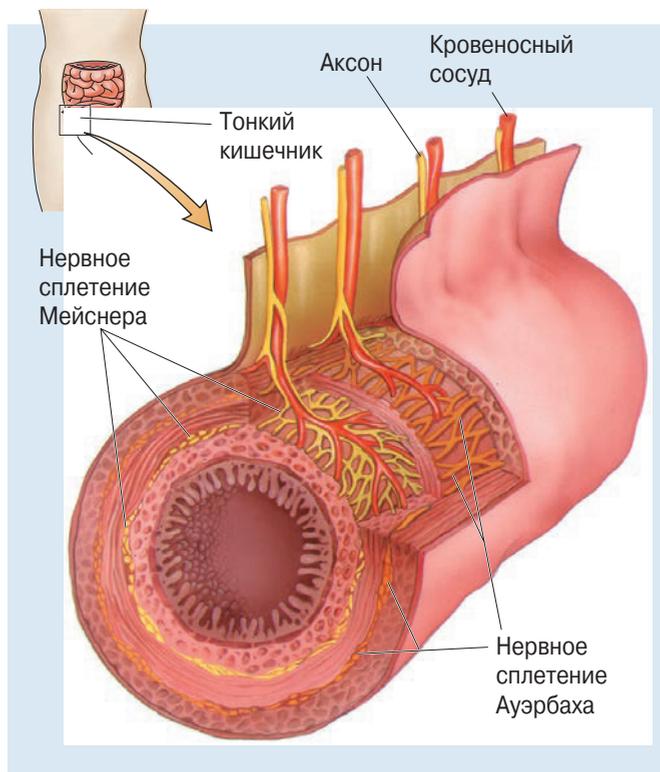


Рис. 15.10. Энтеральный отдел ВНС. Данное поперечное сечение тонкого кишечника показывает две сети энтерального отдела ВНС: межмышечное и подслизистое сплетения. Оба они содержат висцеральные сенсорные и моторные нейроны, которые контролируют функции органов пищеварения

Энтеральный отдел не является полностью вегетативным. Он получает опосредованный сигнал от “настоящего” мозга через аксоны симпатического и парасимпатического отделов. Они обеспечивают дополнительный контроль и могут заменять функции энтерального отдела в некоторых случаях. Например, энтеральная нервная система и пищеварительные функции ингибируются сильной активацией симпатической нервной системы, которая происходит во время сильного стресса.

Центральный контроль за ВНС

Как мы уже говорили, гипоталамус является главным регулятором вегетативных преганглионарных нейронов. Каким-то образом эта миниатюрная структура объединяет разнообразную информацию, которую получает о состоянии тела, предугадывает некоторые из его потребностей и формирует скоординированный набор как нейронных, так и гормональных выходящих сигналов. Важными для вегетативного контроля являются связи перивентрикулярной зоны с ядрами ствола мозга и спинного мозга, которые содержат преганглионарные нейроны симпатического и парасимпатического отделов. **Ядро одиночного тракта**, расположенное в продолговатом мозге и связанное с гипоталамусом, является еще одним важным центром вегетативного контроля. Фактически некоторые вегетативные функции хорошо работают, даже когда ствол мозга отсоединен от прочих структур, расположенных над ним, включая гипоталамус. Ядро одиночного тракта объединяет сенсорную информацию, поступающую от внутренних органов, и координирует сигнал к вегетативным ядрам ствола мозга.

Нейромедиаторы и фармакология вегетативной функции

Даже люди, никогда не слышавшие слово *нейромедиатор*, знают, что означает выражение “получить свою порцию адреналина” (в Великобритании это соединение называется *адреналином*, в то время как в США — *эпинефрином*). Исторически так сложилось, что вегетативная нервная система, вероятно, более чем любая другая часть тела, научила нас, как работают нейромедиаторы. Поскольку ВНС, по сравнению с ЦНС, является относительно простой, мы знаем ее гораздо лучше. Кроме того, нейроны периферических частей ВНС находятся с внешней стороны гематоэнцефалического барьера, поэтому все препараты, поступающие в кровоток, получают к ним прямой доступ. Относительная простота и доступность ВНС привели к более глубокому пониманию механизмов действия препаратов, влияющих на синаптическую передачу.

Преганглионарные нейромедиаторы

Основным медиатором периферийных вегетативных нейронов является *ацетилхолин (АХ)* — тот же медиатор, который используется в скелетных нейромышечных соединениях. *Преганглионарные нейроны как симпатического, так и парасимпатического отделов высвобождают АХ*. Немедленный эффект обоснован связыванием АХ с никотиновыми АХ-рецепторами (нАХр), являющимися АХ-зависимыми каналами и генерирующими быстрый возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП), который

обычно запускает потенциал действия в постганглионарной клетке. Это очень напоминает механизмы действия скелетных нейромышечных соединений и препаратов, которые блокируют вегетативные сигналы и $nAChR$ в мышцах (например, кураре).

Однако ганглионарный АХ делает больше работы, чем нейромышечный АХ. Он также активирует мускариновые АХ-рецепторы ($mAChR$), являющиеся метаботропными (сопряженные с G-белком) рецепторами, которые могут вызывать как открытие, так и закрытие ионных каналов, что приводит к очень медленным ВПСП и ТПСП. Эти медленные эффекты $mAChR$ обычно не очевидны до тех пор, пока преганглионарный нейрон не активируется повторно. Помимо АХ, некоторые преганглионарные терминалы выделяют множество небольших нейроактивных пептидов, таких как *нейропептид Y (НПУ)* и *вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП)*. Они также взаимодействуют с рецепторами, сопряженными с G-белком, и могут вызывать небольшие ВПСП, которые длятся несколько минут. Эффекты пептидов являются модуляторными; обычно они не доводят потенциалы мембраны постсинаптических нейронов до пороговых значений, но делают их более восприимчивыми к эффектам быстрых никотиновых рецепторов, когда те присоединяются к ним. Поскольку для стимуляции высвобождения этих модуляторных нейромедиаторов требуется более одного потенциала действия, модель сигнала в преганглионарных нейронах является важной переменной при определении типа вызываемой постганглионарной активности.

Постганглионарные нейромедиаторы

Постганглионарные клетки (вегетативные двигательные нейроны, которые фактически побуждают железы секретировать, сфинктеры сокращаться или расслабляться, и т.д.) используют разные нейромедиаторы в симпатическом и парасимпатическом отделах ВНС. Постганглионарные парасимпатические нейроны высвобождают АХ, но постганглионарные парасимпатические нейроны в большей части симпатического отдела используют *норадреналин (НА)*. Парасимпатический АХ оказывает очень локальное действие на свои мишени и действует полностью через $mAChR$. Напротив, симпатический НА часто распространяется на большие расстояния, даже в кровь, где может переноситься на большую площадь.

Влияние на вегетативную систему различных препаратов, которые взаимодействуют с холинергической и норадренергической системами, можно достаточно точно предсказать, если хорошо понимать некоторые из вегетативных цепей и химию (см. рис. 15.9). В целом препараты, которые способствуют действию норадреналина или подавляют мускариновые действия ацетилхолина, являются *симпатомиметическими*; они вызывают

эффекты, которые имитируют активацию симпатического отдела ВНС. Например, *атропин*, антагонист mAChR, вызывает такие признаки симпатической активации, как расширение зрачков. Эта реакция возникает из-за смещения баланса активности ВНС к симпатическому отделу, в то время как парасимпатические действия блокируются. С другой стороны, препараты, способствующие мускариновым эффектам АХ или ингибирующие действия НА, являются *парасимпатомиметическими*; они вызывают эффекты, которые имитируют активацию парасимпатического отдела ВНС. Например, *пропранолол*, антагонист β рецептора НА, замедляет сердечный ритм и снижает кровяное давление. По этой причине пропранолол иногда используется для предотвращения физиологических проявлений боязни сцены.

Но как насчет известного поступления адреналина? Адреналин (эпинефрин) представляет собой соединение, высвобождаемое в кровь из мозгового вещества надпочечника, при активации преганглионарной симпатической иннервацией. Эпинефрин, происходящий из норэпинефрина (называемого также *норадреналином*), оказывает на ткани-мишени влияние, почти идентичное тому, которое вызывается симпатической активацией. Таким образом, мозговое вещество надпочечников в действительности является не более чем измененным симпатическим ганглием. Вы можете представить, что по мере высвобождения эпинефрина (адреналина), по всему телу начинает проявляться скоординированный набор симпатических эффектов.

ДИФфузные модуляторные системы мозга

Подумайте о том, что происходит, когда вы засыпаете. Внутренние команды: “тебя клонит в сон” и “ты засыпаешь” — это сообщения, которые должны приниматься обширными участками мозга. Для распространения этой информации требуются нейроны с особенно разветвленной сетью аксонов. В мозгу имеется несколько таких групп нейронов, каждая из которых использует конкретный нейромедиатор и вызывает широко распространенные, диффузные, почти блуждающие связи. Вместо того чтобы передавать подробную сенсорную информацию, эти клетки часто выполняют регуляторные функции, модулируя огромные собрания постсинаптических нейронов (в таких структурах, как кора головного мозга, таламус и спинной мозг), чтобы они более или менее возбуждались, действовали более или менее синхронно и т.д. В совокупности они немного напоминают регуляторы громкости, высоких частот и басов в радиоприемнике, которые не меняют лиричности или мелодичности песни, но кардинальным образом влияют и на то, и на другое. Кроме того, другие системы, по-види-

мому, необходимы для различных аспектов контроля движений, памяти, настроения, мотивации и метаболических состояний. Многие психоактивные препараты влияют на эти модуляторные системы, а сами системы занимают видное место в современных теориях о биологической основе некоторых психических расстройств.

Анатомия и функции диффузных модуляторных систем

Диффузные модуляторные системы различаются по своей структуре и функциям, однако имеют некоторые общие черты.

- Ядро каждой системы, как правило, состоит из небольшого набора нейронов (нескольких тысяч).
- Нейроны диффузных систем берут начало из центрального ядра, расположенного в головном мозге, главным образом в стволе мозга.
- Каждый нейрон может влиять на многие другие, потому что у каждого есть аксон, который может контактировать с более чем 100 000 постсинаптических нейронов, разбросанных в мозге на большой площади.
- Синапсы, образуемые многими этими системами, высвобождают молекулы медиатора во внеклеточную жидкость, из-за чего те могут диффундировать к нескольким нейронам, а не ограничиваются одной синаптической целью.

Мы сосредоточимся на модуляторных системах мозга, которые используют в качестве нейромедиатора норадреналин (НА), серотонин (5-ГТ), дофамин (ДА) или ацетилхолин (АХ). Как говорилось в главе 6, все эти нейромедиаторы активируют конкретные метаболитные (сопряженные с G-белком) рецепторы, и эти рецепторы опосредуют большую часть их эффектов; например, мозг имеет в 10–100 раз больше метаболитных АХ-рецепторов, чем ионотропных никотиновых АХ-рецепторов.

Поскольку нейрочеловеки продолжают усиленно работать над тем, чтобы точно определить функции этих систем в поведении, наши объяснения здесь будут лишь самыми общими. Однако совершенно ясно, что функции диффузных модуляторных систем зависят от того, насколько они электрически активны, по отдельности или в сочетании, и какое количество нейромедиатора они способны высвободить (см. врезку 15.2).

Норадренергическое голубое пятно

НА, помимо того, что является нейромедиатором периферической ВНС, также используется в варолиевом мосту нейронами крошечного го-

голубого пятна (лат. *locus coeruleus*), названного так из-за пигмента в его клетках. У каждого человека голубое пятно содержит порядка 12 000 нейронов. У нас их два, по одному с каждой стороны.

В середине 1960-х гг. произошел большой прорыв, когда Нильс-Оке Хилларп и Бенгт Фалк из Каролинского института в Швеции разработали метод, который позволил выборочно визуализировать катехоламинергические (норадренергические и дофаминергические) нейроны в гистологических срезах головного мозга (рис. 15.11). Этот анализ показал, что аксоны выходят из голубого пятна несколькими путями, а затем разделяются, иннервируя почти все части головного мозга: всю кору, таламус, гипоталамус, обонятельную луковицу, мозжечок, средний мозг и спинной мозг (рис. 15.12). Учитывая, что каждый из нейронов голубого пятна может создавать более чем 250 000 синапсов, а одна ветвь его аксона может заканчиваться в коре *головного мозга*, тогда как другая достигает коры *мозжечка*, голубое пятно образует одни из самых диффузных связей в мозге! Организация этой цепи настолько отличается от того, что на тот момент было известно о синаптических связях в мозге, что потребовались многие годы исследований, прежде чем мейнстрим нейронаучного сообщества смог смириться с тем, что НА является нейромедиатором в мозге (врезка 15.3).

Кажется, что клетки голубого пятна участвуют в управлении вниманием, возбуждением и циклом сна-бодрствования, а также обучением и памятью, беспокойством и болью, настроением и метаболизмом мозга. Это выглядит так, будто голубое пятно может справиться со всем в одиночку. Но ключевое слово здесь — “участвует”, а это может означать почти что угодно. Например, наше сердце, печень, легкие и почки также участвуют в каждой функции мозга, поскольку без них мозг не может выжить. Из-за широко распространенных связей голубое пятно может влиять практически на все части мозга. Но, чтобы понять его реальные функции, мы начнем с определения того, что способно активировать его нейроны. Записи, выполненные на бодрствующих крысах и обезьянах, показывают, что нейроны голубого пятна наиболее сильно активируются новыми, неожиданными, не болевыми сенсорными стимулами из окружающей среды этих животных. Они наименее активны, когда животные не бдительны, просто спокойно сидят, переваривая пищу. Голубое пятно может принимать участие в общем возбуждении мозга в случае интересных событий во внешнем мире. Благодаря тому что НА делает нейроны коры головного мозга более восприимчивыми к значительным сенсорным стимулам, голубое пятно в целом может функционировать для повышения восприимчивости мозга, ускорения обработки информации с помощью двухточечной сенсорной и моторной систем, делая их более эффективными.



Врезка 15.2. Это интересно

Вы — то, что вы едите? Нет, вы едите то, чем являетесь

Похоже, что американцы всегда пытались сбросить вес. На смену высокоуглеводным диетам с пониженным содержанием жира (допустим, бублики), которые всех приводили в ярость в 1990-е гг., пришло низкоуглеводное помешательство (например, омлеты). Изменение вашего питания может изменить потребление калорий и метаболизм организма, а также и функционирование вашего мозга.

Влияние питания на мозг можно лучше понять на примере диффузных модуляторных систем. Рассмотрим серотонин. Серотонин синтезируется в два этапа из пищевой аминокислоты триптофана (см. рис. 6.14). На первой стадии к триптофану с помощью фермента триптофангидроксилазы добавляется гидроксильная группа (ОН). Низкая аффинность фермента к триптофану *ограничивает скорость* этого этапа синтеза серотонина — т.е. серотонин может вырабатываться настолько быстро, насколько этот фермент может гидроксилировать триптофан. И триптофана требуется много, чтобы синтетическая реакция проходила как можно быстрее. Однако уровень триптофана в мозге значительно ниже уровня, необходимого для потребностей фермента. Таким образом, скорость синтеза серотонина определяется, в частности, содержанием триптофана в мозге: больше триптофана — больше серотонина, меньше триптофана — меньше серотонина.

Уровень триптофана в мозге контролируется тем, сколько триптофана находится в крови и насколько эффективно он транспортируется через гематоэнцефалический барьер. Триптофан попадает в кровь из белков, которые мы поглощаем с нашим рационом, так что высокобелковая диета приводит к резкому повышению содержания триптофана в крови. Однако, как ни странно, в течение нескольких часов после аппетитной, высокобелковой пищи можно

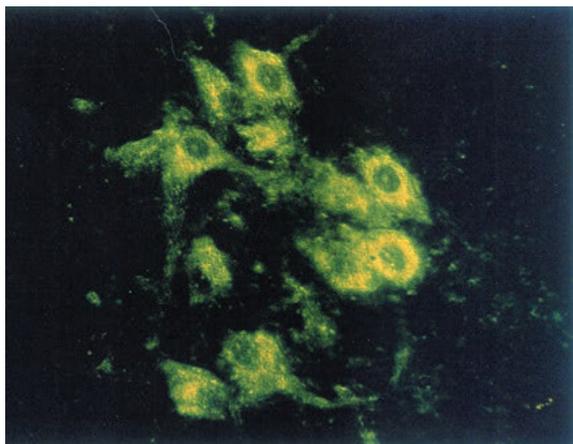


Рис. 15.11. Норадреналинсо-держущие нейроны голубого пятна. Реакция норадренергических нейронов на пары формальдегида заставляют их флуоресцировать зеленым светом, позволяя проводить анатомические исследования их широкомасштабных проекций. (Источник: изображение предоставлено Dr. Kjell Fuxe)

было наблюдать снижение уровня триптофана (и серотонина) в мозге. Данный парадокс был разрешен Ричардом Вуртманом и его коллегами из Массачусетского технологического института, которые заметили, что несколько других аминокислот (тирозин, фенилаланин, лейцин, изолейцин и валин) конкурируют с триптофаном в прохождении через гематоэнцефалический барьер. Эти другие аминокислоты широко присутствуют в высокобелковой пище и препятствуют проникновению триптофана в мозг. Ситуация менялась в случае употребления высокоуглеводной пищи, которая также содержала некоторые белки. Инсулин, выделяемый поджелудочной железой в качестве реакции на углеводы, снижал в крови уровень аминокислот, конкурирующих с триптофаном. Таким образом, триптофан в крови эффективно переносился в мозг, и уровень серотонина повышался.

Повышение уровня триптофана в мозге связано с улучшением настроения, уменьшением беспокойства и повышением сонливости, вероятно, из-за изменений в уровне серотонина. Нехватка триптофана объясняет феномен углеводной тяги, которая, как считается, присутствует у людей с сезонным аффективным расстройством — угнетением настроения, вызванным сокращением длительности светового дня зимой. Этим также можно объяснить то, почему клинические испытания по лечению ожирения с помощью строгого ограничения углеводов пришлось прекратить из-за жалоб на нарушения настроения (депрессию, раздражительность) и бессонницу.

Основываясь на этих и других наблюдениях, Вуртман и его жена Джудит сделали интригующее предложение о том, что выбор нашего рациона может отражать потребность нашего мозга в серотонине. Согласно этому предположению препараты, повышающие внеклеточный уровень серотонина, могут быть эффективными для снижения веса (а также при депрессии), поскольку они, вероятно, уменьшают потребность организма в углеводах. Позже мы обсудим участие серотонина в регулировании аппетита (в главе 16) и настроения (в главе 22).

Норадренергическая система

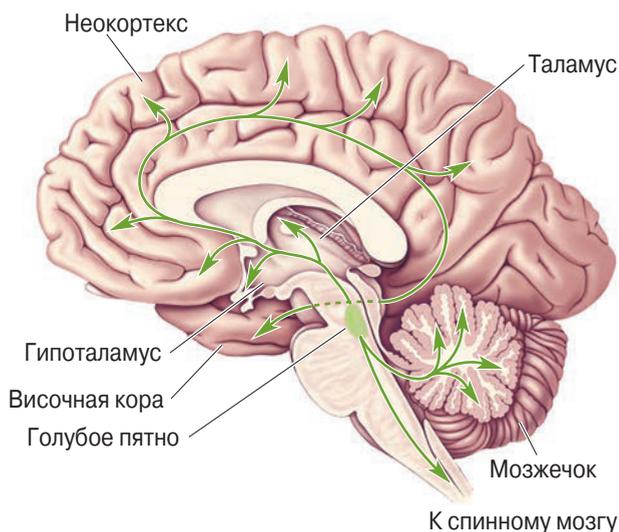


Рис. 15.12. Норадренергическая диффузная модуляторная система, выходящая из голубого пятна. Небольшой кластер нейронов голубого пятна проецирует аксоны, которые иннервируют обширные области ЦНС, включая спинной мозг, мозжечок, таламус и кору головного мозга



Врезка 15.3. Дорогой открытий

Изучение центральных норадренергических нейронов

Флойд Блум



К 1930-м гг. норадреналин (НА) был признан нейромедиатором периферической симпатической вегетативной нервной системы, но в головном мозге этот катехоламин оставался не обнаруженным еще три десятилетия. К концу 1950-х гг. химическая нейромедиация в ЦНС понималась как применение к мозгу наиболее изученных на тот момент синапсов — нейромышечных соединений. Тогда ацетилхолин удовлетворял четыре критерия определения нейромедиатора: локализация, копирование действия нейрона, идентичность фармакологии и изменение ионной проницаемости. Но какие еще химические вещества мозг использовал для синапсов, не опосредованных ацетилхолином? НА был обнаружен в мозге и распределен по областям (большое количество в гипоталамусе и небольшое — в коре), что никак не согласовывалось с мнением, что он просто обеспечивает симпатическую иннервацию кровеносных сосудов головного мозга. Но какова же в противном случае была его роль?

Когда в 1962 г. я поступил в Национальный институт здравоохранения (НИЗ), чтобы помешать распространению “Врачебного проекта” на армию, я провел два года, изучая, как нейроны в гипоталамусе, обонятельной луковице и половатом теле реагируют на НА, воздействующий при помощи микроионофореза. Результаты казались случайными: треть из них начинали генерировать сигналы быстрее, треть — медленнее, а оставшаяся треть вовсе не реагировала. Чего не хватало, так это знаний о том, какие именно нейроны действительно иннервировались НА-волокнами, если они хоть что-то иннервировали. Эта важная информация стала доступна, когда шведские ученые Нильс-Оке Хилларп и Бенгт Фалк разработали гистохимический метод (называемый *формальдегид-индуцированная флуоресценция*), который заставлял моноамины (NE, допамин и серотонин) флуоресцировать при облучении светом с соответствующей длиной волны. Но во влажном климате Вашингтона, округ Колумбия, я не мог воспроизвести их открытие. Поэтому я отправился в Йель с целью испытать различные подходы с использованием электронной микроскопии и автордиографии, чтобы увидеть, какие нейронные терминалы способны накапливать радиоактивный НА — то же самое, что Юлиус Аксельрод сделал для симпатической иннервации гипофиза.

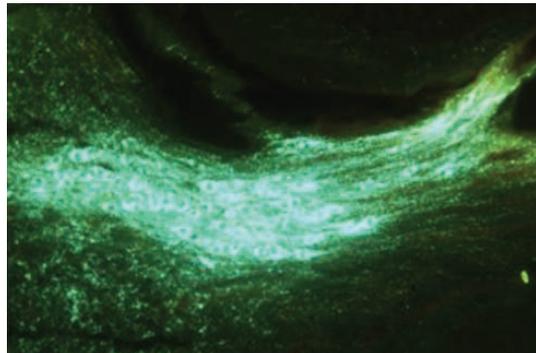
Когда в 1968 г. я вернулся в НИЗ, я узнал достаточно, чтобы предположить, что мозжечковые клетки Пуркинье были мишенями синапсов, использующих НА в качестве нейромедиатора. Это была также наиболее понимаемая область мозга с точки зрения клеточных схем. Вместе с Барри Хоффером, который изучал развитие мозжечка, и Джорджем Сиггинсом, экспертом в области симпатической иннервации периферических кровеносных сосудов, мы приступили к организации опыта, чтобы проверить, как клетки Пуркинье реагируют на НА. Мы обнаружили, что они неизменно реагировали, замедляя свою спонтанную активность. Этот эффект блокировался антагонистом норадреналиновых бета-рецептора и удлинялся ингибиторами обратного захвата НА, и оба эффекта исчезали, когда НА-нейроны уничтожались токсичным 6-гидроксидофамином.

Во время посещения Каролинского института в 1971 г. (год, когда Аксельрод был удостоен Нобелевской премии), я узнал от Ларса Олсона и Кжеля Фукса, что голубое пятно в варолиевом мосту обеспечивает НА-иннервацию мозжечка, а также всего переднего мозга (рис. А). Когда Сиггинс, Хоффер и я электрически стимулировали голубое пятно, сигналы клеток Пуркинье замедлялись, тем самым имитируя эффекты НА при микроионофорезе. Эффект стимуляции голубого пятна терялся, когда запасы НА исчерпывались использованием ингибиторов тирозингидроксилазы или удалялись при помощи 6-гидроксидопамина. Наконец, мы убедились, что НА удовлетворяет критериям определения нейромедиатора. Но действия НА в ЦНС явно сильно отличались от действий “классических” быстрых центральных медиаторных систем. Вместо того чтобы быть строго возбуждающим или тормозящим, НА, казалось, работал на усиление воздействия других афферентных проекций к тем же постсинаптическим мишеням. Менахем Сегал, работающий со мной в НИЗ, пришел к аналогичным выводам о действиях НА в гиппокампе.

Переехав в Институт Солка, я работал со Стивом Фуотом и Гэри Астоном-Джонсом, записывая схемы сигналов нейронов голубого пятна у крыс и саймири в бодрствующем состоянии. Эти эксперименты показали, что нейроны голубого пятна имеют короткие фазовые реакции на новые сенсорные сигналы всех модальностей, постепенно замедляющиеся с потерей внимания и останавливающиеся во время фазы быстрого движения глаз. Фазовый и тонический режимы активности соответствуют химическим порогам возбуждения альфа- (высокочувствительных) и бета- (менее чувствительных) адренергических рецепторов.

Впоследствии, используя иммуногистохимический метод с антителами к ферментам дофамин-бета-гидроксилазы, обнаруженным только в НА-содержащих нейронах, Стив Фуот, Джон Моррисон, Дэвид Льюис и я сгенерировали подробные карты НА-схем в мозге приматов. В отличие от диффузной кортикальной иннервации у грызунов, их данные показали различия в количестве иннервации в определенных областях коры головного мозга с характерной архитектурой, особенно в поясной и орбитофронтальной коре. Эта карта предполагала, что норадреналиновые афференты от голубого пятна имеют большее влияние на пространственное и визуально-моторное обнаружение, чем на детальное обнаружение сенсорных признаков. Мои занятия в сфере центральных систем катехоламина и болезней мозга, которые продолжают по сей день, были усилены вычислительными и теоретическими понятиями, разрабатываемыми в настоящее время на основе исследований о роли этих систем в бодрствующем поведении приматов, включая нормальное снижение когнитивной функции, связанное со старением.

Рис. А. Зеленые флуоресцентные NE-нейроны в сагиттальном разрезе голубого пятна у крысы (Источник: изображение предоставлено Dr. Floyd Bloom, The Scripps Research Institute)



Серотонинергические ядра шва

Содержащие серотонин нейроны в основном сгруппированы в девяти **ядрах шва**. *Raphe* по-гречески означает “шов” или “стык”, и, действительно, ядра шва лежат по обе стороны от средней линии ствола мозга. Каждое ядро посылает проекции к различным отделам ЦНС (рис. 15.13). Наиболее каудальные из них, в продолговатом мозге, иннервируют спинной мозг, модулируя болевые сенсорные сигналы (см. главу 12, том 2). Наиболее ростральные из них, в варолиевом мосту и среднем мозге, иннервируют большую часть мозга в основном таким же диффузным образом, как и нейроны голубого пятна.

Подобно нейронам голубого пятна, клетки ядер шва быстрее всего возбуждаются во время бодрствования, когда животное в создании и активно. Нейроны шва наиболее спокойны во время сна. Голубое пятно и ядра шва являются частью того, что имеет важное название — *восходящая активирующая ретикулярная система*, которая подразумевает участие ретикулярного “ядра” ствола мозга в процессах, которые побуждают и пробуждают передний мозг. С момента ее возникновения в 1950-х гг. эта простая идея пересматривалась и дорабатывалась бесчисленное количество раз, но ее основной смысл сохранился. Нейроны шва, вероятно, тесно участвуют в контроле цикла сна-бодрствования, а также в контроле различных этапов сна. Важно отметить, что несколько других медиаторных систем также участвуют в этом в координации с ней. Мы обсудим участие диффузных модуляторных систем в координации сна и бодрствования в главе 19.

Серотонинергические нейроны шва также принимают участие в регуляции настроения и в определенных типах эмоционального поведения. Мы вернемся к серотонину и настроению, когда будем обсуждать клиническую депрессию в главе 22.

Дофаминергическая черная субстанция и вентральная тегментальная область

На протяжении многих лет нейробиологи считали, что дофамин существует в мозге только как метаболический предшественник норадреналина. Однако исследования, проведенные в 1960-х гг. Арвидом Карлссоном из Университета Гетеборга в Швеции, доказали, что дофамин действительно является важным нейромедиатором ЦНС. Это открытие было удостоено в 2000 г. Нобелевской премии по медицине.

Хотя дофаминсодержащие нейроны рассеяны по всей ЦНС, включая сетчатку, обонятельную луковицу и перивентрикулярный гипоталамус, есть две тесно связанные группы дофаминергических клеток с характеристиками диффузных модуляторных систем (рис. 15.14). Одной из областей, где они находятся, является *черная субстанция* среднего мозга. Как мы

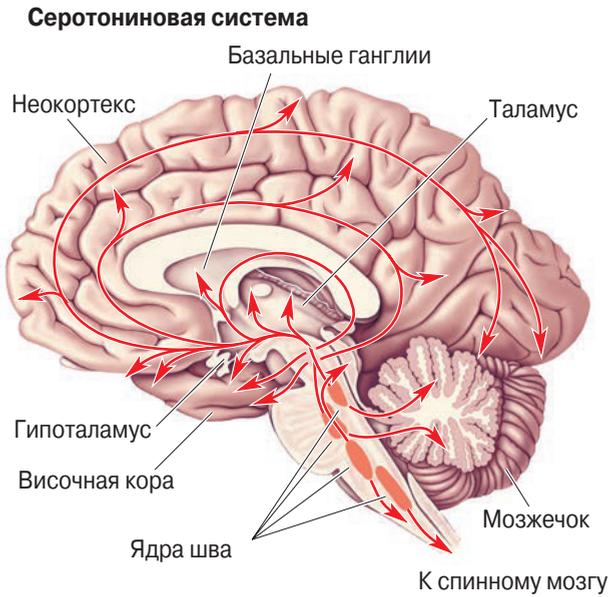


Рис. 15.13. Серотонинергические диффузные модуляторные системы, выходящие из ядер шва. Ядра шва сгруппированы вдоль средней линии ствола мозга и образуют обширные связи на всех уровнях ЦНС

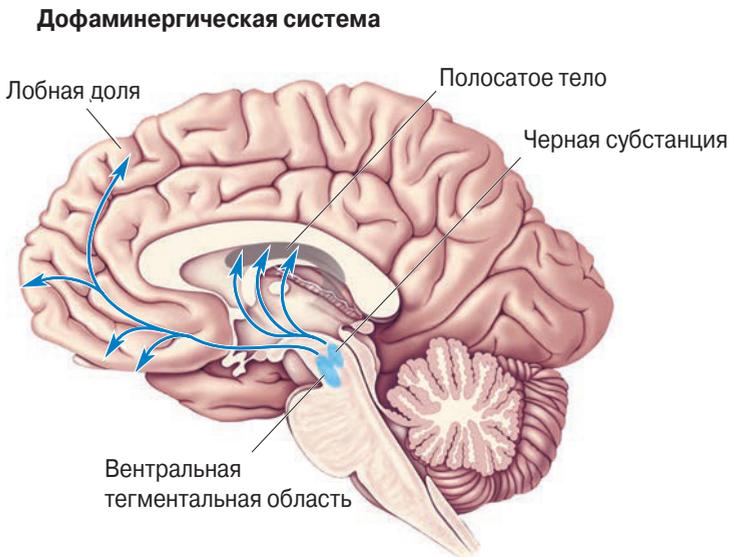


Рис. 15.14. Дофаминергические диффузные модуляторные системы, выходящие из черной субстанции и вентральной тегментальной области. Черная субстанция и вентральная тегментальная область расположены в непосредственной близости друг к другу в среднем мозге. Они посылают отростки в полосатое тело (хвостатое ядро и скорлупу), лимбическую и лобную корковую области соответственно

говорили в главе 14, эти клетки посылают свои аксоны в полосатое тело (хвостатое ядро и скорлупу), где каким-то образом способствуют инициированию произвольных движений. Дегенерация дофаминсодержащих клеток черной субстанции является необходимым условием для развития страшного прогрессирующего двигательного расстройства — болезни Паркинсона. Хотя мы не до конца понимаем функцию ДА в управлении движением, в целом нам известно, что он облегчает инициирование двигательных реакций на стимулы из окружающей среды.

Средний мозг также является местом нахождения другой дофаминергической модуляторной системы — *вентральной тегментальной области*, группы клеток, расположенных очень близко к черной субстанции. Аксоны этих нейронов иннервируют ограниченную область конечного мозга, которая включает лобную кору и части лимбической системы. (Лимбическая система будет обсуждаться в главе 18.) Эту дофаминергическую проекцию среднего мозга иногда называют *мезокортиколимбической дофаминовой системой*. Этой сложной проекции предписывают целый ряд разнообразных функций. Например, существуют данные о том, что она задействована в системе “вознаграждения”, которая каким-то образом придает чему-то ценность или *усиливает* определенные виды адаптивного поведения. В главе 16 мы увидим, что если крысам (или людям) предоставляется такой шанс, они будут работать, чтобы электрически стимулировать эту проекцию.

Кроме всего прочего, эта проекция связана с психическими расстройствами, о которых пойдет речь в главе 22.

Холинергический базальный комплекс переднего мозга и комплекс мозгового ствола

Ацетилхолин является хорошо известным медиатором в нейромышечных соединениях, в синапсах вегетативных ганглиев и в постганглионарных парасимпатических синапсах. Холинергические вставочные нейроны также существуют в мозге — например, в полосатом теле и в коре. Кроме того, существуют две основные диффузные модуляторные холинергические системы в головном мозге, одна из которых называется **базальный комплекс переднего мозга**. Он является “комплексом”, поскольку холинергические нейроны рассеяны между несколькими родственными ядрами в коре конечного мозга, в областях медиальных и вентральных по отношению к базальным ганглиям. Наиболее хорошо известными из них являются *медиальные септальные ядра*, обеспечивающие холинергическую иннервацию гиппокампа, и *базальное ядро Мейнарта*, которое обеспечивает основную часть холинергической иннервации неокортекса.

Функция клеток базального комплекса переднего мозга остается по большей мере неизвестной. Но интерес к этой области был подпитан от-

крытием, что они относятся к числу первых клеток, которые погибают во время болезни Альцгеймера, характеризующейся прогрессивной и глубокой потерей когнитивной функции (хотя при болезни Альцгеймера гибель нейронов представлена весьма широко, и не установлена конкретная связь между заболеванием и холинергическими нейронами). Подобно норадренергическим и серотонинергическим системам, холинергическая система участвует в регуляции общей возбудимости головного мозга во время цикла сна-бодрствования. Базальный комплекс переднего мозга также может играть особую роль в обучении и формировании памяти.

Вторая диффузная холинергическая система называется *понтomesенцефалотегментальный комплекс*. Это клетки, использующие АХ, в варолиевом мосту и покровке среднего мозга. Эта система воздействует в основном на дорсальный таламус, где вместе с норадренергическими и серотонинергическими системами регулирует возбудимость ядер сенсорных ретрансляторов. Эти клетки также проецируются на конечный мозг, обеспечивая холинергическую связь между стволом мозга и базальными комплексами переднего мозга. На рис. 15.15 показаны холинергические системы.

Холинергическая система

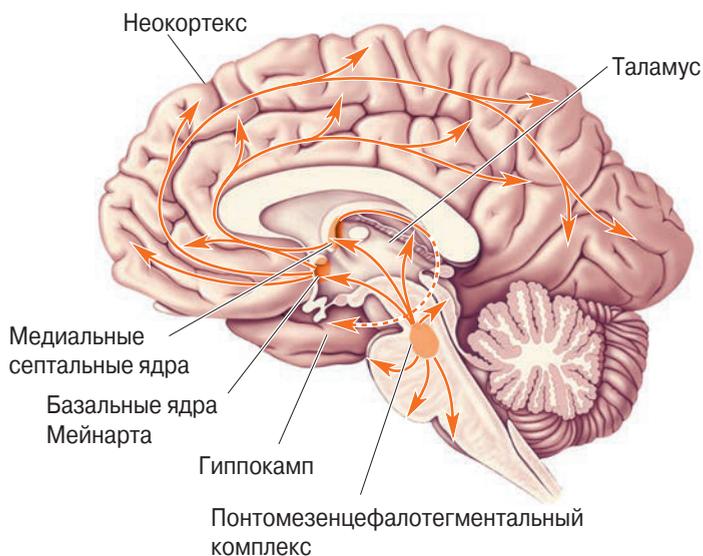


Рис. 15.15. Холинергические диффузные модуляторные системы, возникающие в основании переднего мозга и стволе мозга. Медиальные септальные ядра и базальное ядро Мейнарта широко проецируются на кору головного мозга, включая гиппокамп. Понтomesенцефалотегментальный комплекс образует сложные проекции в таламус и участки переднего мозга

Наркотики и диффузные модуляторные системы

Все *психоактивные препараты*, химические соединения с эффектами “изменения сознания”, действуют на центральную нервную систему и в большинстве случаев препятствуют химической синаптической передаче. Многие сильные наркотики действуют непосредственно на модуляторные системы, особенно на норадренергические, дофаминергические и серотонинергические системы.

Галлюциногены

Использование *галлюциногенов*, препаратов, вызывающих галлюцинации, началось тысячи лет назад. Галлюциногенные соединения содержатся в ряде растений, употреблявшихся во время религиозных ритуалов, как, например, грибы *псилоцибы* племенами майя или кактус пейот племенами ацтеков. Современная эпоха использования галлюциногенных наркотиков началась со случайного открытия в лаборатории швейцарского химика Альберта Хофмана. В 1938 г. Хофман химически синтезировал новое соединение — *диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД)*. В течение пяти лет ЛСД лежал на полке. Затем однажды, в 1943 г., Хофман случайно проглотил немного порошка. Его отчет о последствиях моментально привлек внимание медицинского сообщества. Психиатры начали использовать ЛСД, пытаясь разблокировать подсознание пациентов с психическими нарушениями. Позже наркотик открыли для себя интеллектуалы, художники, студенты и министерство обороны США, которое исследовало его “расширяющие сознание” эффекты (главным сторонником использования ЛСД был бывший гарвардский психолог Тимоти Лири). В 1960-х гг. ЛСД распространился на улицы, и им стали широко злоупотреблять. На сегодняшний день хранение ЛСД в США противозаконно.

Действие ЛСД чрезвычайно сильно. Его мельчайшей дозы в 25 мкг достаточно для получения полномасштабного галлюциногенного эффекта (сравните с нормальной дозой аспирина в 650 мг, превышающей ее в 25 000 раз). Среди описанных поведенческих эффектов ЛСД — похожее на сон состояние с повышенным восприятием сенсорных стимулов, часто со смешанным восприятием, когда звуки могут вызывать визуальные ощущения, изображения могут вызывать запахи и т.д.

Химическая структура ЛСД (и активных ингредиентов грибов *псилоцибов* и пейота) очень близка к серотонину, что указывает на то, что он действует на серотонинергическую систему. Действительно, ЛСД является мощным агонистом серотониновых рецепторов на предсинаптических терминалях нейронов в ядрах шва. Активация этих рецепторов заметно ингибирует сигналы нейронов шва. Таким образом, один из известных эффектов ЛСД на ЦНС представляет собой снижение выходящего сигнала из

серотонинергической диффузной модуляторной системы мозга. Интересно отметить в этой связи, что снижение активности ядер шва также характеризуется сном со сновидениями (см. главу 19).

Можем ли мы заключить, что ЛСД вызывает галлюцинации, выключая системы серотонина в мозге? Если бы только влияние наркотиков на мозг было столь простым. К сожалению, эта гипотеза имеет свои недостатки. Так, затухание нейронов в ядрах шва, вызванное другим путем (например, путем их разрушения), не воссоздает эффектов ЛСД у экспериментальных животных. Более того, животные продолжают реагировать ожидаемым образом на ЛСД после того, как их ядра шва были уничтожены.

В последние годы исследователи сосредоточились на прямом воздействии ЛСД на серотониновые рецепторы в коре головного мозга. Текущие исследования допускают, что ЛСД вызывает галлюцинации, заменяя естественно смодулированное высвобождение серотонина в кортикальных областях, где ощущения обычно формируются и интерпретируются.

Стимуляторы

В отличие от неопределенностей, связанных с галлюциногенами и серотонином, совершенно ясно, что мощные стимуляторы ЦНС — *кокаин* и *амфетамин* — оказывают свое влияние на синапсы, образованные дофаминергическими и норадренергическими системами. Оба препарата вызывают у пользователей ощущения настороженности и уверенности в своих силах, чувства возбуждения, эйфории и снижение аппетита. Оба они также имеют свойства симпатомиметиков — вызывают периферические эффекты, которые имитируют активацию симпатического отдела ВНС: учащение сердцебиения и повышение артериального давления, расширение зрачков и т.д.

Кокаин добывается из листьев растения коки и используется коренными народами Анд на протяжении сотен лет. В середине XIX века кокаин появился в Европе и Северной Америке в самых разнообразных смесях, как волшебный ингредиент, которому предписывали лекарственную ценность (например, кока-кола, впервые вышедшая на рынок в 1886 г., считалась терапевтическим средством и содержала кокаин и кофеин). Использование кокаина прекратилось в начале XX века, чтобы появиться вновь в конце 1960-х гг. в качестве популярного рекреационного наркотика. Как ни странно, одной из главных причин роста употребления кокаина в этот период было ужесточение запретов против амфетаминов. Первые амфетамины, химически синтезированные в 1887 г., не были широко распространены, вплоть до Второй мировой войны, когда стали использоваться солдатами (в частности, летчиками) для поддержки в бою. После войны амфетамины стали доступны как безрецептурные диетические средства, носовые противоотечные средства и просто как “стимулирующие пилю-

ли". В конце концов, законы были ужесточены после признания факта, что амфетамины, подобно кокаину, вызывают сильную зависимость и опасны в больших дозах.

Нейромедиаторы дофамин и норадреналин представляют собой *катехоламины*, названные так по их химической структуре (см. главу 6, том 1). Действия катехоламинов, высвобождаемых в синаптическую щель, обычно прекращаются с помощью специальных механизмов захвата. Кокаин и амфетамин блокируют этот захват катехоламина (рис. 15.16). Однако недавние работы показывают, что мишенью кокаина является более избирательный обратный захват ДА; амфетамин блокирует обратный захват НА и ДА и стимулирует высвобождение ДА. Таким образом, эти препараты могут продлевать и усиливать эффекты высвобожденных ДА или НА. Является ли это средством, с помощью которого кокаин и амфетамин вызывают свои стимулирующие эффекты? Есть причины, чтобы так думать. Например, экспериментальное истощение в мозге катехоламинов при использовании ингибиторов синтеза (таких как α -метилтирозин) будет нивелировать стимулирующие эффекты как кокаина, так и амфетамина.

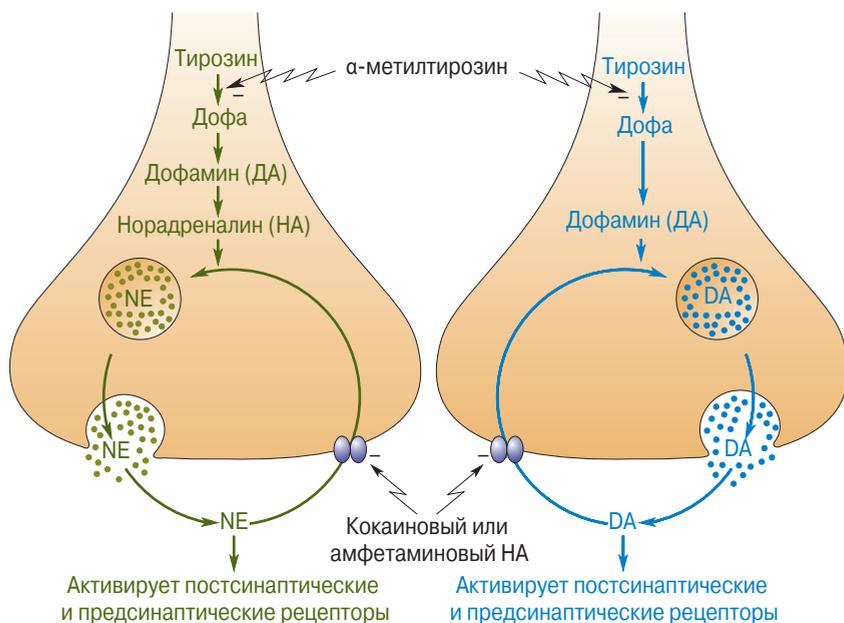


Рис. 15.16. Стимулирующее действие наркотиков на катехоламиную терминаль аксона. Слева находится норадренергическая терминаль, а справа — дофаминергическая. Оба нейромедиатора являются катехоламинами, синтезированными из пищевой аминокислоты тирозина. Дофа (3,4-дигидроксифенилаланин) является промежуточным звеном в синтезе обоих. Действие НА и ДА обычно прекращается путем обратного захвата в терминаль аксона. Амфетамин и кокаин блокируют это поглощение, тем самым позволяя НА и ДА оставаться в синаптической щели дольше

Кроме общего стимулирующего эффекта, кокаин и амфетамин объединяет еще одно, более коварное влияние на поведение: психологическая зависимость, или наркомания. У тех, кто их использует, развивается мощная тяга к продлению и продолжению приятных ощущений, вызванных наркотиками. Считается, что эти эффекты появляются конкретно в результате усиления передачи в мезокортиколимбической дофаминовой системе во время употребления наркотиков. Помните, что нормальное функционирование этой системы направлено на усиление адаптивного поведения. Посредством короткого замыкания системы эти препараты, наоборот, усиливают поведение, направленное на поиск наркотика. Действительно, так же, как крысы делают все, чтобы электрически стимулировать мезокортиколимбическую проекцию, они будут работать, чтобы получить инъекцию кокаина. Мы обсудим участие дофаминовых проекций в мотивации и зависимости в главе 16.

РЕЗЮМЕ

В этой главе мы рассмотрели три компонента нервной системы, которые характеризуются широким охватом их влияния. Секреторный гипоталамус и вегетативная нервная система общаются с клетками по всему телу, а диффузные модуляторные системы связываются с нейронами в разных частях мозга. Они также характеризуются продолжительностью их прямого воздействия, которое может варьировать от минут до часов. Наконец, они характеризуются своими химическими нейромедиаторами. Во многих случаях медиатор *определяет* систему. Например, в периферической нервной системе мы можем взаимозаменяемо использовать слова “норадренергический” и “симпатический”. То же самое касается “ядер шва” и “серотонина” в переднем мозге, также “черной субстанции” и “дофамина” в базальных ганглиях. Их химическое сходство сделало возможным интерпретацию воздействия наркотиков на поведение, что было невыполнимым для большинства других нейронных систем. Таким образом, у нас есть хорошее представление о том, на какие области мозга амфетамин и кокаин оказывают стимулирующее воздействие, и где они действуют за пределами ЦНС, вызывая повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

На детальном уровне каждая из систем, обсуждаемая в этой главе, выполняет различные задачи. Но на общем уровне все они поддерживают *гомеостаз мозга* — регулируют различные процессы в пределах определенных физиологических рамок. Например, ВНС регулирует кровяное давление в соответствующем диапазоне. Изменения артериального давления оптимизирует деятельность животных при изменении условий. Аналогичным

образом норадренергическое голубое пятно и серотонинергические ядра шва регулируют уровни сознания и настроения. Эти уровни также варьируются в пределах диапазона, в котором организм способен адаптироваться. В следующих нескольких главах мы снова встретимся с этими системами в контексте их конкретных функций.



Ключевые термины

Секреторный гипоталамус

гомеостаз
 перивентрикулярная зона
 магноцеллюлярная
 нейросекреторная клетка
 нейрогормон
 окситоцин
 вазопрессин
 антидиуретический гормон
 (АДГ)
 парвоцеллюлярная
 нейросекреторная клетка
 гипофизотропный гормон
 гипоталамо-гипофизарная
 порталная циркуляция
 корковое вещество
 надпочечника
 мозговое вещество
 надпочечника
 кортизол

Вегетативная (автономная) нервная система

вегетативная нервная система
 (ВНС)
 симпатический отдел
 парасимпатический отдел
 автономные ганглии
 постганглионарный нейрон
 симпатическая цепь
 энтеральный отдел
 ядро одиночного тракта
**Диффузные модуляторные
 системы мозга**
 диффузная модуляторная
 система
 голубое пятно
 ядра шва
 базальный комплекс переднего
 мозга



Обзорные вопросы

1. Люди, получившие ранения на поле боя и потерявшие большие объемы крови, часто испытывают жажду. Почему?
2. Вы не спали всю ночь, пытаясь уложиться в крайний срок с подачей заявления. Сейчас вы отчаянно печатаете, глядя одним глазом на лист, а другим — на часы. Как перивентрикулярная зона гипоталамуса организует физиологические реакции вашего тела в этой стрессовой ситуации? Опишите подробно.
3. “Аддисонов криз” описывает симптомы, которые включают в себя крайнюю слабость, расстройства психики, сонливость, низкое кровяное давление и боль в животе. Что вызывает эти симптомы и что можно сделать для их лечения?
4. Почему мозговое вещество надпочечников часто называют измененным симпатическим ганглием? Почему кору надпочечников не включают в это описание?
5. Ряд известных спортсменов и артистов случайно умерли от передозировки кокаина. Обычно причиной смерти является сердечная недостаточность. Как бы вы объяснили периферические действия кокаина?
6. Чем отличаются диффузные модуляторные от двухточечных синаптических систем связей в мозге? Назовите четыре отличия.
7. При каких поведенческих состояниях активны норадренергические нейроны голубого пятна? А норадренергические нейроны ВНС?



Дополнительная литература

1. Bloom F.E. 2010. The catecholamine neuron: historical and future perspectives. *Progress in Neurobiology* 90: 75–81.
2. Carlsson A. 2001. A paradigm shift in brain research. *Science* 294: 1021–1024.
3. McEwen B.S. 2002. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiology of Aging* 23(5): 921–939.
4. Meyer J.S., Quenzer L.F. 2004. *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*. Sunderland, MA: Sinauer.
5. Wurtman R.J., Wurtman J.J. 1989. Carbohydrates and depression. *Scientific American* 260 (1): 68–75.