

А.В. Дробленков, Н.Р. Карелина и В.А. Лебедев

МЕЗОАККУМБОПОЯСНАЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КРЫС И ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ МОЗГА

Кафедра анатомии человека (зав. — проф. Н.Р. Карелина) Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Авторы предлагают выделить из мезокортико-лимбической дофаминергической системы мезоаккумбопоясную дофаминергическую систему. Она определяет формирование зависимости от воздействия психоактивных веществ. Кортикальный отдел мезоаккумбопоясной дофаминергической системы — передние поясные поля крыс (Cg1 и Cg3) — одновременно представляет собой аффективный и мотивационно-мнестический центр. Аффективная функция передних поясных центров крыс при воздействии психоактивных веществ, а также формирование зависимости от них связана с распределением дофаминергических окончаний нейронов среднего мозга в прилежащем ядре и в передних поясных центрах, особенно в прегенуальной части.

Ключевые слова: головной мозг, передняя поясная кора, медиальная префронтальная кора, прилежащее ядро, мезоаккумбопоясная дофаминергическая система.

Изучение топографоморфологических особенностей «эмоционального мозга», или лимбико-ретикулярного комплекса, по П.В. Симонову [7], и мезокортико-лимбической дофаминергической системы вызвано естественно-научным и социально обусловленным интересом к накопленным данным об их структурно-функциональном взаимодействии в рефлекторной регуляции эмоциональных состояний и подкреплению положительных эмоций при формировании зависимости от употребления психоактивных веществ [8–10].

Развитие эмоциональных состояний начинается формированием в системе «корковые афферентные центры — медиальная префронтальная кора (МПФК) — дорсальный стриатум — прилежащее ядро — гиппокамп» афферентной модели результатов действия [7, 8, 11]. Мотивационным центром этой системы является МПФК, которая благодаря интеграции информации корковых центров о происходящих событиях с «памятью» гиппокампа и стриатума определяет степень вероятности решения задачи. Возбуждение нейронов МПФК активирует центральные и периферические адаптационные системы стресса — симпатико-адреналовую (центр — голубоватое место) и гипофизадреналовую (центр — паравентрикулярное ядро гипоталамуса). Параллельно с адаптационной реакцией эфферентные импульсы МПФК достигают других ядер гипоталамуса, контролирующих прием пищи, половое поведение и эндокринные функции. Восприятие эмоциональной окраски событий связано с передачей возбуждения от поясной извилины к чувствительным полям

неокортекса [30]. Автономные компоненты эмоциональной реакции обусловлены связью МПФК и поясной извилины с гипоталамусом волокнами медиального переднемозгового пучка (МПП).

В этой модели интегративными центрами «эмоционального мозга» выступают МПФК и поясная извилина, имеющие между собой морфофункциональные различия у человека и обезьян. МПФК человека (9-е и 10-е поля по Бродману) получает проекционные волокна от дорсальных медиальных ядер таламуса, а переднее поясное (24-е поле) — от передних таламических ядер и большого лимбического круга [2, 5]. При повреждении МПФК утрачивается инициатива и нарушается кратковременная память. Мотивационно-мнестическая функция МПФК регулируется дофамином среднего мозга: активация рецепторов к дофамину (D_1 и D_2) у нейронов МПФК улучшает оперативную память обезьян [12].

Передняя поясная кора формирует эмоции как отношение к чувствам, что продемонстрировано в экспериментах с электроотомографической регистрацией участков активности в передне-нижних, аффектогенных, поясных центрах (24-е, 32-е и 33-е поля Бродмана или 24-е поле по С.М. Блинкову) при выражении на лице чувств счастья, опасения, печали, отвращения и гнева [23], что дополняет данные о вегетативных и головных реакциях при электростимуляции поясной коры обезьян. Фокусы электрической активности при выражении этих чувств, наряду с передней поясной корой, наблюдались в орбито-фронтальной и передней островковой коре, прилежащем

ядре, миндалевидном теле, автономных и чувствительных ядрах ствола мозга [18, 23]. Участие передней поясной коры в аффективной функции мозга у обезьян морфологически подтверждается связью с миндалевидным телом, соматосенсорной корой [38] и прилежащим ядром [28].

На передние поясные поля крыс (Cg1 и Cg3) проецируются как передние, так и медиальные дорсальные ядра таламуса [16, 27], а топографические аналоги 9-го и 10-го полей Бродмана человека у крыс отсутствуют. Поэтому Cg1 и Cg3 включены у крыс в МПФК [24]. Топографическое тождество МПФК и передней поясной коры крыс порождает вопросы, определяющие задачи исследования морфофункциональных свойств этого отдела мозга в эксперименте. Например, какие особенности проекционных связей передней поясной коры крыс характеризуют ее функции как отдела «эмоционального мозга»? В какой мере передней поясной коре крыс присущи функции передней поясной коры и МПФК человека? Воздействие какой нейромедиаторной системы определяет изменения функций передней поясной коры и связанного с ней прилежащего ядра при формировании зависимости от воздействия психоактивных веществ?

Авторадиографически определены проекции на переднюю поясную кору крыс (наряду с ядрами таламуса) соматосенсорной и зрительной коры (после переключения в задней теменной области — поле 7 по Krieg [25], дофаминергических нейронов среднего мозга, норадренергических нейронов голубоватого места [14] и миндалевидного тела [26], области CA1 гиппокампа [36], волокон МПП, следующих от прилежащего ядра [13], гипоталамуса [19, 34] и эфферентных волокон нейронов передней поясной коры к гиппокампу, глазодвигательной и моторной коре [39], стриатуму [20], прилежащему ядру [13], медиальным ядрам гипоталамуса [35] и автономным ядрам ствола [37].

Эксперименты с электростимуляцией [1, 10, 29] и фототромбозом МПФК крыс [6] характеризуют МПФК крыс как мотивационно-мнестический центр (благодаря связи с миндалевидным телом и гиппокампом). Раздражение МПФК крыс электрическим током небольшой силы вызывало ориентировочно-исследовательскую реакцию, животные также самостимулировали МПФК электрическим током; при разрушении МПФК нарушалась кратковременная память. Если учесть, что на Cg1 и Cg3 проецируются афферентные норадренергические волокна нейронов миндалевидного тела [14, 27], можно представить передние поясные поля крыс аналогом МПФК человека

в функции системы «МПФК — миндалевидное тело — гиппокамп», которая у человека отвечает за принятие решения действовать [2, 7].

Область воздействия на МПФК в экспериментах [1, 10, 29] (bregma +3,7 мм с отступом 0,7 мм относительно сагиттальной плоскости при глубине погружения электрода на 3,7 мм) по стереотаксическому атласу головного мозга крысы [31] соответствовала передней части передних поясных полей: нижним слоям Cg3, средним слоям Cg1 и наружным слоям медиальной части глазодвигательной коры (Fr2). Однако наибольшая плотность окончаний норадренергических нейронов миндалевидного тела и голубоватого места выявлена в прегенуальной части Cg1 и Cg3 [27], что соответствует bregma +2,7...+2,2 мм стереотаксического атласа [31]. Следовательно, при воздействии на МПФК в прегенуальной (задней) части Cg1 и Cg3 уровень их мотивационно-мнестических функций должен быть выше.

Максимальная частота самостимуляции оказалась при вживлении электродов в МПФК крыс на фоне кокаиновой интоксикации [15, 21], что характеризует аффективную функцию МПФК. Стереотаксические координаты электродов (Cg1 и Cg3) в работах не уточнялись. Аффективная функция МПФК тесно связана с механизмами награды и подкрепления, т.е. с формированием зависимости, которую определяет мезокортико-лимбическая дофаминергическая система (МДС). Это доказано результатами действия психоактивных веществ (психостимуляторов, опиоидов, этанола и продуктов их обмена) на рецепторы к дофамину (D_1 и D_2) и близкие к ним по структуре опиоидные рецепторы, в результате которого стимулируется высвобождение дофамина, а при синдроме отмены — уменьшается медиаторная передача дофамина в прилежащем ядре, МПФК и миндалевидном теле крыс [22, 32]. Активация нейронов прилежащего ядра разрушением дофаминергических окончаний в миндалевидном теле и МПФК крыс повышает количество самовведений психостимуляторов [17]; обнаружена положительная корреляция между дофаминергической активностью в прилежащем ядре и реакцией крыс на новизну, что рассматривают как предрасположенность к самовведению психостимуляторов и опиоидов [22]. Самостимулируемые центры награды и удовольствия в МДС — вентральная область покрышки, латеральный гипоталамус, миндалевидное тело, прилежащее ядро, передняя поясная кора [1, 10, 15, 21]. Эти центры расположены по ходу МПП, проецирующего дофаминергические нейроны среднего мозга на МПФК крыс.

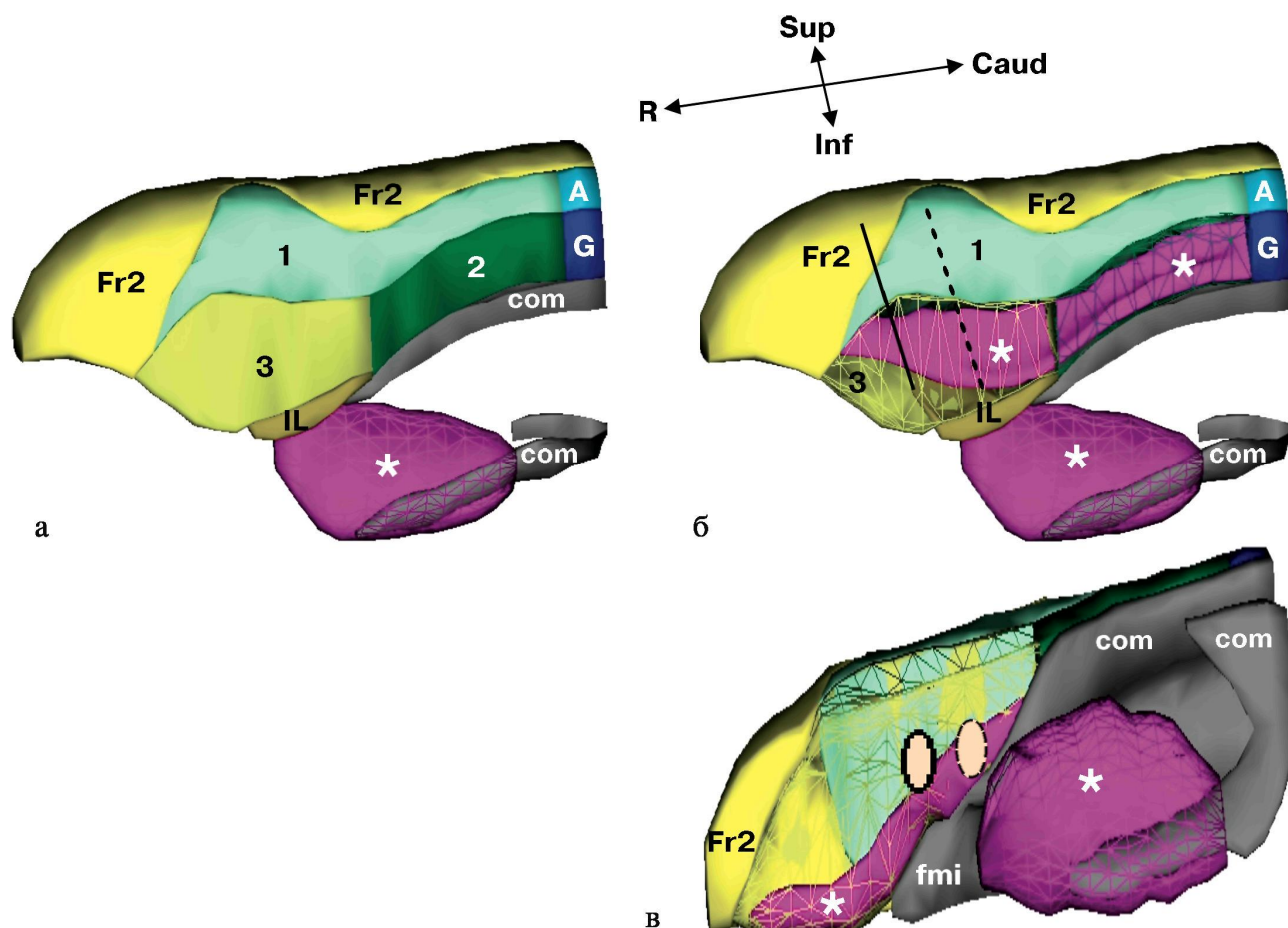


Рис. 1. Объемная реконструкция передних поясных центров головного мозга крысы на расстоянии между 0 и 6,216 мм от лобного полюса.

а, б — росто-латеральная проекция; в — росто-вентральная проекция. Стрелками обозначены направления осей: R-Caud — росто-каудальное и Sup-Inf — верхненижнее. 1 — 1-е поясное поле (Cg1); 2 — 2-е поясное поле (Cg2); 3 — 3-е поясное поле (Cg3); IL — подлимбическое поле (IL); G — гранулярное поясное поле (CgG); A — агранулярное поясное поле (CgA); Fr2 — глазодвигательное лобное поле (Fr2); * — слои Cg3 и Cg2 (содержащие плотную сеть дофаминергических окончаний по A. Bjorklund и O. Lindvall [14] и прилежащее ядро; com — колено мозолистого тела и передняя мозговая спайка; fmi — малые щипцы. Объяснения в тексте.

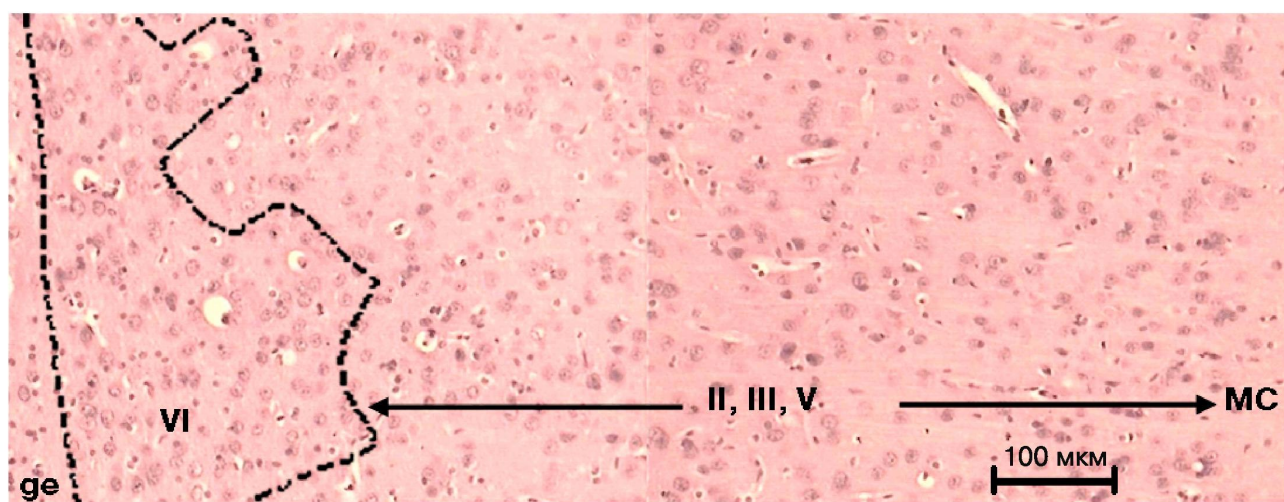


Рис. 2. Задняя (прегенуальная) часть 3-го поясного поля.

МС, II, III, V и VI — молекулярный и остальные слои; ге — колено мозолистого тела. Пунктирная линия — границы слоев. Окраска гематоксилином—эозином.

Следовательно, переживание состояний эйфории и дисфории при воздействии психоактивных веществ, а также формирование зависимости от них у крыс обусловлено изменением высвобождения дофамина в окончаниях нейронов черного вещества и вентральной области покрышки среднего мозга, локализованных в Cg1 и Cg3, прилежащем ядре и миндалевидном теле [14], особенно в системе проекций МДС на прилежащее ядро. Наибольшая плотность окончаний дофаминергических нейронов среднего мозга определена в прегенуальной части Cg1 и Cg3 [14], что соответствует bregma +2,7...+2,2 мм стереотаксического атласа [31] и супрагенуальном поле Cg2. Следовательно, при воздействии на МПФК в прегенуальной (задней) части Cg1 и Cg3 аффективное состояние и зависимости должны быть выражены резче, чем в передней (полюсной).

При отсутствии воздействия психоактивных веществ аффективная функция МПФК обусловлена потоком чувствительных импульсов. Если учесть, что Cg1 и Cg3 получают афферентные импульсы из соматосенсорных центров, передних и дорсомедиальных ядер таламуса (после переключения на них части афферентных чувствительных импульсов), гиппокампа и посылают эфферентные импульсы к гиппокампу, глазодвигательной и моторной коре, стриатуму, прилежащему ядру, медиальным ядрам гипоталамуса и автономным ядрам ствола, можно думать о том, что Cg1 и Cg3 крыс по функции аналогичны передней поясной коре человека, как это представляли О. Devinsky и соавт. [18]. Однако в отличие от мнения J.W. Papez [30] о направлении потока импульсов, определяющих участие поясной коры человека в восприятии эмоциональной окраски событий, Cg1 и Cg3 крыс получают импульсы от зрительной и соматосенсорной коры по аксонам нейронов ассоциативного поля 7 (по Krieg) задней теменной области [25].

Топографические особенности передних поясных центров и прилежащего ядра головного мозга крысы уточнены первым автором этой статьи в объемной реконструкции серии фронтальных срезов правого полушария [4] (рис. 1), в которых поясные поля определяли по картам головного мозга крысы [31].

Эти поля отличались особенностями цитоархитектоники (см. рис. 1). На медиальной поверхности полушария перед коленом мозолистого тела медиальнее и вентральнее глазодвигательного поля (Fr2) сверху вниз расположены передняя часть протяженного поясного поля (Cg1), широкое поясное поле (Cg3) и небольшое подлимби-

ческое поле (IL). Выделены глубокие слои поля Cg3, содержащие, по А. Bjorklund и О. Lindvall [14], плотную сеть окончаний дофаминергических нейронов среднего мозга. Сплошными линией и эллипсом обозначена область вживления электродов в экспериментах с воздействием на МПФК [1, 10, 32], расположенная касательно по отношению к области сети дофаминергических окончаний, которая на конце малых щипцов мозолистого тела имеет меньший объем, чем вблизи колена мозолистого тела (см. рис. 1, б, в). Пунктирными линией и эллипсом обозначена задняя (прегенуальная) часть Cg3, где область расположения сети дофаминергических окончаний имеет наибольший объем, а также прегенуальная часть Cg1 (которая также имеет плотную сеть дофаминергических окончаний [14]). Плотность расположения нейронов на уровне сети дофаминергических окончаний в VI слое прегенуальной части Cg3 и Cg1 оказалась больше, чем в других отделах и слоях передней поясной коры [4] (рис. 2). Эти данные топографии передних поясных центров и высокой плотности расположения нейронов в пределах сети дофаминергических окончаний позволяют рекомендовать для изучения аффективной функции обозначенный пунктиром задний отдел Cg3 и прегенуальную часть Cg1, соответствующие bregma +2,7...+2,2 мм стереотаксического атласа [31], в котором не будет захвачен медиальный край Fr2, а объем области расположения дофаминергических окончаний будет максимальным. Над коленом мозолистого тела расположены задняя часть 1-го поясного поля (Cg1) и 2-е поясное поле (Cg2), в последнем выделен средний (3-й) слой, содержащий плотную сеть дофаминергических окончаний нейронов среднего мозга [14]. Поэтому прегенуальная часть Cg3 и Cg1, наряду с Cg2 и задней (супрагенуальной) частью Cg1, могут быть рекомендованы для изучения аффективной функции поясной коры крыс при воздействии психоактивных веществ как части передних поясных центров, обуславливающие наибольшую информативность.

Таким образом, передняя поясная кора, прилежащее ядро и дофаминергические нейроны среднего мозга крысы образуют мезоаккумбоясную дофаминергическую систему. Она является частью МДС и определяет формирование зависимости от воздействия психоактивных веществ. Корковый отдел МДС — Cg1 и Cg3 крыс одновременно представляет собой аффективный и мотивационно-мнестический центр. Аффективная функция передних поясных центров крыс при воздействии психоактивных веществ, а также форми-

ровании зависимости от них связана с распределением дофаминергических окончаний нейронов среднего мозга в прилежащем ядре и в передних поясных центрах, особенно в прегенуальной части Сg1, задней части Сg3 и, возможно, в супрагенуальной части Сg2, что требует экспериментального подтверждения.

ЛИТЕРАТУРА

- Вартанян Г.А. и Петров Е.С. Эмоции и поведение. Л., Наука, 1989.
- Голдберг Э. Управляющий мозг. М., Смысл, 2003.
- Блинков С.М. Лимбическая область. В кн.: Атлас цитоархитектоники коры большого мозга человека. М., Медгиз, 1955, с. 227–238.
- Дробленков А.В. Краткий микроскопический атлас ядерных и корковых центров мезокортиколимбической и некоторых других дофаминергических систем головного мозга крысы. СПб., изд. СПбГПМА, 2006.
- Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Анатомия, физиология, клиника. М., ИПЦ «Вазар Ферро», 1996.
- Романова Г.А., Шакова Ф.М., Ковалева О.И. и др. Сопоставление изменений поведения крыс и интегральных биохимических показателей, оцененных методом лазерной корреляционной спектроскопии, после фототромбоза префронтальной коры. Бюл. eksper. биол., 2004, т. 137, № 2, с. 156–159.
- Симонов П.В. Мотивированный мозг. М., Наука, 1987.
- Шабанов П.Д. Гормоны гипофизарной надпочечниковой системы в механизмах мозгового подкрепления и зависимости. В кн.: Основы нейроэндокринологии. СПб., Элби-СПб.; 2005, с. 147–203.
- Шабанов П.Д. и Калишевич С.Ю. Биология алкоголизма. СПб., Лань, 1998.
- Шабанов П.Д., Лебедев А.А. и Мещеров Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб., Лань, 2002.
- Шалыпина В.Г. Кортиколиберин и регуляция приспособительного поведения в патогенезе постстрессорной психопатологии. В кн.: Основы нейроэндокринологии. СПб., Элби-СПб, 2005, с. 84–146.
- Arnsten A.F., Cai J.X., Stere J.S. and Goldman-Rakic P.S. Dopamine D₂ receptor mechanisms contribute to age-related cognitive decline: the effects of quinpirole on memory and motor performance in monkeys. J. Neurosci., 1995, v. 15, p. 3429–3439.
- Beckstead R.M. An autoradiographic examination of cortico-cortical and subcortical projections mediodorsal (prefrontal) cortex of the rat. J. Comp. Neurol., 1979, v. 184, p. 43–61.
- Bjorklund A. and Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS. Handbook of neuroanatomy. Vol. 2: Classical neurotransmitters in the CNS, Part 1. Amsterdam — New York — Oxford: Elsevier Science Publishers, 1984, p. 55–122.
- Corbett D. Cocain enhances the reward value of medial prefrontal cortex stimulation. Neuroreport., 1991, v. 2, p. 805–808.
- Deacon T.W., Eitchendbaum H., Rosenberg P. and Eckmann K.W. Afferent connections of the prefrontal cortex in the rat. J. Comp. Neurol., 1983, v. 220, p. 168–190.
- Demeniere J.M., Piazza P.V., Guegan B.L. et al. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult off-spring of stressed mothers. Brain Res., 1992, v. 586, p. 135–139.
- Devinsky O., Morrel M.J. and Vogt V.A. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain, 1995, v. 118, p. 279–306.
- Divac I. Patterns of subcortico-cortical projections as revealed by somatopetal horseradish peroxidase tracing. Neuroscience, 1979, v. 4, p. 455–461.
- Donoghue J.P. and Henkerham M. Neostriatal projections from individual cortical fields conform to histochemically distinct striatal compartments in the rat. Brain Res., 1986, v. 365, p. 397–403.
- Goeders N. and Smith J. Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. Science., 1983, v. 221, p. 773–775.
- Hooks M.S., Colvin A.C., Juncos J.L. and Justice J.B. Individual differences in basal and cocaine stimulated extracellular dopamine in the nucleus accumbens using quantitative microdialysis. Brain Res., 1992, v. 587, p. 306–312.
- Human brain in function. Ed. S.J. Richard et al. 2-nd ed. Amsterdam etc.: Elsevier Acad. Press, 2004.
- Kolb B. Organization of the neocortex of the rat. In: Cerebral cortex of the rat. Cambridge: MIT Press, 1990, p. 21–33.
- Kolb B. and Walkey J. Behavioural and anatomical studies of the posterior parietal cortex in the rat. Behav. Brain Res., 1987, v. 23, p. 127–145.
- Krettek J.E. and Price J.L. Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex of the rat and cat. J. Comp. Neurol., 1977, v. 172, p. 687–722.
- Krettek J.E. and Price J.L. The cortical projections of the mediodorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. J. Comp. Neurol., 1977, v. 171, p. 157–192.
- Kunishio K. and Haber S.N. Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. J. Comp. Neurol., 1994, v. 350, p. 337–356.
- Nassif S., Cardo B., Lebersat B. and Velley L. Comparison of deficits in electrical self-stimulation after ibotenic acid lesion of the lateral hypothalamus and the medial prefrontal cortex. Brain Res., 1985, v. 341, № 2, p. 247–257.
- Paper J.W. A proposed mechanism of emotion. Arch. Neurol. Psychiatry, 1937, v. 38, № 6, p. 725–743.
- Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney, Orlando, San Diego, New-York, Austin, London, Montreal, Toronto, Academic press, 1986.
- Ramsey N.F. and Van Ree J.M. Reward and abuse of opiates. Pharmacol. Toxicol., 1992, v. 71, p. 81–84.
- Sawaguchi T., Goldman-Rakic P.S. The role of D₁ receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. J. Neurophysiol., 1994, v. 71, p. 515–528.
- Self D.W. and Stain L. Dopamine receptor subtypes in opioid and stimulant reward. Pharmacol. Toxicol., 1992, v. 49, p. 87–94.

35. Swanson L.W. The hypothalamus. Handbook of chemical neuroanatomy. Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier Science Publishers, 1987, v. 5, p. 1–104.
36. Swanson L.W. A direct projection from Ammon horn to prefrontal cortex of the rat. Brain Res., 1981, v. 217, p. 150–154.
37. Terrenceberry R.R. and Neafsey E.J. The rat medial; frontal cortex projects directly to autonomic regions of the brainstem. Brain Res. Bull., 1987, v. 19, p. 639–649.
38. Van Hoesen G.W., Morecraft R.J. and Vogt B.A. Connections of the monkey cingulate cortex. In: Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook. Boston, Birkhauser, 1993, p. 249–284.
39. Vogt B.A. and Miller M.W. Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor and postsubicular cortices. J. Comp. Neurol., 1983, v. 216, p. 192–210.

Поступила в редакцию 08.09.07
Получена после доработки 27.11.07

RAT MESOACCUMBINGULATE DOPAMINERGIC SYSTEM AND BRAIN EMOTIONAL FUNCTIONS

A.V. Droblenkov, N.R. Karelina and V.A. Lebedev

The authors suggest to distinguish the mesoaccumbingulate dopaminergic system within the mesocorticolimbic dopaminergic system. It defines the formation of dependence on the influence of psychoactive drugs. The cortical center of the mesoaccumbingulate dopaminergic system – anterior cingulate fields in rats (Cg1 and Cg3) – simultaneously represents the affective and motivation-mnestic center. The affective function of the rat anterior cingulate fields after the administration of psychoactive drugs, as well as the formation of dependence on them, is associated with the distribution of the dopaminergic endings of midbrain neurons in the nucleus accumbens and at the anterior cingulate fields, in particular, in the pregenual part.

Key words: *brain, anterior cingulate cortex, medial prefrontal cortex, accumbens nucleus, mesoaccumbingulate dopaminergic system.*

Department of Human Anatomy, St. Petersburg State Pediatric Medical Academy