

(Из Н.М. Сланевская «Мозг, мышление и общество», часть 1, Санкт-Петербург, Центр Междисциплинарной Нейронауки, 2012)

(эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин)<sup>1</sup> - возвращаются в пресинаптическое окончание с помощью обратного захвата, что приводит к восстановлению их запаса в пузырьках к моменту следующего импульса. В синапсах с катехоламинами после воздействия нейромедиатора на рецептор, активируется специальный мембранный белок (G-белок) в постсинаптической мембране, который усиливает воздействие нейромедиатора. Каждая активированная молекула G-белка может открывать либо ионные каналы (возникает потенциал действия), либо активировать биохимические реакции внутри клетки, связанные с синтезом белка, выполняя роль вторичного посредника (потенциал действия только от нее не возникает). Нейромодулятор может оказывать дополнительное воздействие на синапс.

Сами по себе нейромедиаторы не обладают исключительно возбуждающим или тормозным эффектом. Например, ацетилхолин в большинстве синапсов оказывает возбуждающее действие, но вызывает торможение в нервно-мышечных соединениях сердца и висцеральной мускулатуре.<sup>2</sup>

Лекарства воздействуют либо на нейромедиаторы (влияние на синтез, хранение, высвобождение и обратный захват нейромедиаторов), либо на рецепторы (на их сродство к нейромедиаторам, на изменение скорости синтеза, разрушение и распределение рецепторов в тканях).

### 1.8. Нейромедиаторы.

Химические вещества, участвующие в нейрофизиологии мозга, обычно подразделяются на *гормоны*, *нейромедиаторы* (другое употребляемое название для нейромедиаторов – “нейротрансмиттеры”) и *нейромодуляторы*. Одно и то же химическое вещество может играть разную роль и быть как нейромодулятором, так и первичным нейромедиатором или гормоном, как например, серотонин. Нейромедиаторы, как и гормоны, являются первичными мессенджерами между клетками организма, но их высвобождение и механизм действия в химических синапсах сильно отличается от механизма гормонов. *Гормоны* синтезируются и секретируются железами внутренней секреции в сосудистую систему (т.е. гормон использует жидкость организма), оказывая избирательное воздействие на органы, и распространяются они медленнее, чем нейромедиаторы. Гормоны воздействуют на рецепторы по всему организму, и поэтому привести в норму гормональные неполадки труднее и дольше. Гормоны помогают общению между железами<sup>3</sup> или между железой и другими органами, тканями, клетками и нейронными сетями.

<sup>1</sup> В скобках даются другие названия, встречающиеся в медицинской литературе.

<sup>2</sup> Висцеральная мускулатура – это мускулатура внутренних органов у человека (мышцы кожи и кожных желёз, стенок кровеносных сосудов, выводных протоков мочеполовой системы, кишечника, глотки и сердца), которая иннервируется висцеральными нервами, т.е. автономной (висцеральной) нервной системой. Соматическая нервная система, в отличие от автономной, отвечает за произвольные движения скелетно-мышечной системы человека

<sup>3</sup> К эндокринной системе (endocrine glands – эндокринные железы) обычно относят гипофиз (hypophysis или pituitary gland), эпифиз (epiphysis или pineal gland), щитовидную железу (thyroid), вилочковую железу (thymus), надпочечники (adrenal glands), гонады (testes и ovaries), поджелудочную железу (pancreas). Некоторые считают, что гормонпродуцирующей функцией

Нейрохимические вещества в общей массе, если исключить гормоны, классифицируются на первичные нейромедиаторы (действуют непосредственно на рецепторы постсинаптической мембраны) и на вторичные, которые называются нейромодуляторами (модулируют воздействие первичных нейромедиаторов). Нейромодуляторы помогают связать работу гормонов и нейромедиаторов.

В одном синапсе могут сосуществовать несколько групп *нейромедиаторов*. Пресинаптический нейрон производит и высвобождает в среднем три нейромедиатора вместе с другими молекулами, которые подкрепляют сообщение или дополнительно влияют на постсинаптическую мембрану (Carr, 2008a). После донесения сообщения – возбуждательного или тормозного – к постсинаптической мембране, эти мессенджеры возвращаются назад в пресинаптическую мембрану для дальнейшего синтеза, накопления и дальнейшей циркуляции или уничтожаются синаптическими ферментами в синапсе, а иногда попадают в постсинаптическую мембрану в результате прямого захвата.

*Нейромодуляторы* проводят большую часть своего времени в цереброспинальной жидкости (в головном и спинном мозге), влияя (или модулируя) уровень общей активности мозга. Нейромодулятор можно представить как нейромедиатор, который распространяется на большие территории нервной системы, оказывая влияние на множество других нейронов, и который не подвергается обратному захвату пресинаптического нейрона и не разбивается при метаболизме в отличие от первичного нейромедиатора.

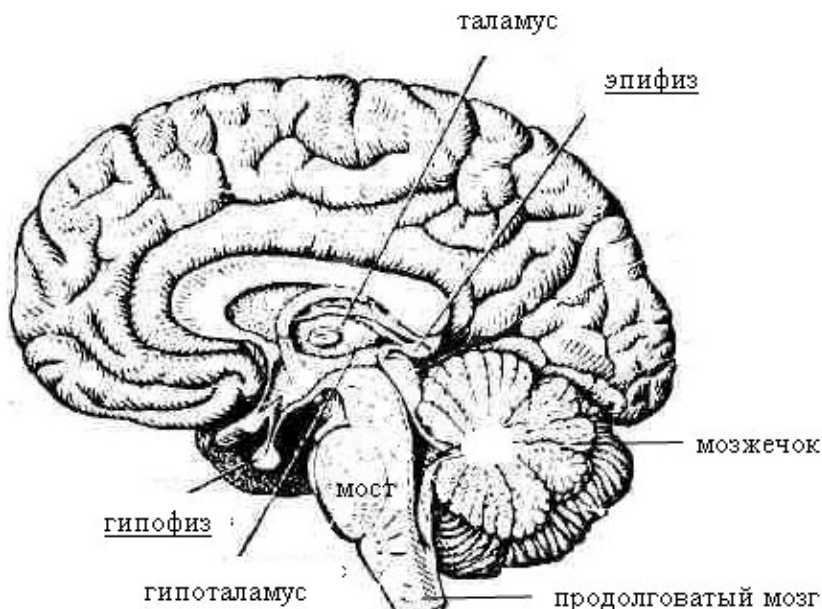
Сотни миллионов молекул первичного нейромедиатора при передаче сообщения постсинаптической мембране пересекают только один синапс к своему типу рецепторов на постсинаптической мембране (анатомический принцип), и этим они отличаются от нейромодуляторов и гормонов.

Природа нейромодуляторов может быть разная от нейропептидов до стероидов. Нейропептиды могут функционировать как гормоны, нейромедиаторы и нейромодуляторы. Некоторые гипоталамические нейромодуляторы (гипоталамус – это подкорковая структура головного мозга) функционируют и как гипофизные нейрогормоны (гипофиз – это гормональная железа в головном мозге), что помогает связать нейронное и гормональное воздействия на организм (Daruna, 2004). Например окситоцин, являясь гипоталамическим нейропептидом, может функционировать и как гормон, и как нейромедиатор (Carr, 2008). Важную роль окситоцин играет и в качестве нейромодулятора.

Первичные нейромедиаторы являются прямыми передатчиками нервного импульса и дают пусковой эффект (изменение активности нейрона, сокращение мышц, секреция железы), а нейромодуляторы модифицируют эффект первичного нейромедиатора. Внутрь клетки поступает не сам нейромедиатор, а сигнал. Существуют сложные системы реализации этого сигнала в постсинаптической клетке: ионотропные рецепторы осуществляют восприятие сигнала, его преобразование, усиление и передачу дальше, причем весь процесс длится миллисекунды.

---

обладают также и почки, сердце, эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта и даже жировая ткань, а некоторые полагают, что гормоны (hormones) образуются непосредственно в крови.



**Рис. 13. Эпифиз и гипофиз – гормональные железы в головном мозге.**

На рисунке слева - лоб, справа затылок. Изображено правое полушарие изнутри. Эпифиз и гипофиз – гормональные железы в головном мозге.

Нейромодуляторы используют метаботропные рецепторы и имеют более длительную и более сложную по реализации систему, включая G-белки, мембранные ферменты, каналы кальция и калия, вторичные посредники и их белковые рецепторы. Например, через эти рецепторы нейромодулятор ацетилхолин стимулирует образование условных рефлексов и память. Примеры других нейромодуляторов - норадреналин, серотонин, допамин, ГАМК, которые являются также и первичными нейромедиаторами.

#### 1.8.1. Группы нейромедиаторов.

Нейроны могут синтезировать несколько разных нейромедиаторов в своих разных пресинаптических пузырьках (везикулах). Нейромедиаторы отличаются по группам, в которые попадают в результате ступенчатой химической трансформации. Например, биогенные амины химически изменяются в моноамины, которые трансформируются в катехоламины. Известно около 50 различных нейромедиаторов (нейротрансмиттеров), и некоторые из них достаточно хорошо изучены, чтобы говорить о психосоциальном эффекте (Carr, 2008a). К числу важных химических веществ относятся ацетилхолин, норадреналин, серотонин, допамин, глутамат, ГАМК, а также эндорфины и энкефалины. Среди главных нейромедиаторов известны такие возбуждательные аминокислоты, как глутамат, аспартат и такие ингибирующие (тормозные) аминокислоты, как ГАМК, глицин. Именно соотношение их концентраций и активности определяет функциональное состояние большинства нейронов. Нейромодуляторы определяют дополнительные вариации, обогащая спектр физиологического состояния нейронов. Нейромедиаторная специфичность синапса может меняться в онтогенезе. Например нейроны симпатических ганглиев, иннервирующие потовые железы у млекопитающих,

сначала норадренергичны, но у взрослых животных они становятся холинергичными (Шульговский, 2000).



Рис. 14. Нейромедиаторы<sup>15</sup>

На рисунке представлены две группы нейромедиаторов: (1) аминокислоты (аспаратат, ГАМК, глутамат, глицин) и (2) биогенные амины (ацетилхолин, гистамин и моноамины). Моноамины, в свою очередь, образуют группу катехоламинов (включающую допамин, норадреналин, адреналин) и серотонин.

Сноска 15 (Модифицированная таблица из Richard Carr, 2008a: 80)

По химической структуре нейромедиаторы (нейротрансмиттеры) можно разделить на пять классов: (1) аминокислоты, (2) амины и их производные, (3) нейропептиды, (4) нуклеозиды и нуклеотиды<sup>4</sup> и (5) стероиды.<sup>5</sup> Последние два класса пока представлены только несколькими веществами. Нейропептиды образуются в центральной или периферической нервных системах. Сначала на рибосомах синтезируются более длинные полипептидные цепи-предшественники. Затем эти белки-предшественники транспортируются в мембранных пузырьках до нервных окончаний и расщепляются протеазами<sup>6</sup> в определенных местах. Нередко при этом высвобождается сразу несколько активных пептидов. Согласно классификации Ашмарина, нейропептиды можно условно разделить на 13 семейств и среди них наиболее многочисленное семейство опиоидных пептидов (Тимошин, 2001).

<sup>4</sup> Нуклеотиды являются сложными эфирами нуклеозидов и фосфорных кислот. Основной переносчик энергии в клетке - аденозинтрифосфат (сокр. АТФ, англ. АТФ) - является нуклеотидом.

<sup>5</sup> Нейростероиды представляют собой класс эндогенных стероидов, синтезируемых в мозге, надпочечниках и гонадах (яичниках или семенниках).

<sup>6</sup> Протеазы - ферменты, которые расщепляют пептидную связь между аминокислотами в белках.

Рассмотрим наиболее важные нейромедиаторы следующих групп: (1) аминокислоты (аспартат, ГАМК, глутамат, глицин) и (2) биогенные амины (ацетилхолин, гистамин и моноамины). Моноамины, в свою очередь, образуют группу катехоламинов (допамин, норэпинефрин, эпинефрин) и серотонин.

1.8.2. *Первая группа – аминокислоты, включающие ГАМК, глицин, аспартат и глутамат.*

(1) *Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) (GABA, gamma-amino butyric acid)*<sup>7</sup> может быть и нейромедиатором и нейромодулятором и принадлежит к *тормозным* нейромедиаторам, так как ее основная задача - снижение возбудимости нейронов по отношению к нервным импульсам. ГАМК обеспечивает передачу тормозящих импульсов приблизительно в 30-50% синапсов клеток мозга (Прозоровский, 2006). *ГАМК* по важности своей тормозной роли может сравниться только с *глутаматом*, главным возбуждательным нейромедиатором мозга (Carr, 2008a). Аминокислоты вырабатываются в цитоплазме нервной клетки и выделяются в синаптическую щель из везикул под воздействием импульса. Рецепторы постсинаптической мембраны взаимодействуют с ГАМК и открывают ионные каналы для вхождения ионов хлора, которые находятся в избытке вне клетки. Именно проникновение хлора в клетку и вызывает в ней состояние торможения. ГАМК гораздо больше в мозге, чем нужно для торможения. Этот избыточный ГАМК выполняет ряд других функций: активизирует синтез белков, влияет на транспорт и переработку глюкозы, на дыхание клеток, на образование в них запаса энергии, повышает устойчивость клеток (и мозга в целом) к кислородному голоданию и к другим вредным воздействиям, помогает восстановить нейроны после повреждения. Эти функции нарушаются при некоторых психических и неврологических расстройствах, когда мозг испытывает нехватку аминокислот. Если тормозная система ГАМК блокирована или нарушена, то активация мозга становится слишком сильной и возникают судороги и затем смерть. Например, при попадании на рану возбудителя столбняка образуется токсин, который выключает систему ГАМК, и человек умирает. Небольшое же снижение работы тормозной системы при недостатке ГАМК ведет к бессоннице, беспокойству, тревоге (Прозоровский, 1998). ГАМК участвует в регуляции сосудистого тонуса (расширяет сосуды), предохраняя от судорожных процессов, участвует в формировании эмоций и в обеспечении таких высших функций мозга, как память и мышление. Химические превращения ГАМК в тканях мозга приводят к тому, что ГАМК утрачивает аминогруппу и превращается в гамма-оксимасляную кислоту. Если ввести ее непосредственно в кровь, то она оказывает на мозг столь тормозной эффект, что ее натриевую соль (оксибутират натрия) можно использовать как средство для общей анестезии (для выключения сознания) при операции (Прозоровский, 2006). Проозоровский, доктор медицинских наук, призывает задуматься над этим фактом: человек вырабатывает в своем мозгу вещество, способное вызвать состояние наркоза, поэтому-то операции под гипнозом не кажутся невероятными для него (Прозоровский, 2006).

---

<sup>7</sup> Здесь и далее в скобках даются названия нейромедиаторов, как принято в англоязычной литературе.

(2) *Глицин* (glycine) - нейромедиатор и нейромодулятор - относится к заменимым аминокислотам, что означает, что в отдельные моменты, когда в организме не хватает определенных аминокислот, тогда они синтезируются из других аминокислот (взаимозаменяются). Это тормозной нейромедиатор. В спинном мозге и в структурах ствола мозга глицин – это главный тормозной нейромедиатор. В тканях мозга глицина немного. Если блокируется действие глицина, то малейшее раздражение вызывает тоническое сокращение мышц всего тела. Эксперименты показывают, что глицин подавляет раздражительность, успокаивает и тем самым усиливает умственную работоспособность и повышает скорость реакции. И мы сами вырабатываем такое “лекарство” в своем организме, как отмечает Прозоровский (Прозоровский, 2006).

(3) *Аспартат* (*аспарагиновая кислота*) (aspartate) – возбуждательный нейромедиатор и нейромодулятор – относится к заменимым аминокислотам. Возбуждательные аминокислоты необходимы для всех основных функций головного мозга, включая поддержание его тонуса, психологическую и физическую активность, бодрствование, регуляцию поведения, обучение, память, восприятие чувствительных и болевых импульсов. При нехватке белка в каком-то одном органе вследствие заболевания или гиперфункции происходит перераспределение азота в организме: белок изымается из одних внутренних органов и направляется в другие. Наиболее частым источником такого белка являются легкомобилизируемые транспортные белки крови. Когда их запас исчерпан, используются белки почек, селезенки, печени, кишечника. Белки мозга и сердца никогда не тратятся, так как они самые важные органы в организме. При больших физических нагрузках и одновременно ограничении белка в рационе происходит расходование белка внутренних органов на построение мышечной ткани скелетных мышц и сердца. Вот почему у спортсменов-профессионалов могут появиться заболевания печени и почек из-за такого азотистого перераспределения. При распределении в организме азота все заменимые аминокислоты превращаются вначале в глутаминовую и аспарагиновую кислоты, а затем уже в другие, которых не хватает в рабочем органе. Аспарагиновая кислота (аспартат), помимо перераспределения азота в организме, принимает участие в обезвреживании токсичного аммиака, превращая его в нетоксичный аспарагин или мочевины, которая затем выводится из организма. Способствует повышению проницаемости клеточной мембраны для ионов калия и магния и участвует во внутриклеточном обмене и в работе калиево-натриевого насоса. Аспарагиновая кислота, как и глутаминовая, способна окисляться в митохондриях головного мозга с выходом энергии, запасаемой в виде АТФ.

(4) *Глутамат* (*глутаминовая кислота*) (glutamate) - нейромодулятор и возбуждательный нейромедиатор - может связываться как с ионотропными, так и метаболотропными рецепторами, и относится к заменимым аминокислотам. Существуют тяжелые болезни, вызванные слишком большим высвобождением глутамата в синапс. Это характерно для эпилепсии. Избыток глутамата в синапсе приводит к перевозбуждению мозга вплоть до развития судорожного приступа. При ишемии (нарушении кровоснабжения) головного мозга в синапс выделяется много глутамата, что приводит к нейротоксическому состоянию и повреждению нейрона. Возникает инсульт (удар), что может привести к инвалидности (нарушение речи, плохая работа конечностей). Глутаминовая кислота наряду с глюкозой может

служить хорошим источником питания для головного мозга. Это связано с ее способностью окисляться в митохондриях с выходом энергии, запасаемой в виде АТФ для последующих процессов в нейроне. Из глутаминовой кислоты могут образоваться и другие кислоты, например ГАМК, который является тормозным медиатором в мозге. Поэтому эффект возбуждательной глутаминовой кислоты уравновешен за счет забора её на другие нужды и в частности на тормозной нейромедиатор ГАМК. Глутаминовая кислота повышает проницаемость клетки для ионов калия, способствуя накоплению калия внутри клетки. Главные глутаматергические пути проходят между различными участками коры, а также между таламусом и корой, и между корой и стриатумом. Другие глутаматергические пути существуют между корой и черной субстанцией (*substantia nigra*), субталамическим ядром и бледным шаром. При шизофрении глутаматергические пути малоактивны.

1.8.3. *Вторая группа – биогенные амины, включающие ацетилхолин, гистамин и группу моноаминов.*

(1) *Гистамин* (histamine) можно найти в центральной нервной системе в роли нейромедиатора или нейромодулятора. Гистамин в зависимости от рецепторов постсинаптической мембраны может оказывать как возбуждающий, так и тормозной эффект. Гистамин влияет на сон и бодрствование. И хотя гистамин оказывает стимулирующее влияние на нейрон, он также оказывает и подавляющий эффект, защищая организм от подверженности к судорогам, ишемии и стрессу. Предполагается, что он также контролирует механизмы забывания. Как часть иммунной системы, гистамин вовлечен в работу иммунной системы и аллергии. Довольно высокие концентрации гистамина обнаружены в гипофизе и в соседнем срединном возвышении гипоталамуса. В остальных отделах центральной нервной системы уровень гистамина очень низок.

(2) *Ацетилхолин* (acetylcholine) - нейромедиатор и нейромодулятор - распространен в головном мозге и в периферических окончаниях нервных волокон. Ацетилхолин выбрасывается в окончания двигательных нервов, управляющих мышцами (в места соединения нейронов с мышечными клетками), таким образом, он участвует в мышечном сокращении. В мышцах тела находятся рецепторы никотинового типа, взаимодействующие с ацетилхолином, а в головном мозге и в сердечной мышце - рецепторы мускаринового типа для этого нейромедиатора. Можно вызвать полный паралич или обездвиживание двигательной мускулатуры, например связывая синтетические аналоги яда кураре с рецепторами никотинового типа, но это не повлияет на работу сердца, где ацетилхолин связывается с рецепторами мускаринового типа. Болезнь Альцгеймера (старческое слабоумие) связана с нарушением функционирования нейронов, выделяющих ацетилхолин, и рецепторов мускаринового типа в головном мозге (в ядрах промежуточного мозга). А при болезни мышечной слабости, белковые молекулы связываются с ацетилхолиновыми рецепторами никотинового типа, занимая эти рецепторы, что препятствует связыванию с ними молекул ацетилхолина. Таким образом, синаптическое проведение импульса к мышце заблокировано, что приводит к параличу (Шульговский, 2000). Фермент ацетилхолина расщепляет ацетилхолин на холин (жир) и уксусную кислоту, в результате чего прекращается действие

нейромедиатора ацетилхолина. Фермент получил название - ацетилхолинэстераза. Ацетилхолин является важным элементом памяти, поддерживает процесс обучения и познания, заостряет визуально-пространственное внимание и препятствует отвлечению внимания (Gil, Connors, Amitai, 1997). Пресинаптический ацетилхолин стимулирует высвобождение нескольких нейромедиаторов - норадреналина, ГАМК и серотонина в гиппокампе, тем самым активируя эту область, которая важна для сознательной длительной памяти (Carr, 2008a). Ацетилхолин, и помогающий ему в этом норадреналин, улучшают способность воспоминания. А выход допамина, вызванный ацетилхолином, влияет на полосатое тело (striatum) и придает важность стимулу, при этом активируется прилежащее ядро (nucleus accumbens), участвующее в ощущении награды, удовольствия и пристрастия. Все это вместе способствует регулированию функций нормальной памяти: шифровке, удержанию и извлечению информации (Carr, 2008a).

#### 1.8.4. Моноамины - серотонин и группа катехоламинов, в которую входят допамин, норадреналин, адреналин.

Моноаминами (monoamines) называются нейромедиатор серотонин и нейромедиаторы, образующие группу катехоламинов (catecholamines), в которую входят допамин (дофамин), норадреналин (норэпинефрин), адреналин (эпинефрин).<sup>8</sup> Моноамины тесно связаны с настроениями и эмоциональными расстройствами. Клиническая депрессия возникает из-за изменения уровня моноаминов, в особенности серотонина и норадреналина. Частичная инактивация моноаминов происходит в результате их окисления моноаминоксидазой с возвращением к обычному уровню. Функция моноаминов весьма многообразная – медиаторная, гормональная, регуляция эмбриогенеза.

(1) *Адреналин* (эпинефрин) (adrenaline, epinephrine) – это гормон, нейромедиатор и нейромодулятор. Он быстро выделяется при угрозе (при реакции “бей или беги”) или стрессе. Амигдала, подкорковая структура головного мозга, заставляет симпатическую нервную систему активировать выработку адреналина. Адреналин высвобождается при страхе и депрессии из мозгового вещества надпочечников (Carr, 2008a). Адреналин может оказывать как тормозной, так и возбуждающий эффект. В мозге одни нейроны или даже целые отделы мозга возбуждаются ацетилхолином и адреналином, другие же тормозятся (Прозоровский, 1998). Адреналин вызывает спазмы сосудов, но расслабляет бронхи, а ацетилхолин – усиливает сокращение мышц кишечника, но замедляет работу сердца. При преобладании адреналина – при малейшей трудности у людей все валится из рук, они паникуют, а при преобладании норадреналина в организме люди быстро мобилизуют свои возможности и действуют решительно в критической ситуации.

(2) *Норадреналин* (норэпинефрин) (noradrenaline, norepinephrine) может быть нейромедиатором, гормоном и нейромодулятором. Норадреналин - это гормон мозгового вещества надпочечников и нейромедиатор нейронов, находящихся в скоплении в голубоватом пятне и прилежащих участках среднего мозга. Норадреналин иннервирует около 70% коры и лимбической части переднего мозга (forebrain), а также продолговатого мозга (medulla), спинного мозга (spinal cord),

---

<sup>8</sup> В скобках даны другие названия, употребляемые в русской медицинской литературе.



нижней части мозжечка (cerebellum) (Ressler, Nemeroff, 1999). В продолговатом мозге есть такое скопление в вентролатеральном ядре ретикулярной формации.<sup>9</sup> В промежуточном мозге (точнее в гипоталамусе) норадренергические (норадреналинергические) нейроны наряду с допаминергическими нейронами входят в состав гипоталамо-гипофизарной системы. Норадренергические нейроны также содержатся в периферической нервной системе. В отличие от ГАМК норадреналин может давать разные эффекты, используя разные системы реализации через рецепторы. Конечный результат зависит от преобладания в данном отделе мозга той или иной системы проведения импульса и рецепторов и ее функциональной активности. Процесс приобретения новой информации, рабочая память и внимание к накапливаемой в памяти информации модулируются под влиянием норадреналина (Carr, 2008a). Активируется ретикулярная формация ствола мозга, что тонизирует головной мозг, включая кору больших полушарий. Если норадреналина слишком мало, то это уменьшает внимание и ведет к дефициту внимания и гиперактивности. Норадреналин принимает участие в реализации реакций типа “бей или беги”, но в меньшей степени, чем адреналин. Уровень норадреналина в крови повышается при стрессовых состояниях, шоке, травмах, кровопотерях, ожоге, тревоге, страхе, нервном напряжении. Выделяется в синаптическую щель при гневе, ярости, психологической мобилизации и затем поступает в кровь. Норадреналин участвует и в депрессии и других формах психопатологии (Ressler, Nemeroff, 1999). Он снижает депрессию (подавленность, мрачную настроенность, тоску). При нарушении его обмена наблюдается эмоциональное состояние тревоги, перерастающее в страх. Норадреналин считается одним из важнейших нейромедиаторов бодрствования, эмоционального подъема, чувства голода, учащения сердцебиения. Повышенное содержание норадреналина у беременных ведет к увеличенному норадреналину и кортизолу и уменьшенному допамину у рожденных детей, что может привести в дальнейшем к психопатологии ребенка и склонности к депрессии (Carr, 2008a). Подобное увеличение норадреналина и склонность к депрессии находят в детях и юношах, пострадавших от ранней потери или отделения от матери или плохого обращения с ними со стороны родителей (De Bellis, 2002). Ранний опыт ребенка в общении с матерью, такой как прикосновение к коже, массаж - стимулирует нейропептиды, такие как эндогенные опиоиды и холецистокинин (cholecystokinin) и может сгладить стрессовые эффекты чрезмерной активности голубоватого пятна с норадреналином (Meaney, Brake, Gratton, 2002).

(3) *Серотонин* (serotonin) - нейромедиатор, гормон и нейромодулятор - играет важную роль в организме. Наибольшая концентрация серотонина наблюдается в стволе головного мозга, причем самая высокая в эпифизе, где он превращается в мелатонин<sup>10</sup> и в энтерохромаффинных клетках кишечника (Шульговский, 2000).

---

<sup>9</sup> Ретикулярная формация простирается через весь ствол головного мозга от верхних шейных спинальных сегментов до промежуточного мозга. Анатомически она может быть разделена на части, но в функциональном отношении в ретикулярной формации разных отделов мозгового ствола есть много общего, поэтому ее рассматривают как единую структуру.

<sup>10</sup> Эпифиз также является регулятором циркадных ритмов (циклического колебания интенсивности того или иного биологического процесса в течение суток), так как опосредованно связан со зрительной системой. Под влиянием солнечного света в дневное время в эпифизе

Серотонинергические нейроны группируются в стволе мозга: в варлиевом мосту и ядрах шва. От моста идут нисходящие проекции в спинной мозг. Нейроны ядер шва дают также восходящие проекции к мозжечку, лимбической системе, базальным ганглиям и коре. Синтезированный нейроном серотонин закачивается в везикулы. При поступлении в синаптическую щель часть его участвует в передаче импульса, а часть возвращается с помощью обратного захвата. Норадреналин тормозит выброс серотонина в щель. Серотонин расщепляется с помощью моноаминоксидазы. Серотонин и расщепляющая его моноаминоксидаза – наиболее важные факторы в лечении нервных заболеваний. Серотонин наряду с допамином играет важную роль в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза. Серотонин определяет объем информации, циркулирующей в сенсорных путях; участвует в регуляции сосудистого тонуса как сосудосуживающее и поднимающее кровяное давление средство; как гормон играет важную роль в процессах свертывания крови и повышает функциональную активность тромбоцитов и склонность к образованию тромбов; повышает проницаемость сосудов и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления; участвует в процессах аллергии, высвобождая медиаторы аллергии<sup>11</sup> и воспаления; играет важную роль в регуляции моторики и секреции в желудочно-кишечном тракте, усиливая его перистальтику и секреторную активность; оказывает значительное влияние на процессы возбуждения и торможения в системе половых органов; дефицит или ингибирование серотонинергической передачи, то есть снижение уровня серотонина в мозгу, приводит к депрессивным состояниям и тяжелым формам мигрени, ощущению тоски; усиливает синтез белка в организме и активизирует кору надпочечников и выброс в кровь глюкокортикоидных гормонов во время интенсивной физической работы; при дисбактериозе и ряде других заболеваний толстой кишки выработка серотонина кишечником значительно снижается; снижение концентрации серотонина ведет к хронической бессоннице (Шульговский, 2000).

Обмен моноаминов нарушается при депрессии. Для лечения депрессии используют блокаторы обратного захвата моноаминов нейронами и ингибиторы моноаминоксидазы, метаболизирующей катехоламины и серотонин, тем самым снижается инактивирование моноаминов и их уровень в синапсе возрастает.

Серотонин важен для гомеостаза и эмоционального спокойствия. Он уравнивает возбуждение, идущее от норадреналина из голубоватого пятна. Низкий уровень серотонина ассоциируются с агрессией, нарушением сна, импульсивным поведением. Видение снов также связано с уменьшением количества серотонина (уменьшенный уровень серотонина меньше препятствует работе ствола мозга, что ведет к внутреннему ощущению в зрительной коре) (Carr, 2008a). Высокий уровень серотонина увеличивает толерантность и ослабляет память о неприятных вещах в противоположность тому, что происходит при активации норадреналина (норадреналин усиливает). Повторяемое поведение и мысли, часто

---

вырабатывается серотонин, а в ночное время - мелатонин. Оба гормона сцеплены между собой, поскольку серотонин является предшественником мелатонина.

<sup>11</sup> Аллергия - это специфическая повышенная вторичная иммунная реакция на аллерген. В результате аллергической реакции выделяется большое количество биологически активных веществ - медиаторов аллергии, которые повреждают ткани и обуславливают клинические проявления аллергии.

случающиеся при неврозе навязчивых состояний (obsessive compulsive disorder), ведут к поднятию стрессового состояния до такого уровня, когда серотонин вынужден активироваться, чтобы уменьшить беспокойство и страх (при страхе активируется амигдала). Когда серотонин малоактивен, то стрессовая реакция усиливается, как усиливается и формирование неприятных воспоминаний (Carr, 2008a). Паника и пограничное состояние личности также демонстрируют нарушение функционирования серотонина (Maron et al., 2004).



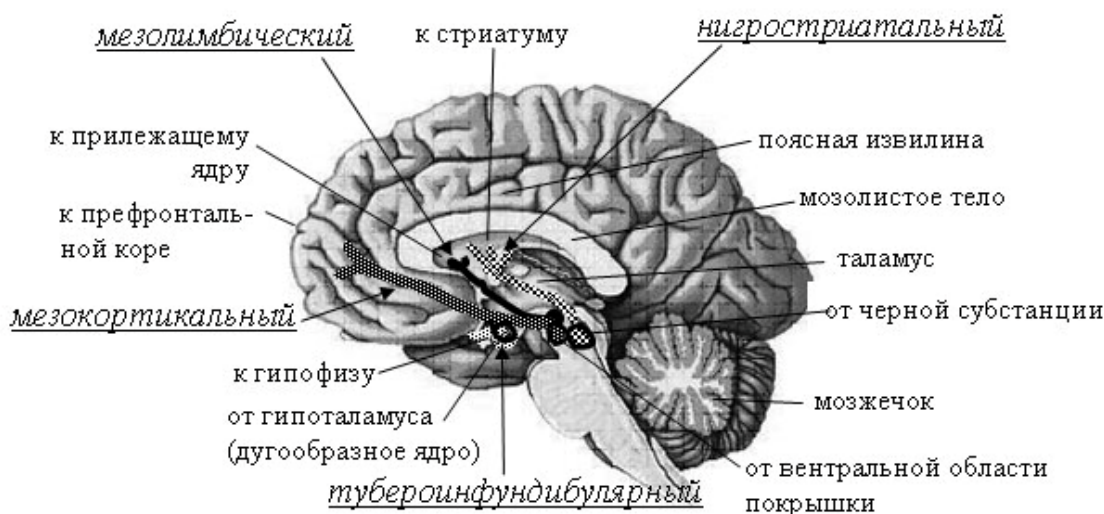
Рис. 15. Серотонинергические пути.

Серотонин вырабатывается в основном нейронами, находящимися в ядрах шва: роstralных – в среднем мозге и каудальных – в продолговатом мозге. Из роstralных ядер шва аксоны восходят к церебральной коре, лимбической зоне, к базальным ганглиям.<sup>24</sup> Аксоны идут также вниз от серотонинергических каудальных ядер шва в стволе мозга, причем некоторые из них заканчиваются в продолговатом мозге или в мозжечке, а другие спускаются в спинной мозг. Серотонин нейронов (1) каудального дорсального ядра шва (caudal dorsal raphe nucleus) воздействует на серотониновые рецепторы в глубоких ядрах мозжечка, коры мозжечка, спинного мозга; а серотонин нейронов (2) роstralного дорсального ядра шва (rostral dorsal raphe nucleus) воздействует на серотониновые рецепторы в таламусе, амигдале, гиппокампе, неокортексе, поясной извилине, полосатом теле (striatum) и прилежащем ядре (nucleus accumbens).

Базальные ганглии (сноска 24). Базальные ганглии (скопление серого вещества в глубине белого вещества полушарий) расположены в основании конечного мозга. К базальным ганглиям относятся следующие структуры: полосатое тело (стриатум), которое состоит из хвостатого ядра и чечевицеобразного ядра (небольшие прослойки белого вещества делят чечевицеобразное ядро на три ядра: скорлупу, медиальную часть и латеральную часть бледного шара) и часто в состав базальных ганглий включают связанные с ними структуры - ограду, черную субстанцию и субталамическое ядро и реже миндалевидное ядро (амигдалу).

(4) *Допамин* (другое название - дофамин) (dopamine) – является нейромедиатором, гормоном и нейромодулятором. Допамин, как гормон, вырабатывается мозговым веществом надпочечников (парные эндокринные железы, расположенные около

верхнего полюса каждой почки), которое регулируется нервной системой.<sup>12</sup> Нейромедиатор допамин присутствует в “центрах удовольствия” лимбической системы головного мозга и в некоторых ядрах ретикулярной формации. Участвует в творческом и нестандартном мышлении, в процессах избирательного внимания, согласованных движениях частей тела, влияет на возбуждение и высшие функции головного мозга (Carr, 2008a). Допамин выделяется при получении удовольствия и имеет наркотические аналоги такие, как например: амфетамин, экстази, эфедрин. Кокаин является ингибитором (тормозом) обратного захвата допамина из синаптической щели и удовольствие продлевается.



**Рис. 16. Допаминаргические (дофаминергические) пути.**

Допаминаргические пути: тубероинфундибулярный, мезокортикальный, нигростриатальный и мезолимбический. Линии указывают на структуры, с которых начинается путь (“от”), и куда он ведет (“к”). На рисунке отмечены несколько допаминаргических ядер, образующих допаминаргические пути. (1) Это - дугообразное ядро, дающее свои отростки в срединное возвышение гипоталамуса и к гипофизу (тубероинфундибулярный путь); (2) допаминергические нейроны черной субстанции, протягивающие свои аксоны в стриатум (хвостатое и чечевицеобразное ядра стриатума) (нигростриатальный путь); (3) нейроны, находящиеся в области вентральной покрышки, дающие проекции к лимбическим структурам (мезолимбический путь) и (4) от вентральной покрышки к префронтальной коре (мезокортикальный путь).

Выделяют четыре основных допаминаргических пути:

1) *мезолимбический путь*;

Подкорковый допаминергический мезолимбический путь ассоциируется с чувствами и желаниями, связанными с приобретением знаний, и связан с гиппокампом, запоминающим опыт приобретения этих знаний. Длительность воспоминаний

<sup>12</sup> Мозговое вещество надпочечников иннервируется преганглионарными симпатическими волокнами. Под действием ацетилхолина, высвобождающегося из этих волокон, в клетки мозгового вещества надпочечников входит кальций. Это приводит к слиянию мембраны пузырьков с клеточной мембраной и выделению их содержимого во внеклеточное пространство (экоцитоз) (Мозговое вещество, сайт).

подкрепляет приятный опыт. Этот путь идет от вентральной области покрышки (ventral tegmental area - вентрально-теgmentальной области) к прилежащему ядру (nucleus accumbens), косвенно включая гиппокамп (hippocampus).

2) *мезокортикальный путь*;

Модулирует высшие когнитивные способности и помогает приписать позитивные и негативные ценности идеям, эмоциям и опыту (Dahaene, Kerszberg, Changeux, 1998). Мезокортикальный путь помогает адаптироваться к стрессу, сдерживая активацию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и ответной реакции эндокринной системы на стресс (Carr, 2008). Этот путь включает вентральную область покрышки (ventral tegmental area) - часть среднего мозга, префронтальную кору и косвенно поясную извилину. Этот путь связан с оценкой конфликта и разрешением конфликта.

3) *нигростриатальный путь*;

Нигростриатальный путь передает допамин от черной субстанции (substantia nigra) к стриатуму (striatum): точнее к хвостатому ядру (caudate nucleus) и скорлупе (putamen) стриатума. Существует мнение, что нигростриатальный путь фиксирует ошибку по поводу предсказанной и неполученной награды, что ведет к изменению тактики (Aron et al., 2004). Принятие решения и исполнение активируют мезокортикальный и нигростриатальный пути вместе с допаминовыми рецепторами передней части поясной извилины, что ведет к когнитивному контролю и волеизъявлению (Carr, 2008a). Другие связывают этот путь с контролем за движениями и с болезнью Паркинсона при ухудшении работы нейронов этого пути (Canadian Institute of Health Research, 2010).

4) *тубероинфундибулярный путь*.

Тубероинфундибулярный путь связан с влиянием на гипоталамус и гипофиз (секреция гормонов, эндокринная система) и с сенсорным восприятием. Он идет от гипоталамуса к гипофизу. Допамин повышает систолическое артериальное давление, увеличивает силу сердечных сокращений. Частота сердечных сокращений увеличивается, но не так сильно, как под влиянием адреналина. Потребность миокарда в кислороде под влиянием допамина повышается, однако в результате коронарного кровотока обеспечивается повышенная доставка кислорода. С нарушением допаминергической системы связывают депрессию, деменцию, патологическую агрессивность, фиксацию патологических влечений.

Наиболее известными патологиями, связанными с допамином, являются шизофрения и болезнь Паркинсона. Шизофрения связана со снижением содержания допамина в мезокортикальном допаминергическом пути (когнитивные нарушения) и с повышением содержания допамина в мезолимбическом пути (бред и галлюцинации). Шизофрения также связана с нарушением метаболизма глутамата (возбудительный нейромедиатор) и с нарушением функционирования ГАМК (тормозной нейромедиатор).

Недостаток допамина, возможно, ведет к болезни Паркинсона, а также недостаток допамина связывают с ощущением бесцельности, летаргией, уходом от социальной жизни, недостатком концентрации внимания, дефицитом мотивационного поведения, несбалансированного эмоционального восприятия. Переизбыток допамина связывают с галлюцинациями, паранойей, неконтролируемой речью и

движениями, возбуждением, повторяемыми действиями и преувеличением значимости чего-либо (Carr, 2008a).

#### Библиография

- Aron, A.R., Shohamy, D., Clark, J., Myers, C., Gluck, M.A., Poldrack, R.A. (2004) "Human Midbrain Sensitivity to Cognitive Feedback and Uncertainty During Classification Learning" in *Journal of Neurophysiology*, 92: 1144-1152.
- Canadian Institute of Health Research, [http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a\\_03/a\\_03\\_cl/a\\_03\\_cl\\_que/a\\_03\\_cl\\_que.html](http://thebrain.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_que/a_03_cl_que.html), взято 13 апреля, 2010.
- Carr, R. (2008a) "Neurotransmitters, Neuromodulators and Hormones: Putting It All Together" in Noah Hass-Cohen and Richard Carr (eds.) *Art Therapy and Clinical Neuroscience*, London and Philadelphia, Jessica Kingsley Publishers: 76-91.
- Dahaene, S., Kerszberg, M., Changeux, J.P. (1998) "A Neuronal Model of a Global Workspace in Effortful Cognitive Tasks", in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95: 14529-14534.
- Daruna, J.H. (2004) *Introduction to Psychoneuroimmunology*, San Diego, CA, Elsevier Academic Press.
- De Bellis, M. (2002) "Developmental Traumatology: A Contributory Mechanism for Alcohol and Substance Use Disorders" in *Psychoneuroendocrinology*, 27: 155-170.
- Gil, Z., Connors, B.W., Amitai, Y. (1997) "Differential Regulation of Neocortical Synapses by Neuromodulators and Activity" in *Neuron*, 19: 679-686.
- Maron, E., Kuikka, J.T., Shlik, J., Vasar, V., Vanninen, E., Tiihonen, J. (2004) "Reduced Brain Serotonin Transporter Binding in Patients with Panic Disorder" in *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 132: 173-181.
- Ressler, K. J., Nemeroff, C.B. (1999) "Role of Norepinephrine in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders" in *Biological Psychiatry*, Vol. 46, No 9: 1219-1233.
- Прозоровский, В.Б. (1998) "Уберечь мозг от перегрузок и старения" в *Наука и жизнь*, № 10: 52-55.
- Прозоровский, В.Б. (2006) "Тормозные аминокислоты" в *Химия и жизнь – XXI век*, №7: 46-50.
- Тимошин, С.С. (2001) "Участие нейропептидов в поддержании тканевого гомеостаза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта", в приложении №14 к *Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, "Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева "Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения", том XI, №4: 38-43 <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=1315>, взято 13 марта 2011.
- Шульговский, В.В. (2000) *Основы нейрофизиологии*, Москва, Аспект Пресс.