ЮРАЙТ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА



Google play

ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА

приложение Юрайт.Библиотека

видео материалы

тесты для самопроверки

urait.ru

4202879 рнет
М-30-10-1-1 ЗИН
1 шт | 1286

ISBN 978-5-534-12867-3

9 785534 128673

В. И. Циркин, С. И. Трухина, А. Н. Трухин | Нейрофизиология: физиология ЦНС 1

ВЫСШЕЕ ОБРАЗОВАНИЕ

В. И. Циркин, С. И. Трухина,
А. Н. Трухин

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

ФИЗИОЛОГИЯ ЦНС

Часть 1

Учебник
2-е издание

УМО ВО РЕКОМЕНДУЕТ

УМО рекомендует

ЮРАЙТ издательство

В. И. Циркин, С. И. Трухина, А. Н. Трухин

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

ФИЗИОЛОГИЯ ЦНС

Часть 1

УЧЕБНИК ДЛЯ ВУЗОВ

2-е издание, исправленное и дополненное

Рекомендовано Учебно-методическим отделом высшего образования в качестве учебника для студентов высших учебных заведений, обучающихся по медицинским направлениям

Рекомендуется Учебно–методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебника для студентов медицинских вузов

Книга доступна на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru, а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»

Москва ▪ Юрайт ▪ 2020

УДК 612(075.8)
ББК 28.073я73
Ц69

Авторы:

Циркин Виктор Иванович — доктор медицинских наук, профессор, отличник народного просвещения, почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, профессор кафедры биологии и методики обучения биологии Института биологии и биотехнологии Вятского государственного университета (г. Киров), старший научный сотрудник Института нейронаук Казанского государственного медицинского университета Минздрава России (г. Казань);

Трухина Светлана Ивановна — кандидат биологических наук, доцент, отличник народного просвещения, почетный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, доцент кафедры биологии и методики обучения биологии Института биологии и биотехнологии Вятского государственного университета;

Трухин Андрей Николаевич — доцент, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и методики обучения биологии Института биологии и биотехнологии Вятского государственного университета.

Рецензенты:

Смирнов В. М. — доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва);

Сашенков С. Л. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета (г. Челябинск).

Циркин, В. И.

Ц69 Нейрофизиология: физиология ЦНС. В 2 ч. Часть 1 : учебник для вузов / В. И. Циркин, С. И. Трухина, А. Н. Трухин. — 2-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2020. — 519 с. — (Высшее образование). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-534-12867-3 (ч. 1)
ISBN 978-5-534-12869-7

В первой части учебника рассматриваются такие базовые вопросы, как функциональная роль ЦНС и принципы управления, функциональная система Анохина, методы исследования ЦНС, морфология и физиология нейронов и нейроглии, общие закономерности функционирования ЦНС, морфология спинного и головного мозга, физиология большого мозга, мозговые оболочки и мозговое кровообращение.

Учебник предназначен для студентов бакалавриата, магистратуры и специалитета психологических, медицинских и биологических специальностей, а также для аспирантов и студентов факультетов физической культуры, спорта, адаптивной физической культуры.

УДК 612(075.8)
ББК 28.073я73

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 978-5-534-12867-3 (ч. 1)
ISBN 978-5-534-12869-7

© Циркин В. И., Трухина С. И., 2001,
© Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020, с изменениями
© ООО «Издательство Юрайт», 2020

Оглавление

Предисловие 7

Тема 1. Общая физиология ЦНС 13
1.1. Процессы управления в живых системах 13
1.2. Теория функциональных систем П. К. Анохина 20

Тема 2. Методы исследования функций ЦНС и функционального состояния мозга 25
2.1. Классические методы 25
2.2. Методы исследования высшей нервной деятельности (ВНД). Электроэнцефалография. Вызванные потенциалы 33
2.3. Другие методы исследования мозга 56

Тема 3. Морфология, физиология и патофизиология нейрона. Взрослый нейрогенез и программированная гибель нейронов 62
3.1. Морфологические особенности нейрона 64
3.2. Классификации нейронов 76
3.3. Физиология нейрона 81
3.4. Физиология нервных волокон 86
3.5. Внутрутробное и постнатальное развитие нейронов и нейронных сетей 93
3.6. Программированная гибель нейронов (аутофагия, апоптоз, некроз и валлеровское перерождение) 106
3.7. Патология нейронов и их отростков 117

Тема 4. Морфология и физиология нейроглии 134
4.1. Астроциты 135
4.2. Олигодендроциты 138
4.3. Эпендимоциты 140
4.4. Микроглия 141
4.5. Мантийные клетки, леммоциты (шванновские клетки) и нейропиль 142
4.6. Некоторые физиологические характеристики глиальных клеток 143
4.7. Патология нейроглии 144

Тема 5. Физиология синаптической передачи 146
5.1. Электрические синапсы (эфапсы) 147
5.2. Строение и механизм функционирования химического синапса 148

5.3. Рецепторы постсинаптической мембраны, их синтез и механизм передачи сигнала на клетку-эффектор 159
5.4. Свойства химических синапсов 163
5.5. Возрастные особенности синапсов 165

Тема 6. Общие закономерности функционирования ЦНС 166
6.1. Основы рефлекторной теории 166
6.2. Торможение в ЦНС 179
6.3. Свойства нервных центров 186
6.4. Принципы координационной деятельности ЦНС 192
6.5. Кодирование информации в нервной системе 200
6.6. Возрастные особенности процессов в ЦНС 201

Тема 7. Общая физиология спинного мозга, ствола и промежуточного мозга 203
7.1. Спинной мозг 203
7.2. Продолговатый мозг 217
7.3. Варолиев мост 224
7.4. Средний мозг 228
7.5. Ретикулярная формация ствола мозга 233
7.6. Таламус как часть промежуточного мозга 236
7.7. Гипоталамус как часть промежуточного мозга (общие сведения) 251
7.8. Нейроны гипоталамуса, имеющие диффузную локализацию 270
7.9. Аркуатное, вентромедиальное и дорсомедиальное ядра медиальной области гипоталамуса 273
7.10. Паравентрикулярное, супрахиазматическое, супраоптическое и преоптическое ядра переднего гипоталамуса 282
7.11. Переднее и заднее перивентрикулярные ядра, медиальное преоптическое ядро, половодиморфное ядро и другие ядра преоптического гипоталамуса 301
7.12. Медиальное и латеральное ядра сосцевидных тел, туберомаммиллярное ядро и заднее гипоталамическое ядро как ядра заднего гипоталамуса, или задняя (маммиллярная) группа ядер 307
7.13. Латеральное гипоталамическое ядро и другие ядра латеральной области гипоталамуса 315
7.14. Ядро одиночного пути (NTS), парабрахиальное ядро (PBN), вентролатеральное мозговое вещество (VLM), ядро ложа терминальной полоски (BNST), ростральная часть бледного ядра шва (rRPa) как структуры мозга, выполняющие роль интерфейса между ядрами гипоталамуса и вегетативной нервной системой 327
7.15. Прилежащее ядро (NAcc) и другие ядра прозрачной перегородки, вентральная область покрышки (VTA), центральное околоводопроводное вещество (PAG) как компоненты системы интерфейса между ядрами гипоталамуса и вегетативной нервной системой 350

7.16. Область пострема (AP), субфорникальный орган (SFO), сосудистый орган терминальной пластинки (OVLT), субкомиссуральный орган (SCO) и срединное возвышение (ME) как сенсорные и секреторные циркумвентрикулярные органы мозга (CVOs) 366

Тема 8. Физиология большого мозга 373
8.1. Базальные ганглии 373
8.2. Кора больших полушарий (общие представления) 379
8.3. Лимбическая система мозга и ее функциональная роль 384
8.4. Морфофункциональные особенности гиппокампа, поясной извилины и миндалевидного комплекса как основных компонентов лимбической системы 386
8.5. Патология лимбической системы 395
8.6. Морфологические и физиологические особенности новой коры большого мозга, или неокортекса 396
8.7. Цитоархитектонические поля коры большого мозга и локализация функций в коре 407
8.8. Филогенетические и онтогенетические аспекты развития новой коры 416
8.9. Морфологические и физиологические особенности белого вещества большого мозга 420

Тема 9. Оболочки, желудочки и кровообращение головного и спинного мозга. Гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры 426
9.1. Мозговые оболочки спинного и головного мозга 426
9.2. Особенности мозгового кровотока 429
9.3. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) 433
9.4. Регуляция мозгового кровообращения 440
9.5. Патология мозга, связанная с нарушением мозгового кровообращения 444
9.6. Желудочки головного мозга 447
9.7. Ликвор и гематоликворный барьер 450

Тема 10. Норадренергическая и дофаминергическая системы мозга 462
10.1. Норадренергическая система 462
10.2. Адренорецепторы 477
10.4. Физиологическая роль НА-нейронов ЦНС 491
10.5. Роль НА-нейронов ствола мозга в формировании патологии мозга 499
10.6. Дофаминергическая система мозга 503
10.7. Основные функции дофаминергических нейронов мозга 509

Предисловие

В профессиональной подготовке врачей, биологов, психологов и специалистов по физической культуре большое место отводится изучению физиологии человека и животных, в том числе физиологии нервной системы. Эта часть физиологии включает такие большие разделы, как общая физиология возбудимых тканей, общая и частная физиология центральной нервной системы, физиология двигательных систем мозга, физиология вегетативной нервной системы, физиология сенсорных систем и физиология высшей нервной деятельности. Все перечисленные разделы представляют собой достаточно сформированные направления в физиологии человека и животных, являясь результатом фундаментальных исследований огромного числа отечественных и зарубежных ученых — морфологов, гистологов, биохимиков, фармакологов и физиологов. В последние годы существенный вклад в понимание физиологических процессов вносит молекулярная физиология, базирующаяся на достижениях генетики, эпигенетики и протеомики, а также нейробиологии. Данный учебник под общим названием «Нейрофизиология» представляет собой попытку объединения существующих морфологических и физиологических знаний, касающихся различных аспектов деятельности нервной системы, в том числе современных представлений о физиологических процессах, лежащих в основе психической деятельности и поведения человека.

Вероятно, одна из основных задач такой книги — дать представление о различных уровнях организации живой материи, высшим достижением которой является появление психического. От мембран до организации нейронных ансамблей и их деятельности — таков широкий аспект рассмотрения вопросов в предлагаемом учебнике, что соответствует образовательным стандартам подготовки психологов, врачей, биологов и специалистов по физической культуре. При этом мы не считали возможным чрезмерно упрощать изложение того или иного материала, т. к. было желание как можно полнее представить современный уровень знаний по различным аспектам физиологии нервной системы.

Особенностью учебника «Нейрофизиология» является попытка изложить большинство вопросов первоначально в общем виде, а затем — с детализацией и, отчасти, даже с обсуждением дискуссионных моментов. Такая манера изложения материала позволяет на-

деяться, что книга будет представлять определенный интерес и для тех, кто впервые знакомится с основами физиологии нервной системы, и для тех, чей профессиональный опыт требует углубленного представления учебного материала.

Первое издание этой книги под названием «Физиологические основы психической деятельности и поведения человека» вышло в свет в 2001 г. При подготовке второго издания, к которому по предложению издательства «Юрайт» мы приступили в 2018 г., расширены многие разделы учебника, в связи с чем издательство предложило назвать учебник «Нейрофизиология», разделив его на пять книг:

1) «Основы нейрофизиологии» — расширенный вариант раздела физиологии возбудимых тканей с детальным изложением современного состояния вопроса об ионных каналах, ионных насосах, ионных обменниках;

2) «Физиология ЦНС» в двух частях, в которой большой раздел составляет анализ современного представления об основных нейротрансмиттерных системах;

3) «Физиология сенсорных систем», в которой помимо сенсорных систем также даны сведения о двигательных системах мозга и о вегетативной (автономной) нервной системе, в том числе с учетом современных представлений о нейротрансмиттерах;

4) «Физиология памяти», в которой представлен современный взгляд на эту проблему и на различные аспекты нарушения памяти у человека, в том числе на механизмы формирования болезни Альцгеймера;

5) «Основы психофизиологии», в которой детально изложено современное состояние таких вопросов, как физиология эмоций, речи, сознания, мышления, воли, цикла «бодрствование — сон», а также нарушения мышления и других высших психических функций человека.

Таким образом, фактически наше первое издание «Физиологические основы психической деятельности и поведения человека» было существенно расширено и представлено не в виде обычного декларативного материала учебника, а виде детальных обзоров российских и зарубежных авторов, которые дают срез нейрофизиологии начала третьего десятилетия XXI в.

Книга «Нейрофизиология: физиология ЦНС» представлена в двух частях.

Тема «Общая физиология ЦНС» отражает базовые вопросы общей физиологии центральной нервной системы (ЦНС), среди которых такие, как функции ЦНС, принципы управления в организме, представление о функциональной системе П. К. Анохина, которое наряду с рефлекторной теорией является ключевым для понимания реализации когнитивных процессов.

В теме «Методы исследования» дается обзор классических и новых методов исследования, в том числе детально рассматривается метод регистрации электроэнцефалограммы, история открытия, ритмы ЭЭГ, функциональная роль, их интерпретация, рассматривается метод вызванных потенциалов. Даются сведения о современных методах исследования, позволяющих прижизненно оценивать морфологию мозга и функциональную связность различных регионов между собой, что отражает работу нейронных сетей. Среди них — ЯМР-томография, ПЭТ-сканирование, магнитно-резонансная томография (МРТ). Эти методы, как известно, в последние годы заняли ведущие позиции в прижизненном исследовании мозга.

В теме «Морфология и физиология нейронов» сообщается о видах нейронов, их морфологии и свойствах, о механизмах проведения возбуждения по мякотным и безмякотным нервным волокнам. Новым являются сведения о процессах нейрогенеза, апоптоза, некроза, аутофагии нейронов, о влиянии гипогликемии, острой и хронической гипоксии на функциональное состояние нейронов, о механизмах прекондиционирования и посткондиционирования, о влиянии внутриутробной гипоксии плода на развитие нейронов и на когнитивные процессы на различных этапах онтогенеза, приводятся сведения о патогенезе эпилептических состояний и других видах патологии нейронов. Сведения о морфологии и физиологии нейроглии дополнены данными о нейроСПИДе и глиомах мозга.

Тема «Физиология синаптической передачи» в данном издании практически не изменена по сравнению с первым изданием (Циркин В. И., Трухина С. И., 2001) — в ней сообщаются многие важные данные, которые необходимы для понимания сведений об отдельных трансмиттерных системах.

В теме «Общие закономерности функционирования мозга» детально рассматривается рефлекторная теория, основоположниками которой являются российские физиологи — И. М. Сеченов, И. П. Павлов, В. М. Бехтерев, А. А. Ухтомский; изложены классические положения физиологии ЦНС, в том числе о процессах торможения в ЦНС, о свойствах нервных центров, о принципах координационной деятельности ЦНС. Новым являются сведения о возрастных особенностях физиологии ЦНС. Несмотря на традиционность изложения этого важного и сложного для студентов раздела, его особенность состоит в более детальном изложении, чем в обычных учебниках физиологии, т. к. формат учебника позволяет это сделать.

В теме «Общая физиология спинного мозга, ствола и промежуточного мозга» детально описаны функции основных ядер таламуса, гипоталамуса и структур ствола мозга, которые играют роль интерфейса между гипоталамусом и вегетативной нервной системой (ядро одиночного тракта, парабрахиальное ядро, вентролатеральное мозговое вещество, прилежащее ядро и другие ядра про-

зрачной перегородки, вентральная область покрышки, центральное околоводопроводное вещество) и рассматривается роль сенсорных и секреторных циркумвентрикулярных органов мозга (область пострема, субфорникальный орган, сосудистый орган терминальной пластинки, субкомиссуральный орган и срединное возвышение).

Тема «Физиология большого мозга» (базальные ядра, обонятельный мозг, кора больших полушарий) дополнена важными разделами о процессах формирования шестислойной структуры коры больших полушарий, о «взрослом» нейрогенезе, т. е. о постоянной замене погибших нейронов новыми нейронами, и об онтогенетических аспектах развития коры больших полушарий.

В главу «Оболочки, желудочки и кровообращение головного и спинного мозга. Гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры» внесены современные представления о механизмах формирования гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров.

В конце первой части учебника излагаются сведения о двух важнейших трансмиттерных системах мозга: адренергической и дофаминергической, а вся вторая часть книги — это сведения в отношении таких трансмиттерных систем, как холинергическая, глутаматергическая, серотонинергическая, ГАМК-ергическая, гистаминергическая, глицинергическая, пуринергическая, липидергическая, газоергическая и пептидергическая. В частности, в главу «Липидергическая система» включены сведения о физиологической роли таких ее компонентов, как полиненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, сфинголипиды, гликолипиды, простагландины ПГЕ, $ПГФ_{2альфа}$, лейкотриены, простациклины, тромбоксаны, липоксины, резольвины, протектины, марезины, эндоканнабиноиды и их конгерены. В теме «Газомедиаторы» приводятся сведения о физиологической роли оксида азота (NO), сероводорода (H_2S) и монооксида углерода (CO), а также краткие сведения о других газах, которые в последнее время рассматриваются в качестве кандидатов на роль газомедиаторов. В теме «Нейропептиды и их физиологическая роль» приводятся сведения о физиологической роли опиоидов, окситоцина, вазопрессина, орексина, ангиотензина, кисспептина и многих других нейропептидов. В целом мы полагаем, что сведения о нейротрансмиттерах — это одна из первых попыток детального изложения представлений о медиаторах в виде учебного материала, знание о которых имеет непосредственное отношение к пониманию работы мозга в условиях нормы и патологии. Этот материал содержит много конкретных сведений о рецепторах, о процессах траффинга рецепторов нейромедиаторов, их эндоцитозе, экзоцитозе, о позиционировании рецепторов в постсинаптической плотности и за ее пределами, приводятся сведения для каждого нейромедиатора относительно агонистов, антагонистов положительных и отрицательных (негативных) аллостерических модуляторах их рецепторов. Детально освещается вопрос о функциональной роли каждой трансмиттерной системы и ее причастности к формированию психических расстройств и других видов патологии.

Материалы двух частей учебника «Нейрофизиология: физиология ЦНС» предназначены студентам бакалавриата, магистратуры и специалитета, аспирантам психологических, медицинских и биологических специальностей, аспирантам и студентам факультетов физической культуры, спорта, адаптивной физической культуры. Мы не исключаем, что материал учебника может представить интерес для врачей различных специальностей, в том числе для акушеров-гинекологов, психиатров, невропатологов, фармакологов и для научных работников — специалистов в области физиологии, биохимии, фармакологии, биомедицины.

В результате освоения материала двух частей учебника «Нейрофизиология: физиология ЦНС» студенты психологических, медицинских, биологических и педагогических специальностей должны:

знать

- основные закономерности протекания информационных процессов в биологических системах на клеточном и молекулярном уровнях;
- физиологию нейронов, нейроглии, общую и частную синаптологию;
- общую и частную физиологию центральной нервной системы;
- закономерности функционирования ЦНС;
- понимание роли отдельных отделов мозга в регуляции функций организма;
- принципы и механизмы работы мозга;
- общие сведения об онтогенезе мозга и его изменчивости;
- пренатальный период в развитии мозга;
- прижизненный нейрогенез и пластичность мозга;
- физиологию нейротрансмиттеров;

уметь

- оценивать явления и процессы с позиций общебиологических закономерностей;
- правильно интерпретировать принципы и механизмы работы мозга;
- пользоваться основными понятиями физиологии ЦНС и трансмиттерных систем в профессиональной деятельности;
- объяснять правила использования и использовать отдельные методы диагностики функциональных состояний мозга;
- грамотно ставить и решать исследовательские и практические задачи;
- ориентироваться в современных научных концепциях физиологии, самостоятельно анализировать их методологические и теоретические основы;

владеть

- основными приемами диагностики, определения свойств нервной системы, методами изучения физиологии ЦНС;
- навыками диагностики функциональных состояний на основе анализа частотно-амплитудных характеристик ЭЭГ, навыками анализа системной деятельности мозга по характеристикам ЭЭГ, навыками объяснения полученных результатов для описания функциональных состояний мозга;
- навыками использования в профессиональной деятельности базовых знаний в области физиологии центральной нервной системы и трансмиттерных систем;
- навыками самостоятельной организации физиологических исследований;
- современными методами сбора и обработки информации.

Авторы будут благодарны читателям за все критические замечания и пожелания.

Профессор, д.м.н. В. И. Циркин,
доцент, к.б.н. С. И. Трухина,
доцент, к.б.н. А. Н. Трухин

Тема 1
ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЦНС

Нервная система — это совокупность нейронов и их отростков, а также нейроглиальных клеток, или нейроглиоцитов, которые сгруппированы в виде спинного и головного мозга, а также в виде спинномозговых и вегетативных ганглиев и нервов, идущих от мозга ко всем внутренним органам и скелетным мышцам. Условно принято выделять в нервной системе центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему (ПНС).

Основная функция нервной системы связана с обработкой информации, на основе которой происходит восприятие внешней среды, взаимодействие с ней, управление двигательной активностью, а также (совместно с эндокринной системой) работой всех внутренних органов. У высших животных и человека нервная система обеспечивает высшую нервную деятельность и ее важнейший компонент, характерный, преимущественно, для человека, — психическую деятельность.

В связи с тем, что ЦНС выполняет несколько относительно независимых функций, условно в ней выделяют ряд систем, в том числе сенсорные системы, двигательные системы, вегетативную нервную систему (ВНС с тремя ее отделами — симпатическим, парасимпатическим и метасимпатическим), а также систему, которая обеспечивает реализацию высшей нервной деятельности. В отношении человека эту систему можно назвать интеллектуальной, т. к. с ее участием человек обладает всеми теми чертами, которые отличают его от любого другого представителя живого мира, т. е. интеллектом и всеми его составляющими (речь, мышление, сознание и пр.). В данном учебнике представлен материал, характеризующий свойства и функции всех основных компонентов ЦНС (нейрона и его отростков, синапсов, нейроглии), а также свойства и функции объединений нейронов, в том числе рефлекторной дуги. Однако изложение этих вопросов, вероятно, будет правильно начать с краткого введения в такую проблему, как процессы управления в живых системах, т. к. именно эти процессы составляют сущность деятельности ЦНС как макрообъединения 10^{11} нейронов.

1.1. Процессы управления в живых системах

Управление — это один из важнейших процессов в живом организме. Управление представляет собой совокупность действий,

производимых над органом или системой (над органами или системами), которые направлены на достижение определенной цели или положительного для организма результата. Нередко в литературе происходит отождествление таких понятий, как «управление» и «регуляция», хотя при этом допускается неточность, т. к. регуляция является одним из частных случаев управления. Общепризнанно, что управление в живых системах может осуществляться за счет регуляции, инициации, координации.

Регуляция — это управление деятельностью органа (системы), который работает в автономном режиме, т. е. обладает свойством автоматии. Например, сердце обладает свойством автоматии, поэтому управление деятельностью сердца может происходить путем усиления или торможения этой деятельности. Как видно из этого примера, регуляция может проявляться в двух вариантах:

1) уменьшение (синонимы: ослабление, торможение, ингибирование, угнетение) деятельности органа;

2) увеличение (синонимы: усиление, активация, стимуляция) деятельности органа.

Инициация — это процесс управления, при котором происходит запуск деятельности органа, не обладающего свойством автоматии. Например, инициируется деятельность скелетных мышц, в результате которой совершаются перемещения тела в пространстве, перемещение отдельных частей тела, формируется рабочая поза.

Координация — это вид управления, при котором согласуется деятельность нескольких органов или систем одновременно, и такое управление также направлено на получение положительного (полезного для организма) результата. Функциональные системы (в понимании П. К. Анохина) — это наиболее яркий пример координации. Так, благодаря координации деятельности сердца, сосудов и других органов и систем организма артериальное давление в начале большого круга кровообращения поддерживается в условиях покоя на постоянном уровне, в том числе систолическое давление — в пределах 110—120 мм рт. ст., а диастолическое — в пределах 70—80 мм рт. ст.

Средства управления (регуляции). В организме существует ряд структур, которые участвуют в процессах управления, в том числе:

1) клетки, продуцирующие биологически активные вещества и гормоны, часть которых входит в состав эндокринных желез;

2) центральная нервная система;

3) структуры, находящиеся в органах и системах, деятельность которых подвергается управлению, например периферические рефлекторные дуги, гладкие мышцы, ионные каналы.

Виды управления (регуляции) деятельностью органов. Управление осуществляется с участием трех основных механизмов: местных, гуморальных и нервных.

Местные механизмы управления (регуляции) осуществляются в трех вариантах.

Первый вариант реализуется за счет наличия местных рефлекторных дуг (прообраз ЦНС). Так, например, в пищеварительном тракте имеются мейсснерово и ауэрбахово сплетения, а в сердце — внутрисердечные рефлекторные дуги. В составе этих дуг имеется весь набор нейронов, характерных для классической рефлекторной дуги (афферентные, вставочные и эфферентные), в связи с этим совокупность внутриорганных рефлекторных дуг А. Д. Ноздрачев предложил выделить в метасимпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС).

Второй вариант осуществляется с участием гуморальных факторов (метаболитов), образующихся непосредственно в самом органе, деятельность которого подвергается управлению. Например, при интенсивной работе скелетных мышц в них могут накапливаться метаболиты, которые меняют чувствительность гладких мышц сосудов к норадреналину — медиатору симпатических волокон. Если в условиях покоя взаимодействие норадреналина с альфа-адренорецепторами (АР) гладких мышц сосуда вызывает его сужение, то при мышечной работе это действие норадреналина уже не проявляется, т. к. метаболиты (молочная кислота, аденозиндифосфат, ионы K^+) «маскируют» альфа-АР. Более того, именно под влиянием накопившихся продуктов обмена гладкие мышцы сосудов расслабляются, что приводит к увеличению диаметра сосудов работающих мышц и это обеспечивает рабочую гиперемию мышцы, т. е. повышение ее кровоснабжения, что повышает возможность образования энергии в работающих мышцах.

Третий вариант реализуется за счет использования физических, физико-химических, биохимических и физиологических свойств объекта регулирования. Например, в скелетных мышцах имеется система регуляторных белков (тропонин и тропомиозин), которая позволяет регулировать состояние актина и миозина (сокращение — расслабление).

Гуморальные механизмы управления (регуляции) проявляются в том, что в этом процессе участвуют различные гормоны и биологически активные вещества (БАВ), которые продуцируются вдали от управляемого органа. Выделяясь в общий кровоток, гуморальные факторы достигают всех органов, но оказывают свое влияние на деятельность только тех из них, которые имеют специфические клеточные рецепторы для их восприятия. Чем выше экспрессия таких рецепторов в органе и чем выше концентрация гуморального фактора в крови, тем выше вероятность и выраженность проявления управляющего воздействия, т. е. гуморального фактора. Скорость реализации гуморальных механизмов управления ниже, чем при

реализации нервных механизмов регуляции, которые в эволюции появились гораздо позже гуморальных.

Нервные механизмы управления (регуляции) — это наиболее совершенная форма управления деятельностью органов и систем, которая реализуется с участием предназначенной для этих целей структуры — ЦНС. Основу ЦНС составляют нейроны, которые посылают к управляемым органам нервные импульсы, или потенциалы действия (ПД). Этот процесс осуществляется быстро и строго по адресу, что позволило нервным механизмам управления (регуляции) занять главенствующее место среди всех способов управления.

В процессе эволюции нервной системы возникли способы досрочного, упреждающего управления, что еще в большей степени расширило границы адаптации организма к внешней среде. Кроме того, в процессе эволюции происходила и дифференцировка (специализация) нейронных объединений в процессах управления, т. е. нейроны, которые управляют деятельностью внутренних органов, составляют вегетативную нервную систему (ВНС). Нейроны, предназначенные для управления деятельностью скелетных мышц, а также для обработки сенсорной информации (т. е. от органов чувств), получили название соматической нервной системы. В этой системе можно отдельно выделить двигательные системы, предназначенные для управления скелетными мышцами, и сенсорные, благодаря которым организм получает необходимую информацию для процессов управления. Часть нейронов ЦНС предназначены для решения собственно управленческих задач; они координируют деятельность всех нейронных образований ЦНС.

В целом управление деятельностью внутренних органов и скелетными мышцами осуществляется по принципам, которые наиболее полно были сформулированы в рамках кибернетики. В свою очередь, эти принципы управления отражают характер рефлекторной деятельности ЦНС. Именно рефлекс как функциональная единица ЦНС составляет физиологическую сущность управления деятельностью внутренних органов и скелетных мышц. Важно подчеркнуть, что именно физиологические наблюдения послужили основной для постулирования основных понятий кибернетики, а нашего выдающегося физиолога П. К. Анохина наряду с американским математиком Норбертом Винером называют создателем кибернетики — науки об общих принципах управления в машинах, живых системах и обществе. Как известно, биологическая (и как ее варианты — физиологическая и медицинская) кибернетика изучает процессы управления в организме. Рассмотрим основные понятия и принципы управления, сформулированные в кибернетике.

Кибернетическая система — это система (рис. 1.1), в которой имеется как минимум три компонента:

1) управляющее устройство (УУ);
2) объект управления (ОУ);

3) канал прямой связи (КПС), по которому к объекту управления идет управляющее воздействие (У).

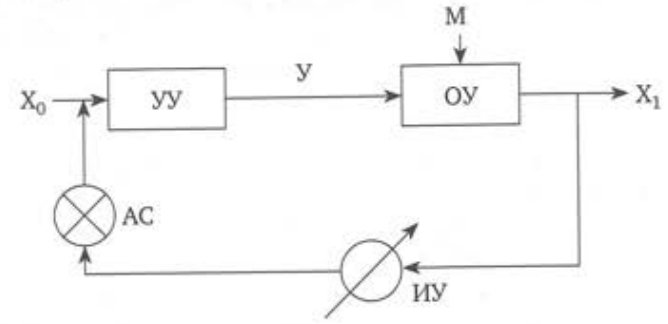


Рис. 1.1. **Принцип управления по рассогласованию (по ошибке):**
X_0 — уставка; X_1 — регулируемый параметр; УУ — управляющее устройство; ОУ — объект управления; У — управляющее воздействие; ИУ — измерительное устройство; АС — аппарат сравнения; М — возмущающее воздействие

Результатом деятельности объекта управления является определенный параметр (X_1) или группа параметров (X_1, Y_1, Z_1 и т. д.). Сущность процесса управления сводится к получению результата действия — необходимой величины параметра. Помимо такой самой простой системы в кибернетике рассматривают и более сложные системы, имеющие в своем составе другие компоненты, например канал обратной связи, измерительное устройство (ИУ), предназначенное для оценки результата действия или для измерения возмущающего воздействия (М).

В кибернетике выделяют три основных принципа управления:

1) управление по рассогласованию или по ошибке;
2) управление по возмущению;
3) управление по прогнозированию.

В организме имеет место реализация всех трех принципов, а также их комбинаций. Одна из задач физиологии состоит в том, чтобы выделить все компоненты системы управления и оценить принцип управления в изучаемой системе.

Принцип управления по рассогласованию или по ошибке заключается в следующем (рис. 1.1). В системе имеются такие компоненты, как управляющее устройство (УУ); объект управления (ОУ), деятельность которого может нарушаться под влиянием возмущающего воздействия (М); канал прямой связи (КПС), по которому к объекту управления направляется управляющее воздействие (У). Результатом действия объекта управления является параметр X_1. Система также имеет канал обратной связи (КОС), который содержит измерительное устройство (ИУ), позволяющее оценить величину X_1 и передать информацию об этой величине в управляющее

устройство (УУ). При этом канал обратной связи имеет также аппарат сравнения (АС), в котором происходит сравнение величины X_1 с величиной X_0, которую называют уставкой, или эталоном. Уставка задается вышерасположенной системой, т. е. системой, которая выше по рангу, по иерархии, чем данная система.

Задача управления в системах, работающих по принципу рассогласования, заключается в том, чтобы регулируемая величина X_1 была как можно ближе к величине уставки, т. е. к X_0. Поэтому в системе постоянно происходит сравнение результата деятельности объекта управления (X_1) и эталона (X_0). Если имеет место ошибка (ε-эпсилон), т. е. разность между X_0 и X_1 существенна, то в управляющем устройстве (УУ) вырабатывается такая система команд, которая, доходя до объекта управления (ОУ), меняет его деятельность таким образом, чтобы регулируемый параметр (X_1) приблизился к уставке (X_0), т. е. $X_1 \rightarrow X_0$. В организме человека и животных по такому принципу функционируют многие безусловные вегетативные рефлексы, поддерживающие гомеостатические параметры, например, величину среднего артериального давления, или уровень pO_2 в крови. При этом можно выделить каналы прямой и обратной связи, измерительные устройства, а также объекты управления и управляющие устройства. В целом системы, работающие по принципу рассогласования, называют системами стабилизации.

Принцип управления по возмущению (рис. 1.2) состоит в том, что управление осуществляется не на основе информации о величине ошибки в деятельности объекта управления, а на основе информации о величине возмущения (М), которое воздействует на объект управления. В такой системе канал обратной связи заменен на устройство, замеряющее величину возмущения. Иначе говоря, система имеет измерительное устройство (ИУ), позволяющее оценить величину возмущения. Информация о ней посылается в управляющее устройство (УУ), которое вырабатывает систему команд (управляющее воздействие), в результате чего меняется деятельность объекта управления (ОУ) таким образом, что регулируемый параметр (X_1) остается на постоянном уровне (близком к уставке, т. е. к X_0), несмотря на действие возмущения.

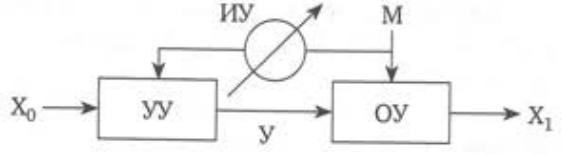


Рис. 1.2. **Принцип управления по возмущению**
Примечание. Обозначения соответствуют подписи к рис. 1.1.

В организме имеется множество безусловных рефлексов, которые функционируют по описанному принципу. Например, человек

выходит на улицу, и если имеет место низкая температура воздуха, то информация о ней с помощью терморецепторов кожи посылается в ЦНС. На основании этого в структурах ЦНС (в гипоталамусе) заблаговременно вырабатывается комплекс команд, повышающих продукцию тепла и уменьшающих ее отдачу в организме, что препятствует снижению температуры тела.

Принцип управления по прогнозированию (рис. 1.3) состоит в том, что управление в системе осуществляется за счет получения информации о том, что в ближайшее время возмущение будет действовать на объект управления (ОУ), и это может привести к отклонению регулируемого параметра (X_1) от уставки (X_0). Поэтому в системах, функционирующих по принципу прогнозирования, имеется канал связи, который содержит измерительное устройство (ИУ), улавливающее сообщение в виде условного сигнала (УС) о возможном появлении в ближайшее время возмущения (М). Эта информация направляется в управляющее устройство, которое с целью сохранения регулируемого параметра (X_1) на заданном уровне (X_0) досрочно меняет деятельность объекта управления (ОУ).



Рис. 1.3. **Принцип управления по прогнозированию**
Примечание. Обозначения соответствуют подписи к рис. 1.1.

В организме человека и животных имеется огромное число условных рефлексов, которые работают по такому принципу. Именно с их участием осуществляется досрочная регуляция деятельности различных внутренних органов и систем, благодаря чему организм затрачивает значительно меньше энергии на удержание многих гомеостатических параметров, чем при использовании безусловных рефлексов, работающих на принципах управления по рассогласованию или по возмущению.

В целом в организме многие системы, участвующие в регуляции деятельности внутренних органов и скелетных мышц, используют все три принципа управления (последовательно или одновременно) — см. рис. 1.4. Иначе говоря, такие системы имеют все компоненты, необходимые для управления (канал обратной связи для оценки результатов деятельности объекта управления, измерительное устройство, аппарат сравнения, каналы для оценки величины возмущения и сигнала о предстоящем возмущении). В каждом конкретном случае система отбирает наиболее оптимальные способы управления.



Рис. 1.4. **Комбинированный принцип управления (по ошибке, по возмущению, по прогнозированию)**
Примечание. Обозначения соответствуют подписи к рис. 1.1.

Задача физиологов, изучающих процессы управления в организме, состоит в том, чтобы реально идентифицировать все компоненты системы управления и понять принципы, по которым осуществляется управление конкретным органом в конкретной ситуации. Таким образом, применение теоретических представлений, разработанных кибернетикой, оптимизирует анализ физиологических механизмов, стандартизует процедуру исследования, т. е. является своеобразным алгоритмом.

1.2. Теория функциональных систем П. К. Анохина

Еще в 1930-е гг. ученик И. П. Павлова — Петр Кузьмич Анохин, в последующем академик АН СССР — поставил вопрос: каким образом организм как совокупность отдельных органов и систем выполняет свои задачи, каким образом он достигает положительных результатов. С позиций классической физиологии того времени, в том числе учения о рефлексах (безусловных и условных) нельзя было дать ответ на этот вопрос, и, предвосхищая развитие кибернетики, П. К. Анохин предложил свою концепцию для объяснения проблем управления в живых системах. Она получила название теории функциональных систем (ФС). В последующие годы теория была развита и в настоящее время, по мнению ряда физиологов, является ведущей теорией, объясняющей принципы нервной регуляции деятельности внутренних органов и систем, деятельности скелетных мышц. Более того, именно в этой теории сделана блестящая попытка объяснить целенаправленность всей многогранной деятельности человека.

Теория функциональных систем предполагает, что в организме имеется управляющее устройство (по терминологии П. К. Анохина — «центральная архитектура»), которое управляет многими органами или системами, входящими в данную функциональную систему и работающими ради получения определенного конкретного результата действия, а точнее — положительного приспособительного результата. Иначе говоря, функциональные системы создаются ради получения положительного результата. Отсюда, по П. К. Анохину, результат действия — это системообразующий фактор, т. е. именно результат организует систему.

С точки зрения теории функциональных систем можно говорить о четырех вариантах результатов:

1) показатели внутренней среды организма, которые определяют нормальный метаболизм тканей (например, pH, pCO_2, pO_2 и т. п.);

2) результаты поведенческой деятельности, удовлетворяющие основные биологические потребности организма, в том числе потребность в пище, воде, продолжении рода;

3) результаты стадной деятельности животных, удовлетворяющие потребности данного сообщества;

4) результаты социальной деятельности человека, удовлетворяющие его социальные потребности.

По мнению П. К. Анохина, любая ФС состоит из пяти основных компонентов (он называет общее представление о структуре ФС как «операционная архитектоника ФС»):

1) полезный приспособительный результат (ведущее звено ФС);

2) рецептор результата (в рамках кибернетики — это измерительное устройство);

3) обратная афферентация, т. е. информация, идущая от рецептора в центр (в кибернетике — это канал обратной связи);

4) центральная архитектура (нервные центры, а в кибернетике — это управляющее устройство);

5) исполнительные компоненты (в кибернетике — это объект управления).

Таким образом, данное представление очень близко к понятиям кибернетики. В этом, кстати, и проявилось предвосхищение идей кибернетики. Но имеются и отличия. Главное из них состоит в том, что по П. К. Анохину, ФС — это динамическое образование: если результат получен, то система может быть ликвидирована. Второе отличие теории П. К. Анохина заключается в том, что им была подробно рассмотрена возможная структура и характер функционирования управляющего устройства, или, по П. К. Анохину, центральной архитектуры. По его мнению, центральная архитектура включает в себя ряд логических блоков, решающих вполне опреде-

ленную задачу, и в итоге вся ФС получает искомый полезный результат.

Что же включает в себя центральная архитектура? По П. К. Анохину, это пять последовательных блоков (рис. 1.5). Среди них:

1. **Блок афферентного синтеза**, который на основе имеющегося опыта (памяти) и с учетом текущих потребностей (мотиваций) «просеивает» всю поступающую в мозг информацию и отбирает из нее наиболее нужную для организма в данный момент времени.
2. **Блок принятия решения** — в этом блоке на основе поступившей (отобранной) информации, на основе жизненного опыта (памяти) и с учетом имеющихся потребностей принимается решение о выполнении конкретного действия ради получения определенного полезного результата. Копия этого решения передается в блок акцептора результата действия, а основная информация о принятом решении поступает в блок эфферентного синтеза.
3. **Блок эфферентного синтеза** содержит набор стандартных программ, отработанных на основе видового и индивидуального опыта, для получения положительного результата. Задача блока заключается в выборе наиболее адекватной, наиболее оптимальной для данного времени программы действия с целью получения положительного результата, т. е. для достижения поставленной цели.
4. **Блок акцептора результата действия** хранит копию принятого решения. В нем же происходит сравнение информации о конкретном, реальном результате действия с информацией о планируемом результате. Информация в этот блок поступает от блока принятия решения и от блока оценки результата действия. Если имеется достаточное соответствие между планируемым результатом и достигнутым, то это дает основание для прекращения деятельности данной функциональной системы, т. е. для ее ликвидации.
5. **Блок оценки результатов действия** с участием различных сенсорных систем получает информацию о достигнутом результате деятельности системы на определенном отрезке времени и по каналу обратной связи доставляет ее в блок акцептора результата действия, а также в блок афферентного синтеза. Эта информация в рамках теории ФС получила название «обратной афферентации».

Согласно представлениям П. К. Анохина, часть функциональных систем, деятельность которых направлена на поддержание гомеостатических параметров организма, функционирует постоянно в течение всей жизни. Часть функциональных систем создается для выполнения сиюминутных задач, т. е. на короткое время, часть систем создается для выполнения задач, требующих годы, и т. д. Вопрос о причинах формирования и разрушения функциональных систем представлял для П. К. Анохина предмет особого внимания. Это нашло отражение в таком понятии, как «системогенез».

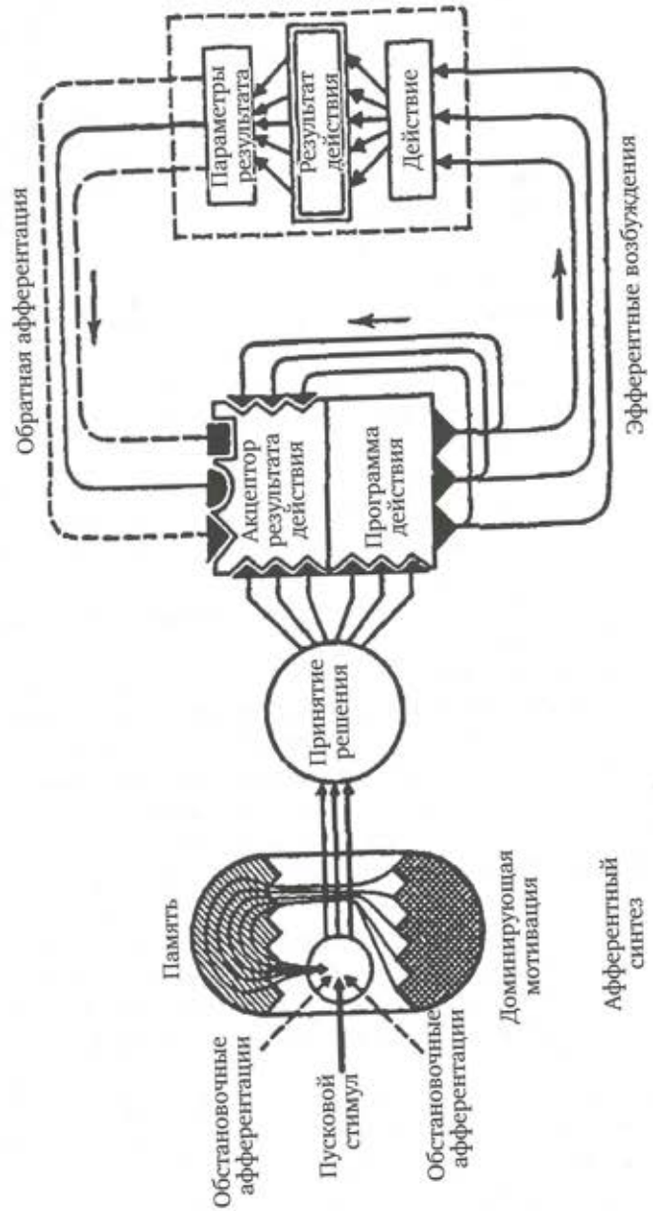


Рис. 1.5. **Схема функциональной системы по П. К. Анохину**

Системогенез — это процесс образования новой функциональной системы. Согласно П. К. Анохину, функциональные системы возникают в зависимости от необходимости выполнения какой-то определенной задачи. Поэтому говорят о результате как о системообразующем факторе. Под системогенезом понимается исторический аспект появления целого ряда функциональных систем организма, т. е. в онтогенетическом аспекте.

П. К. Анохин выделил два основных периода системогенеза: антенатальный (внутриутробный) и постнатальный (после рождения). Он полагал, что в антенатальном периоде созревают и оформляются (с физиологической точки зрения) те системы, которые необходимы для развития плода, без которых невозможна жизнь плода, его существование сразу же после рождения. Так, в период внутриутробного развития у плода развиваются системы, участвующие в поддержании постоянства газового состава и в регуляции мышечного тонуса. Как известно, у плодов сравнительно рано развивается вестибулярный аппарат, в связи с чем относительно рано формируются вестибулоспинальные пути, управляющие тонусом мышц. В результате этого формируется наиболее оптимальный вариант расположения плода в полости матки (повышенный тонус сгибателей, головное предлежание). Для родового акта также сформированы системы, способствующие рациональному продвижению плода по родовым путям. К моменту рождения у плода должны созреть органы дыхания и в целом вся функциональная система, участвующая в поддержании постоянства газового состава среды. Вот почему при физиологическом развитии плода сразу же после срочных родов новорожденный самостоятельно совершает первый вдох, после чего начинается ритмичное дыхание, обеспечивающее оптимальное развитие ребенка на постнатальных этапах онтогенеза.

Кроме того, внутриутробно созревают функциональные системы, обеспечивающие в постнатальном периоде лактотрофное питание и другие важные функции организма. На последующих этапах постнатального онтогенеза происходит становление («дозревание») других функциональных систем. В этом представлении отражено еще одно важное положение, разработанное П. К. Анохиным — принцип системной гетерохронии, т. е. разное по времени созревание функциональных систем.

В настоящее время теория функциональных систем П. К. Анохина продолжает разрабатываться его соратниками и учениками под руководством академика РАН К. В. Судакова. Современное состояние теории функциональных систем подробно изложено в книге «Нормальная физиология. Курс физиологии функциональных систем» (М., 2006, 2015), написанной под редакцией К. В. Судакова. Вместе с тем до настоящего времени остается потребность в дальнейшей разработке этой теории.

Тема 2
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИЙ ЦНС И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОЗГА

Функции центральной нервной системы изучают с использованием классических для общей физиологии методов и специальных методов.

2.1. Классические методы

Метод раздражения. К числу экспериментальных методов классической физиологии относится метод раздражения, который заключается в том, что на определенные структуры ЦНС наносят раздражение электрическим током или химическими веществами. Электрическая стимуляция мозга осуществляется через введенные в мозг электроды в «острых» опытах на животных или во время хирургических операций на мозге у человека. Кроме того, возможна стимуляция и в условиях длительного наблюдения с помощью предварительно вживленных оперативным путем электродов. При хронически вживленных электродах можно изучать особый феномен электрической самостимуляции, когда животное с помощью какого-нибудь действия (нажатия на рычаг) замыкает электрическую цепь и таким образом регулирует силу раздражения собственного мозга. У человека электрическая стимуляция мозга применяется для изучения связи между психическими процессами и функциями отделов мозга. Так, например, можно изучать физиологические основы речи, памяти, эмоций.

Метод раздражения различных участков ЦНС электрическим током обычно выполняется с использованием стереотаксической техники, которая предусматривает введение электродов в мозг человека или животного в строго определенные его участки и на определенную глубину через отверстия, просверленные в черепе.

В лабораторных и клинических условиях используется метод микрополяризации, т. е. пропускание слабого постоянного тока через отдельные участки коры головного мозга, когда электроды прикладываются к поверхности черепа в области стимуляции. Локальная микрополяризация не разрушает ткань мозга, а лишь оказывает

влияние на сдвиги мембранного потенциала коры в стимулируемом участке, поэтому она может быть использована в психофизиологических исследованиях. Клиническим вариантом этого метода является электронаркоз, применяемый, например, в акушерстве для лечения слабости родовой деятельности и преэклампсии. В последние годы в клинике с диагностической и/или лечебной целями используют различные варианты неинвазивной транскраниальной электростимуляции мозга, в том числе для модуляции настроения, для снятия хронической боли, для лечения депрессий и тревожных состояний.

Наряду с электрической допустима стимуляция коры мозга человека слабым электромагнитным полем. Основу этого метода составляет возможность изменения характеристик деятельности мозга под влиянием контролируемых магнитных полей. В этом случае также не оказывается разрушающего воздействия на клетки мозга. В то же время, по некоторым данным, воздействие электромагнитным полем ощутимо влияет на психические процессы, следовательно, этот метод представляет большой практический интерес.

При изучении механизма действия различных химических веществ на нейроны мозга, в том числе наркотиков в опытах на животных, используется введение этих веществ через специальную канюлю в соответствующие участки мозга.

Метод удаления (экстирпации) и разрушения (повреждения) определенных участков мозга для установления их функций — один из наиболее старых и распространенных методов изучения физиологии мозга. В ряде случаев эти методы применяют в клинических условиях с лечебной целью, т. е. по медицинским показаниям. Нередко разрушение структур мозга, перерезка отдельных путей выполняется с использованием стереотаксической техники.

Разрушающее вмешательство может осуществляться:

1) путем пропускания постоянного тока (электролитическое разрушение) или тока высокой частоты (термокоагуляция) через введенные в соответствующие участки мозга электроды;

2) путем хирургического удаления ткани скальпелем или отсасыванием специальным вакуумным насосом;

3) путем химических разрушений с помощью специальных препаратов, истощающих запасы медиаторов или разрушающих нейроны, или путем обратимого функционального разрушения, которое достигается за счет охлаждения, местной анестезии и других приемов.

В целом, используя тот или иной способ, можно удалить очаг, вызывающий эпилептические припадки. Пионером в этом направлении был У. Пенфильд. В России этот метод нашел применение при лечении ряда форм патологии ЦНС, в том числе при болезни Паркинсона. Конечно, использование этого метода для лечения человека имеет целый ряд ограничений. С лечебными целями в клинике проводится разделение полушарий путем рассечения мозолистого тела (коллозотомия).

Методы регистрации электрической активности структур мозга. С развитием электрофизиологии эти методы широко используются при исследовании мозга, в том числе коры больших полушарий. Для этого используют разнообразные методы, в том числе методы внутриклеточного (микроэлектродная техника, метод сахарозного мостика) и внеклеточного отведения электрической активности отдельных нейронов, а также методы внеклеточного отведения суммарной электрической активности мозга (например, метод электроэнцефалографии, или ЭЭГ, о котором подробнее сказано ниже).

Для регистрации биопотенциалов с помощью микроэлектродной техники, как правило, используют стеклянные микроэлектроды, заполненные раствором электролита (например, 3М KCl), в который погружается металлический проводник. Микроэлектроды имеют очень малый диаметр кончика (не более 1 мкм), что препятствует повреждению нейрона. Микроэлектроды соединяются с усилительной и регистрирующей аппаратурой. В ряде исследований используют металлические микроэлектроды.

В целом все виды микроэлектродов позволяют проводить длительные наблюдения за электрической активностью отдельного нейрона. Микроэлектроды (особенно металлические) можно использовать для исследования активности нейронов мозга человека, если вводить их во время операций на мозге в соответствующие участки мозга. Это же можно осуществить и с отдельными нейронами, изолированными из организма.

При обработке записей импульсной активности нейронов оцениваются такие параметры, как частота импульсации, частота ритмических пачек или группирования импульсов, длительность межимпульсных интервалов и др. Анализ функциональных характеристик активности нейронов в сопоставлении с поведенческими реакциями проводится на достаточно длительных отрезках времени (от 25—30 с и выше). Методы электроэнцефалографии и вызванных потенциалов более детально излагается ниже (раздел 2.2).

Исследования рефлекторной деятельности спинного и головного мозга представляют собой наиболее важные методы физиологических наблюдений и клинических исследований. В зависимости от целей исследования изучают проявление различных безусловных рефлексов или осуществляют выработку условных рефлексов. Так, изучая на лягушках защитный сгибательный рефлекс, возникающий при погружении лапки животного в раствор кислоты (по методике Тюрка), И. М. Сеченов открыл наличие процессов торможения в ЦНС, а А. А. Ухтомский, исследуя рефлекторную деятельность

двигательной коры у кошек, открыл явление доминанты — одного из важнейших свойств ЦНС. Важным является изучение латентного времени рефлекса (методика хронорефлексометрии), позволяющее определить скорость нервных процессов в ЦНС, число синаптических контактов в рефлекторной дуге и другие аспекты физиологии ЦНС.

Морфологические (включая гисто- и цитохимические, электронно-микроскопические), биохимические, биофизические, радиоизотопные, радиоиммунологические и другие методы исследования широко используются при изучении физиологии ЦНС и ее отдельных систем — вегетативных, сенсорных, двигательных и интеллектуальных.

Ниже кратко охарактеризуем основные методы, используемые для оценки состояния соответствующих систем ЦНС, останавливаясь более подробно на тех из них, знание о которых облегчает восприятие излагаемых в последующих разделах вопросов физиологии мозга.

Методы оценки состояния вегетативной нервной системы. Существует большой арсенал методик, используемых в физиологических исследованиях и в клинической практике с целью оценки состояния вегетативной (автономной) нервной системы (ВНС). Большая часть из них основана на исследовании проявления различных вегетативных рефлексов.

Например, при оценке кожных рефлексов исследуют пиломоторный рефлекс, или рефлекс «гусиной кожи» (вызывается болевым или холодовым раздражением кожи в области трапециевидной мышцы), потовые рефлексы (аспириновая проба, пилокарпиновая проба, проба Минора, кожно-гальванический рефлекс). При оценке сосудистых рефлексов часто исследуется местный дермографизм (за счет штрихового раздражении кожи предплечья или других частей тела) и болевой дермографизм. При оценке зрачковых рефлексов исследуют прямую и содружественную реакцию зрачков на свет, реакцию зрачков при конвергенции (схождение глазных осей на одном объекте), при аккомодации, т. е. при рассматривании предмета вблизи, реакцию на боль. При оценке висцеральных рефлексов исследуют глазосердечный рефлекс Данини — Ашнера (изменение сердечного ритма при надавливании на глазные яблоки), клиностатический рефлекс Даниелополу и ортостатический рефлекс Превеля (изменение сердечного ритма при переходе человека соответственно из вертикального положения в горизонтальное, или из горизонтального в вертикальное), рефлекс Геринга (изменение сердечного ритма при произвольной задержке дыхания).

В последние годы широкую популярность приобрел метод математического анализа вариабельности сердечного ритма, или ВСР (синонимы: интервалокардиография, кардиоритмография, вариационная пульсометрия). Этот метод был предложен еще в 1960-е гг. В. М. Баевским. Для стандартизации результатов исследования ВСР Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии рекомендовала использовать определенные временные и спектральные показатели, которые применяются и в нашей стране. Для оценки ВСР применяют диагностические комплексы, с помощью которых у человека в условиях покоя, регистрируя 200 или 500 кардиоциклов, т. е. интервалов R — R электрокардиограммы (ЭКГ), оценивается вариабельность их длительности. При необходимости эта регистрация может проводиться в процессе выполнения различных функциональных проб. В связи с высокой информативностью метода оценки ВСР, подобный анализ выполняется при суточном (холтеровском) мониторировании ЭКГ на основании выбора соответствующих участков ЭКГ.

Для диагностики состояния ВНС рассчитывают временные (статистические) и спектральные показатели. Среди временных показателей наиболее информативными являются такие, как:

1) математическое ожидание (М) — это средняя величина кардиоинтервала R — R, эквивалентная средней частоте сердечных сокращений (ЧСС). Показатель М снижается с ростом активности симпатического отдела (СО);

2) сигма (δ) — среднеквадратичное отклонение динамического ряда интервалов R — R. Этот показатель уменьшается с ростом активности СО;

3) мода (Мо) — наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала R — R. Этот показатель снижается с ростом активности СО;

4) вариационный размах (ВР), т. е. разница между максимальным и минимальным значениями R — R (ВР уменьшается с ростом активности СО);

5) амплитуда моды (АМо), т. е. число наиболее часто встречающихся кардиоинтервалов R — R в процентах от общего числа интервалов R — R (АМо возрастает с ростом активности СО).

На основании этих и других первичных показателей рассчитываются вторичные показатели, которые также отражают состояние ВНС. Среди них:

1) индекс вегетативного равновесия (ИВР = АМо/ВР), повышающийся с ростом СО;

2) вегетативный показатель ритма (ВПР = 1/Мо × ВР), повышающийся с ростом активности СО;

3) показатель pRR_{50}, т. е. процентное отношение числа последовательных кардиоинтервалов R — R, различие между которыми превышает 50 мс, к общему числу R — R (без учета экстрасистол и артефактов), снижающийся с ростом активности СО;

4) индекс напряжения регуляторных систем, или стресс-индекс, или SI (ИН = АМо/2ВР × Мо), повышающийся с ростом активности СО.

Согласно Р. М. Баевскому и соавт. (1984), значение ИН в пределах 30—90 усл. ед. отражает состояние организма, находящегося вне стрессовой ситуации, значения 90—160 усл. ед. говорят о нахождении организма в зоне адаптации при стрессовой ситуации, а значения выше 160 усл. ед. — о перенапряжении регуляторных систем. Предложено выделять пять диапазонов ИН, в том числе ваготонический (ИН — не более 30 ед.), нормотонический (31—120 ед.), симпатикотонический (121—300 ед.), сверхсимпатикотонический (301—600 ед.) и запредельный (более 600 ед.). Считается (Ноздрачев А. Д., Щербатых Ю. В., 2001), что показатель ИН (как и pRR50), является достаточно чувствительным индикатором общей активности СО при физической деятельности, эмоциональном стрессе, ряде соматических и психических заболеваний, при этом у здоровых людей, находящихся вне стрессовой ситуации, значения ИН варьируют от 50 до 100 усл. ед.

Вторая группа показателей ВСР — спектральные или волновые показатели, рассчитываемые компьютером на основе преобразования Фурье. Выделяют три вида волн, для каждого из которых рассчитывается их мощность и процентное отношение к общей мощности спектра (total power, TP), т. е. к суммарной площади под кривой на спектрограмме в диапазоне от 0,003 до 0,5 Гц. А именно:

1) медленные волны первого порядка (очень низкочастотные колебания, очень медленные волны, или VLF, или «ленивые осцилляции») — это сверхмедленные колебания сердечного ритма с периодом больше 30 с (до 0,03 Гц), которые, вероятно, отражают влияние на сердце и сосуды гуморальных факторов, в том числе катехоламинов, ренин-ангиотензиновой системы;

2) медленные волны второго порядка (низкочастотные колебания, или медленные волны, LF) — это колебания с периодом от 1 0 до 30 с (от 0,03 до 0,1 Гц), отражающие деятельность стволовых вегетативных центров; их мощность существенно возрастает при повышении активности СО;

3) быстрые волны (HF-волны, или высокочастотные колебания) — это колебания с периодом от 2 до 10 с (от 0,1 до 0,5 Гц), отражающие активность парасимпатической системы; их мощность снижается с ростом активности СО.

Считается, что спектральные показатели более точно говорят о состоянии каждого отдела ВНС, чем статистические (временные) показатели, но это представление спорно.

В целом метод математического анализа ВСР приобрел широкую популярность в физиологии и медицине, позволяя объективно характеризовать состояние ВНС. В качестве примера приведем наши

данные, касающиеся состояния ВНС женщин на различных этапах репродукции (Дмитриева С. Л. и соавт., 2013; Ходырев Г. Н. и соавт., 2013). Они свидетельствуют о том, что у небеременных женщин показатели ВСР не зависят от фазы менструального цикла. При неосложненном течении беременности происходит существенное снижение ВСР, что говорит о повышение активности СО, но перед родами идет частичное восстановление ВСР, однако полное восстановление ВСР происходит постепенно на протяжении нескольких дней после родов (рис. 2.1).

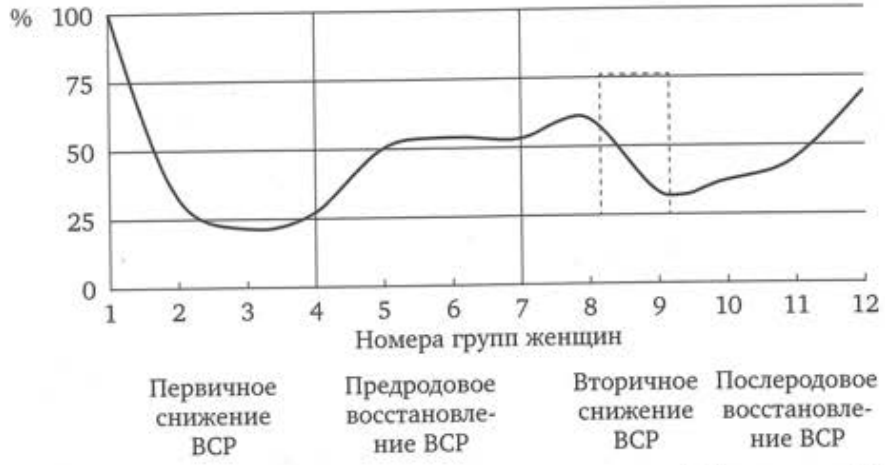


Рис 2.1. **Интегральная величина вариабельности сердечного ритма (ВСР) у женщин в I, II, III триместрах беременности (соответственно группы 2, 3, 4), в том числе за 10—5 суток (группа 5), 3—2 суток (группа 6) и сутки до родов (группа 7), а также у рожениц, в том числе в латентную фазу I периода родов (группа 8), во II и III периодах родов (группа 9) и у родильниц на 1—2-е, 3—4-е и 5-е сутки после родов (соответственно группы 10, 11 и 12), выраженная в процентах к этому показателю, характерному для небеременных женщин (группа 1); (по данным Ходырева Г. Н. и соавт., 2013 и в отношении группы 9 —по данным Полянской О. В., 2009)**

Методы оценки состояния двигательных систем мозга. В физиологических наблюдениях и в клинической практике для оценки состояния двигательных систем мозга исследуют двигательные функции. Для этих целей у человека оценивают объем и силу произвольных движений, мышечный тонус, проявление нормальных безусловных двигательных рефлексов (корнеальный, коньюктивальный, глоточный, небный, брюшные, сухожильные рефлексы), а также наличие патологических безусловных рефлексов (Бабинского, Оппенгейма, Гордона, Шеффера, Россолимо, Бехтерева, Жуковского и др.), наличие синкинезий, т. е. содружественных движений, возникающих в парализованных конечностях, наличие клонусов (длительные сокращения мышц) и защитных рефлексов.

Кроме того, оценивают функциональное состояние двигательных ядер черепно-мозговых нервов — глазодвигательного, блокового, тройничного, отводящего, лицевого, языкоглоточного, блуждающего, добавочного и подъязычного, а также вестибулярных ядер, красного ядра, ретикулярной формации ствола мозга, мозжечка, базальных ганглиев и двигательной коры больших полушарий.

Так, для оценки состояния мозжечка и связанных с ним стволовых образований исследуют способность к поддержанию равновесия и выполнения сложнокоординированных движений, для чего применяют различные пробы, в том числе пробу Ромберга, пальценосовую пробу, пяточно-коленную пробу, адиадохокинез, а для оценки состояния двигательной коры больших полушарий проверяют наличие явлений апраксии (моторной, конструктивной, идеомоторной). Для оценки состояния двигательных систем мозга также применяют различные электрофизиологические и миографические методы, включая элетромиографию и ЭЭГ.

Методы оценки состояния сенсорных систем мозга. В физиологических наблюдениях и в клинической практике для оценки состояния сенсорных систем мозга применяются различные объективные и субъективные методы исследования. В частности, при исследовании зрительной сенсорной системы используются методы оценки рефракции и ее нарушений, в том числе субъективные методы определения остроты зрения (по таблицам Д. А. Сивцева, состоящим из буквенных оптотипов или колец Ландольта; по оптотипам Б. Л. Поляка), а также различные объективные методы (скиаскопический метод, метод регистрации оптокинетического нистагма и другие варианты), оценка наличия астигматизма (например, с помощью кератоскопа Плячидо), определение аккомодационной способности хрусталика.

Широко используются методы оценки полей зрения и наличия скотом (например, объемная периметрия по Форстеру, метод плоскостной периметрии или кампиметрии), исследование цветового зрения (например, с использованием полихроматических таблиц Е. Б. Рабкина), оценка глазного дна (с использованием офтальмоскопов различной конструкции), оценка бинокулярного зрения и скрытого косоглазия, оценка внутриглазного давления (например, с помощью тонометра Маклакова).

Для оценки состояния слухового анализатора используются методы речевой, тональной (с помощью аудиометров) и камертональной (проба Ринне и проба Вебера с использованием камертонов С128 или С256) аудиометрии. Кроме того, проводится оценка бинаурального слуха.

Состояние вестибулярного анализатора оценивается с помощью таких функциональных проб, как вращательная проба (например,

в кресле Барани), проба Ромберга, проба на походку, проба на нистагм.

При исследовании состояния тактильной сенсорной системы оценивается простая тактильная чувствительность (чувство прикосновения, давления и вибрации) и сложная тактильная чувствительность (чувство локализации, дискриминационная чувствительность, или эстезиометрия, двумерно-пространственное и трехмерно-пространственное чувство, т. е. стереогнозис).

Для оценки состояния ноцицептивной (болевой) и температурной сенсорных систем исследуют соответственно болевую и температурную чувствительность различных участков кожи путем нанесения болевых и температурных раздражений.

Для оценки состояния проприоцептивной сенсорной системы исследуют мышечно-суставную чувствительность, или глубокую чувствительность, субъективными и объективными (например, с использованием кинематометра Жуковского) методами.

Для оценки состояния вкусового анализатора определяют вкусовую чувствительность, в том числе по абсолютным порогам чувствительности к сладким, горьким, соленым и кислым веществам, наносимых на различные участки языка.

Для оценки состояния обонятельной сенсорной системы определяют обонятельную чувствительность, в том числе остроту обоняния (с помощью ольфактометра) по минимальному количеству пахучего вещества, вызывающего ощущение запаха.

Более детально большинство из указанных здесь методов рассматривается в учебнике «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

2.2. Методы исследования высшей нервной деятельности (ВНД). Электроэнцефалография. Вызванные потенциалы

В экспериментальной физиологии, в физиологических наблюдениях и в клинической практике для оценки состояния ВНД используют большой арсенал методов. Среди них — метод выработки условных рефлексов, а также разнообразные инструментальные и неинструментальные методики, в том числе электроэнцефалография (ЭЭГ) в различных ее вариантах, магнитоэнцефалография, компьютерная томография, ядерно-магнитно-резонансная томография мозга, позитронно-эмиссионная трансаксиальная томография и функционально-магнитно-резонансная томография, методы регистрации электрической активности кожи, или кожно-гальванической реакции (КГР), методы регистрации работы отдельных систем и органов, методы тестов, корректурных проб и специализированных опросников, методы математического моделирования. Кроме

того, применяется ряд методических приемов, позволяющих охарактеризовать отдельные свойства нервной системы, в том числе такие, как функциональная подвижность, или лабильность (определение критической частоты слияния световых мельканий, или КЧМС, теппинг-тест).

Метод условных рефлексов предложен И. П. Павловым и его сотрудниками. Он позволяет исследовать способность к выработке условных рефлексов (классических, оперантных, интеллектуальных), включая положительные и отрицательные, т. е. выработку внутреннего торможения. Благодаря методу условных рефлексов были установлены основные закономерности работы I и II сигнальных систем, изучены механизмы формирования условных рефлексов, внутреннего торможения, исследованы процессы анализа и синтеза, а также явлений иррадиации и концентрации процессов возбуждения и торможения в коре больших полушарий. Именно с помощью методов условных рефлексов, в том числе при использовании комплексной методики («большой стандарт» и «малый стандарт»), И. П. Павлову удалось дать характеристику основных свойств нервной системы и тем самым объективизировать выделение основных типов ВНД.

В современной нейрофизиологии метод условных рефлексов успешно применяется в комплексе с другими методами при исследовании механизмов обучения, становления и развития адаптивного поведения, способствуя тем самым более полному представлению о протекающих в мозге физиологических процессах. В клинической практике метод условных рефлексов используется в диагностических и лечебных целях.

Среди других методов оценки состояния мозга широко используется метод электроэнцефалографии. Так как в учебной литературе обычно дается лишь краткая его характеристика, мы посчитали целесообразным дать в этой главе более детальное его описание.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) — это метод регистрации и анализа суммарной биоэлектрической активности, отводимой как со скальпа, так и из глубоких структур мозга (последнее у человека проводится лишь в клинических условиях). В связи с высокой информативностью этого метода и его широким применением рассмотрим более подробно его основные характеристики.

Сообщается (Беритов И. С., 1969; Кирой В. Н., 1998; Зенков Л. Р., 2010), что биоэлектрические токи в коре мозга животных (кролики и обезьяны) открыл в 1875 г. английский врач Ричард Кэйтон (Caton R.). Эти наблюдения были подтверждены в 1882 г. в опытах на лягушках И. М. Сеченовым и в 1984 г. — Н. Е. Введенским. В 1913 г. киевский физиолог В. В. Правдич-Неминский установил, что с помощью струнного гальванометра при отведении биотоков от двигательной и зрительной областей коры головного мозга у собак регистрируются колебания потенциала. Запись этих колебаний он назвал электроцереброграммой. И лишь в 1929 г. австрийский психиатр Ганс Бергер (Berger H.) зарегистрировал электрическую активность коры больших полушарий мозга человека. Именно он предложил термин «электроэнцефалограмма», выделив на ЭЭГ человека два рода волн: высокоамплитудные, но медленные — с частотой около 10 Гц (альфа-волны, или волны Бергера), и низкоамплитудные, но более частые (бета-волны).

Однако «мозговые волны» стали общепризнанным фактом только после того, как английские физиологи Э. Эдриан и Б. Мэттьюз после публикации статьи в 1934 г. (Adrian E., Matthews B.) осуществили наглядную демонстрацию записи ЭЭГ на заседании Английского физиологического общества в 1935 г. в Кембридже. К аппарату подсоединили самого д-ра Эдгара Эдриана, и он показал, как при открывании глаз подавляется высокоамплитудный альфа-ритм. В последующие годы были идентифицированы основные ритмы ЭЭГ и их вариации. В частности, был описан у спящего человека альфа-подобный ритм, обозначенный как сигма-ритм, или веретена сна (Loomis A. et al., 1935). В дальнейшем было показано, что сигма-ритм (веретена сна, сонные веретёна, веретенообразная активность, взрывная или вспышечная активность) представляет собой учащенный альфа-ритм (12—18 Гц) с амплитудой 50 мкВ, который является одним из основных элементов спонтанной ЭЭГ в состоянии естественного сна.

В 1936 г. Уолтер Грей (Walter G.), исследуя пациента с опухолью в одном из полушарий мозга, открыл дельта-ритм, т. е. очаговую медленную активность, которая нередко встречается в клинической практике. В этом же году он ввел термин «тета-ритм», для обозначения ритма с частотой 4—7 Гц. Позже были обнаружены сильные колебания с частотой 4—6 Гц электрической активности в гиппокампе грызунов, кроликов, собак, кошек, летучих мышей и сумчатых, и они были названы тета-колебаниями, или тета-ритмом (Green J., Arduini A., 1954), которые в последующие годы стали называть как тета-ритм гиппокампа, чтобы отличить от тета-ритма человека, который нередко называют как корковый тета-ритм.

В 1952 г. был описан мю-ритм, т. е. альфа-ритм, регистрируемый у человека в бодрствующем состоянии в передних отделах коры больших полушарий и идущий с частотой 7—11 Гц и с амплитудой 50 мкВ (Gastaut H., 1952). В последующем его стали называть как роландический ритм (сенсомоторный, аркообразный, дугообразный, гребенчатый ритм).

В 1957 г. предложено разделить (Mundy-Castle A.) бета-ритм на два поддиапазона — бета$_1$ (14—18 Гц), или медленноволновой ритм, и бета$_2$ (19—30 Гц), или быстроволновой ритм. В 2002 г. предложено (Rangaswamy M. et al.) разделить бета-ритм на три диапазо-

на — медленные бета-волны, или Low Beta Waves, или Beta 1 power (12,5—16,0 Гц), бета-волны, или Beta Waves, или Beta 2 power (16,5—20,0 Гц) и быстрые бета-волны, или High Beta Waves, или Beta 3 power (20,5—28,0 Гц). В последние годы О. М. Базанова (2009) предложила выделять два диапазона альфа-ритма, т. е. альфа$_1$-диапазон (8—10 Гц) и альфа$_2$-диапазон (11—13 Гц).

Первые факты о существовании гамма-ритма (40—120 Гц) были получены в 1988 г. (Gold I., 1999). Медленные колебания потенциала коры (т. е. колебания от 0,5 до 2,0 Гц) были выявлены у животных и человека в 1958 г. (Русинов В. С). В это же время у человека и животных были выявлены и сверхмедленные потенциалы коры (СМПК), т. е. колебания с частотой менее 0,5 Гц (Аладжалова Н. А., 1956). Среди них были выделены омега-потенциал и собственно сверхмедленные колебания потенциала мозга, которые имеют периоды колебания вплоть до нескольких часов и суток (Аладжалова Н. А. и соавт., 1978; Бехтерева Н. П., 2008). Детально СМПК изучала Н. П. Бехтерева и ее ученики. Однако данные о медленных и сверхмедленных колебаниях потенциала коры не нашли пока применения в клинической практике.

Регистрацию вызванных потенциалов (ВП), в том числе зрительных, слуховых, соматосенсорных, моторных, событийно связанных и когнитивных начали проводить в конце 1940-х гг. (Bullock T. et al., 1946; Monnier M., 1948), но интенсивно внедрили в клиническую практику в 1970-е гг. С развитием компьютерных технологий их регистрация упростилась и поэтому стала рутинной методикой, позволяющей более точно регистрировать нарушения в обработке сенсорного сигнала.

Условия регистрации и способы анализа ЭЭГ. Современные электроэнцефалографы представляют собой компьютеризированную систему регистрации электрической активности головного мозга, проводимую либо в режиме биполярного отведения, т. е. между двумя активными электродами, расположенными на скальпе (в электрически активных точках скальпа), либо в режиме монополярного отведения, при котором индифферентный электрод располагается в точке, которая условно называется электрически нейтральной (мочка уха, переносица), а второй (активный) электрод помещается в электрически активной точке скальпа. При биполярной записи регистрируется ЭЭГ, т. е. результат взаимодействия двух электрически активных точек (например, лобного и затылочного отведений), а при монополярной записи регистрируется активность какого-то одного отведения относительно электрически нейтральной точки. Выбор варианта записи ЭЭГ зависит от целей применения. В исследовательской практике чаще используется монополярный вариант регистрации, поскольку он позволяет

изучать изолированный вклад той или иной зоны мозга в изучаемый процесс.

Международная федерация обществ электроэнцефалографии приняла так называемую систему «10—20», которую предложил в 1954 г. Герберт Джаспер (Jasper H.) и которая позволяет точно указывать расположение электродов. В соответствии с этой системой, у каждого исследуемого измеряют расстояние между серединой переносицы (назионом) и твердым костным бугорком на затылке (инионом), а также между левым и правым ушными проходами. Возможные точки расположения электродов разделены интервалами, составляющими 10 или 20 % этих расстояний на черепе. Для удобства регистрации ЭЭГ и описания результатов весь череп разбит на области, обозначенные буквами: F — лобная (фронтальная), O — затылочная (окципитальная), P — теменная (париетальная), T — височная (темпоральная), C — область центральной борозды. Нечетные номера мест отведения относятся к левому, а четные — к правому полушарию. Буквой Z обозначаются отведения по средней линии, разделяющей полушария.

Первый (фронтальный) и последний (окципитальный) электроды по этой системе располагаются на расстоянии, равном 10 % длины продольной линии от исходных точек, в то время как остальные электроды — височный, теменной и центральный — на расстояниях, равных 20 % длины. На поперечной оси также располагаются электроды (10—20 %). Эта ось образуется условной линией, соединяющей наружные слуховые проходы и точку на темени, делящую продольную ось пополам.

Число активных электродов определяется числом каналов электроэнцефалографа (они могут иметь 17, 19, 23, 64 канала или идти в модуле, что позволяет отводить биопотенциалы от 190 или даже 256 точек скальпа). Пример такой схемы при использовании 19-канального электроэнцефалографа представлен на рис. 2.2. Сигнал, зарегистрированный от каждого канала, усиливается, фильтруется и подвергается статистическому анализу, в основе которого лежит метод Фурье, пригодный для обработки волновых процессов. Обычно регистрация ЭЭГ проводится в изолированных условиях, т. е. в отсутствии внешних раздражителей любой модальности. При регистрации фоновой ЭЭГ испытуемый находится в положении лежа или сидя, с закрытыми глазами (спокойное бодрствование с закрытыми глазами). Однако регистрация фоновой ЭЭГ не всегда дает возможность выявить имеющиеся отклонения от нормы на ЭЭГ. Поэтому используются методы активации ЭЭГ, т. е. функциональные пробы, которые способствуют проявлению патологической активности. Среди этих проб — закрывание и открывание глаз, что позволяет выявить межполушарную асимметрию мозга и инициирует появление высокоамплитудных гиперсинхронных разрядов при

эпилепсии; световые, звуковые и другие одиночные или ритмические раздражители, дающие возможность оценить возбудимость коры, выявить межполушарную асимметрию мозга и наличие патологической активности мозга; гипервентиляционная проба или физическая нагрузка, позволяющие выявить патологический очаг в мозге. В настоящее время диапазон сенсорной стимуляции существенно расширен.

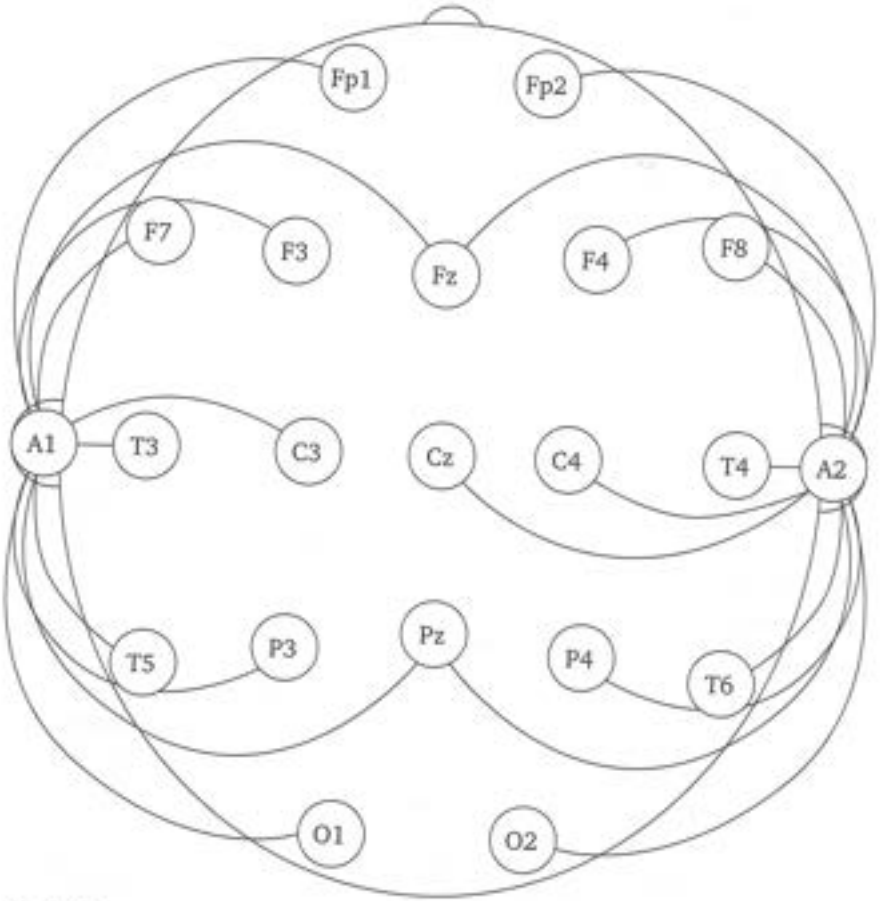


Рис. 2.2. **Монополярный 19-канальный монтаж электродов по международной системе расположения электродов «10—20» (пояснения в тексте)**

Сенсорная стимуляция является основной для регистрации зрительных, слуховых, сенсомоторных и других вызванных потенциалов (ВП). Манипулируя физическими параметрами стимула и его содержательными характеристиками, исследователь может моделировать разные стороны психической деятельности и поведения человека. Диапазон применяемых стимулов весьма широк: в сфере зрительного восприятия — от элементарных зрительных стимулов (вспышки света, шахматные поля, решетки) до зрительно предъявляемых слов и предложений, с тонко дифференцируемой семантикой; в сфере слухового восприятия — от неречевых стимулов (тонов, щелчков) до фонем, слов и предложений. При изучении тактильной чувствительности применяется стимуляция механическими и электрическими стимулами, не достигающими порога болевой чувствительности, при этом раздражение может наноситься на разные участки тела. Хотя амплитуда вызванных потенциалов невысокая, однако компьютерные технологии позволяют их выделять и подвергать тщательному анализу с вычислением амплитуды всех компонентов вызванного потенциала (ранние, поздние), с учетом времени их появления на ЭЭГ от момента подачи сигнала.

Клинический и статистический методы изучения ЭЭГ. Существуют два подхода к анализу ЭЭГ — визуальный (клинический) и статистический. Визуальный анализ ЭЭГ используется в диагностических целях, описывая амплитуду, частоту, длину и форму волн, локальность или диффузность, симметричность и синхронность возникновения волн, что позволяет решать такие задачи, как соответствие ЭЭГ общепринятым стандартам нормы или степень отклонения от нормы, выявление признаков очагового поражения мозга и его локализацию.

В зависимости от активности мозга, от условий, при которых регистрируется ЭЭГ, различают 7 вариантов ЭЭГ, которые обычно называются стадиями (a, A, B, C, D, E и парадоксальная стадия).

Стадия a наблюдается при возбуждении, деятельном состоянии мозга и выражается в преобладании бета-ритма малой амплитуды. Действие раздражителей в этой стадии не отражается на характере ЭЭГ.

Стадия A представляет собой ЭЭГ человека в спокойном бодром состоянии при закрытых глазах или в условиях темноты. Для нее характерен стойкий альфа-ритм, который подвергается депрессии при первичном предъявлении раздражителей; повторное действие раздражителей не сопровождается депрессией альфа-ритма.

Стадия B регистрируется в легком полудремотном состоянии. Она характеризуется исчезновением на ЭЭГ альфа-ритма и появлением нерегулярных колебаний разной частоты, в некоторых случаях в виде тета- и дельта-волн. При действии раздражителей возникает вспышка альфа-ритма, т. е. возврат к стадии A.

Стадия C регистрируется в начальной фазе сна и характеризуется появлением на ЭЭГ дельта-волн большой амплитуды, среди которых периодически возникают вспышки веретенного ритма (около 14 Гц), а также нерегулярные колебания разной частоты. В ответ на действие раздражителей возникает вспышка альфа-ритма, т. е. переход к стадии A, или К-комплекс (двух-трехфазные

колебания большой амплитуды с последующим появлением веретенного ритма).

Стадия D характерна для более глубокого сна. При этом регистрируются дельта-волны, чередующиеся с другими медленными колебаниями неправильной формы и неопределенной частоты. Только очень сильный раздражитель способен вызывать небольшую активацию, т. е. переход к стадии А.

Стадия Е также наблюдается при глубоком сне. Она характеризуется более медленными колебаниями, чем стадия D. Раздражитель в эту стадию, как правило, не вызывает изменений в ЭЭГ и не приводит к пробуждению.

Парадоксальная стадия характеризуется низкоамплитудной активностью и движением глазных яблок — это характерно для фазы быстрого сна.

Стадии В, С, D, Е и парадоксальная стадия ЭЭГ соответствуют 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й стадиям сна.

При визуальном анализе ЭЭГ также учитывают, что при определенных воздействиях на человека могут происходить различные изменения ЭЭГ. Так, при мобилизации внимания и умственной деятельности уменьшается амплитуда альфа-ритма, увеличивается бета-активность. При этом длительность блокирования альфа-ритма соответствует продолжительности умственной деятельности. При эмоциональном возбуждении амплитуда и частота альфа-ритма уменьшается, доминируют быстрые колебания. При умственном утомлении амплитуда альфа-волн возрастает, а их частота падает. При переутомлении альфа-ритм становится менее регулярным, появляются пики. При глубокой степени утомления появляются изменения ЭЭГ, характерные для сна. При гипоксии снижается частота и амплитуда альфа-волн.

В клинической практике грубые макроочаговые нарушения или другие отчетливо выраженные формы патологии ЭЭГ встречаются редко. Чаще всего (70—80 % случаев) наблюдаются диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с симптоматикой, трудно поддающейся формальному описанию (эти изменения обычно наблюдаются при пограничных состояниях) и требующей применения статистического анализа.

Статистические методы исследования ЭЭГ опираются на применение преобразования Фурье. С их помощью любые сложные по форме колебания ЭЭГ сводятся к ряду синусоидальных волн с разными амплитудами и частотами, благодаря чему вычисляются спектральные и амплитудные характеристики электрической активности мозга. В частности, для каждого сигнала определяется к какому диапазону ритма (дельта-, тета-, альфа-, бета-, гамма-ритма) он принадлежит, каковая мощность данного ритма, т. е. сумма площадей под каждым колебанием данного ритма, какова доля

мощности этого ритма в процентах от общей мощности ЭЭГ, а также какова средняя частота колебаний и их амплитуда (мВ). Кроме того, проводится корреляционный анализ, который позволяет оценить когерентность, т. е. взаимосвязь между отдельными регионами внутри каждого полушария (внутриполушарная корреляция) и между одноименными регионами правого и левого полушария (межполушарная корреляция), что позволяет говорить о выраженности асимметрии или ее отсутствии.

Когерентность — это один из важнейших показателей ЭЭГ, характеризующий меру синхронности частотных диапазонов ЭЭГ в двух различных отведениях. Когерентность изменяется в диапазоне от +1 (полностью совпадающие формы волн) до 0 (абсолютно различные формы волн).

Когерентность оценивается для каждой точки непрерывного частотного спектра или в целом для определенного частотного диапазона ЭЭГ. При помощи вычисления когерентности можно определить ведущее полушарие для конкретной деятельности, наличие устойчивой межполушарной асимметрии и др. Благодаря этому спектрально-корреляционный метод оценки спектральной мощности (плотности) ритмических составляющих ЭЭГ и их когерентности является в настоящее время одним из наиболее распространенных.

Еще одним вариантом математической обработки данных ЭЭГ является так называемое топографическое картирование электрической активности мозга (ТКЭАМ). Оно позволяет очень тонко и дифференцированно анализировать изменения функциональных состояний мозга на локальном уровне в соответствии с видами выполняемой человеком психической деятельности, представляя результаты анализа на экране дисплея. Для эффективности метода необходимо проводить синхронную регистрацию электрической активности мозга как минимум в 16—32 точках (лучший вариант — 128 точек) в системе «10—20», используя, как правило, монополярное отведение. При этом проводится анализ временных, частотных (группировка данных по частотным диапазонам: дельта, тета, альфа, бета) и пространственных (в том числе вычисление когерентности) характеристик. Результатом такого анализа является визуализация данных на дисплее компьютера (построение графиков, диаграмм, топографических карт, отражающих спектры мощности и другие характеристики ЭЭГ). Например, топографические карты представляют собой контур черепа, на котором изображен какой-либо закодированный цветом параметр ЭЭГ в определенный момент времени, причем разные градации этого параметра (степень выраженности) представлены разными цветовыми оттенками.

Поскольку параметры ЭЭГ постоянно меняются по ходу обследования, соответственно этому изменяется цветовая композиция

на экране, позволяя визуально отслеживать динамику ЭЭГ процессов. Параллельно с наблюдением исследователь получает статистические данные, лежащие в основе карт. Использование ТКЭАМ наиболее эффективно при применении психологических проб, которые являются «топографически контрастными», т. е. адресуются разным отделам мозга (например, вербальные и пространственные задания).

Ритмы ЭЭГ, пики, спайки и комплексы. Общепризнано, что на ЭЭГ можно выделить 5 основных ритмов (рис. 2.3):

1) дельта-ритм (частота — 0,5—4,0 Гц, амплитуда — 150—200 мкВ);

2) тета-ритм (4,0—7,9 Гц; 100—150 мкВ);

3) альфа-ритм (8—13 Гц, 30—150 мкВ), в том числе его варианты мю-ритм (7—11 Гц), или роландический ритм, и сигма-ритм (12—18 Гц), а также альфа$_1$- (8—10 Гц) и альфа$_2$-ритм (11—13 Гц);

4) бета-ритм (13—40 Гц, 10—30 мкВ), в том числе бета$_1$-ритм, или медленноволновой ритм (14—18 Гц), и бета$_2$-ритм, или быстроволновой ритм (19—30 Гц);

5) гамма-ритм (25—100 Гц, до 10 мкВ).

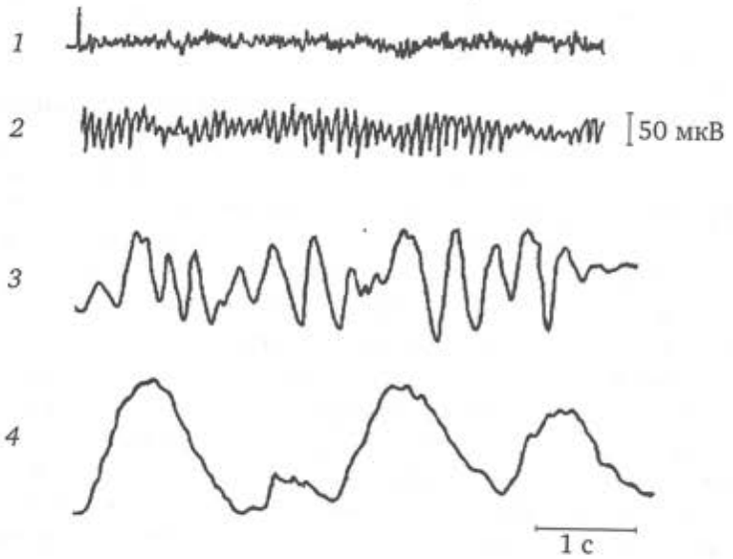


Рис. 2.3. **Основные ритмы электроэнцефалограммы:**
1 — бета-ритм; *2* — альфа-ритм; *3* — тета-ритм; *4* — дельта-ритм

Имеются также указания на возможность регистрации во всех отведениях сверхмедленных колебаний потенциала мозга (менее 0,5 Гц), в том числе омега-ритм, и медленных колебаний потенциала мозга (0,2—2,0 Гц).

В клинической практике в основном анализируются 5 ритмов — дельта-, тета-, альфа-, бета$_1$- и бета$_2$-ритмы.

На ЭЭГ также выявляются такие феномены, как **острые волны** (колебания с расширенным основанием волны и острой вершиной, частота — 3—5 Гц, амплитуда — 20—200 мкВ); **пики** (острые волны, частота — 50 Гц, амплитуда — до 100 мкВ), **спайки** (колебания, подобные потенциалу действия — **быстрые асинхронные колебания** (множественные быстрые пики с амплитудой волны до 100 мкВ), **комплексы** («пик-волна», «острая волна — медленная волна»). Картина ЭЭГ зависит от условий ее регистрации. При спокойном бодрствовании (с закрытыми глазами) у 85—90 % здоровых людей зрелого возраста ЭЭГ преимущественно представлена альфа-ритмом, в меньшей степени бета-, тета- и дельта-ритмами. При этом альфа-ритм наиболее выражен в затылочных и теменных отведениях, а бета-ритмы — в центральных и лобных областях.

Характеристика основных ритмов ЭЭГ. Дельта-ритм (0,5—4,0 Гц; 150—200 мкВ) у здорового бодрствующего человека выражен слабо, особенно у мужчин. У детей дельта-ритм тоже выражен слабо. Преимущественно, дельта-ритм регистрируется в затылочной области при глубоком сне или при наркозе. У бодрствующего человека выраженность дельта-ритма повышается при эмоциональном напряжении, при стрессе (например, при решении сложных интеллектуальных задач), при повышении уровня тревожности и при депрессии, а также при повышении мотивации, при когнитивной деятельности, в том числе связанной с интенсификацией внутринаправленного внимания.

Выраженность дельта-ритма возрастает также при снижении функционального состояния коры больших полушарий, вызванного, например, тяжелой физической работой, сопровождающейся ацидозом, при утомлении и монотонии. В целом предполагается, что повышение в спектре мощности ЭЭГ относительной доли дельта-ритма отражает снижение уровня функциональной активности мозга и ослабление активационных влияний систем модуляции мозга. Локальное появление дельта-ритма у взрослого в состоянии бодрствования указывает на наличие очагового коркового поражения.

Тета-ритм (4—7,9 Гц; 100—150 мкВ) регистрируется в основном в теменной и височной областях. Генерализованная тета-активность наблюдается при засыпании. В бодрствующем состоянии тета-ритм повышает свою выраженность при формировании эмоций (преимущественно, отрицательных), в связи с чем увеличение выраженности тета-ритма рассматривается как электрофизиологический коррелят отрицательных эмоций. Выраженность тета-ритма возрастает при остром эмоциональном стрессе (при условии, что для борьбы со стрессом используется пассивная коппинг-стратегия), при утомлении (как результат усиления процессов торможения), при когнитивной деятельности, требующей высокой концентрации внимания

и способности к запоминанию и воспроизведению новой информации, а также при интенсивной умственной деятельности.

Полагают, что в этих процессах тета-ритм играет роль организатора системной деятельности мозга. В частности, считается, что увеличение мощности тета-ритма является признаком готовности к деятельности, т. е. отражает его рабочее состояние. Отдельные авторы сформулировали представление о существовании диффузной тета-системы, включающей структуры гиппокампа, таламуса, поясной извилины, ассоциативных лобных и теменных зон коры головного мозга, которые играют ведущую роль в организации целенаправленного внимания. Благодаря этим структурам поддерживается генерация тета-ритма, который выполняет функцию базового ритма, необходимого для организации системной деятельности мозга, т. е. для интеграции различных отделов мозга при реализации когнитивной деятельности. Односторонний тета-ритм указывает на наличие очагового коркового поражения.

Альфа-ритм (8—13 Гц, 30—150 мкВ) является основным ритмом ЭЭГ у взрослого человека, находящегося в состоянии покоя. Он особенно выражен в затылочных и теменных областях коры. Его рассматривают как «ритм холостого хода» сенсорных систем. Частота альфа-ритма у женщин выше, чем у мужчин. Считается, что альфа-ритм отражает свойства и возбудимость нервной системы — рост частоты (до 11—12 Гц) указывает на повышение возбудимости коры, а снижение частоты (до 9—10 Гц) — на ее уменьшение.

В целом альфа-ритм отражает уровень бодрствования и внимания. Любое внешнее раздражение, особенно зрительное, десинхронизирует альфа-ритм, т. е. вызывает появление бета-ритма. Выраженность альфа-ритма возрастает при эмоциях, например, при повышении тревожности, а также при гневе и радости, при интенсивной мышечной работе и под влиянием стимулов различной сенсорной модальности. Снижение выраженности альфа-ритма происходит при страхе, боли, волнении и при депрессии, при хроническом стрессе (восстановление ритма с помощью биологической обратной связи позволяет снять стресс и вызвать релаксацию), однако при остром эмоциональном стрессе альфа-ритм не меняется, и это не зависит от уровня стрессоустойчивости и стратегии борьбы со стрессом.

Вопрос об изменениях альфа-ритма при реализации когнитивных процессов остается открытым. Например, известный нейрофизиолог И. С. Беритов (Бериташвили) считал, что альфа-ритм не имеет отношения к когнитивным процессам, а отражает формирование эмоций, возникающих при решении когнитивных задач. По мнению других авторов, когнитивная деятельность, особенно требующая преодоления сложностей либо связанная с активацией семантической долгосрочной памяти, вызывает депрессию альфа-ритма. У слепых людей с врожденной или многолетней слепотой, а также при сохранности только светоощущения альфа-ритм отсутствует. Исчезновение альфа-ритма наблюдалось в случае атрофии зрительного нерва.

О. М. Базанова (2009) предложила выделять альфа$_1$-ритм (8—10 Гц) и альфа$_2$-ритм (11—13 Гц). По ее мнению индивидуальная частота максимального спектрального пика альфа-ритма в задних отделах головного мозга в состоянии покоя с закрытыми глазами является неизменным (инвариантным) и высоковоспроизводимым, который у большинства 25—40-летних людей составляет 10,0 ± 0,5 Гц.

Наиболее вероятной причиной генетической детерминированности частоты альфа-ритма является структурная организация Са-каналов нейронов, которая в конечном итоге и определяет частоту альфа-ритма. Для лиц, отличающихся по показателю частоты альфа-ритма, характерны разные поведенческие стратегии. Показано, что скорость выполнения когнитивных и психомоторных заданий, а также степень владения профессиональными навыками выше у лиц с высокой (>10 Гц), чем у лиц с низкой (<10 Гц) частотой альфа-ритма. Установлено, что характерная для данного человека частота альфа-ритма обусловлена влиянием эпигенетических факторов на активность Са-каналов и на экспрессию рецепторов различных нейротрансмиттеров. Такая интерпретация частоты альфа-ритма и послужила основанием для выделения двух популяций людей, имеющих низкую (8—10 Гц) и высокую (11—13 Гц) частоту альфа-ритма, т. е. соответственно альфа$_1$- и альфа$_2$-ритм.

Вариантом альфа-ритма является **мю-ритм** (7—11 Гц, или по другим данным, 12—14 Гц). Он также называется роландическим ритмом, или сенсомоторным ритмом (аркообразным, дугообразным, гребенчатым), т. к. преобладает в передних отделах коры больших полушарий, над моторной зоной коры (особенно у спортсменов и у слепых людей, компенсирующих потерю зрения развитием тактильного и двигательного исследования среды). Этот ритм наблюдается у 5—15 % людей. У человека мю-ритм подавляется при реальном или мысленном выполнении движения или при наблюдении за выполнением движения другим человеком. Предполагают (Palau-Baduell M. et al., 2011), что это подавление обусловлено возбуждением системы зеркальных нейронов, которые предназначены для выработки движений путем имитации (подражания) наблюдаемого движения. Поэтому наличие мю-ритма считается индикатором способностей младенцев к подражанию (имитации), которая играет важную роль в развитии двигательных навыков в процессе социального взаимодействия. У детей с расстройствами аутистического спектра мю-ритм имеет определенные особенности (в част-

ности, его депрессия происходит только при реальном выполнении движения, а не при наблюдении за движением других лиц).

Эти особенности мю-ритма косвенно указывают на дисфункцию системы зеркальных нейронов, при которой затруднено понимание интенций (намерений) и целей действия других людей, что характерно для лиц с аутизмом. Показано, что мю-ритм активируется во время психической нагрузки и психического напряжения и блокируется, помимо указанных выше ситуаций, также при умственных нагрузках, сопровождаемых утомлением.

Другим вариантом альфа-ритма является **сигма-ритм** (веретена сна, сонные веретена, барбитуровые веретена, взрывная или вспышечная активность). Он представляет собой веретенообразную активность с частотой колебаний 12—18 Гц или 10—16 Гц. Характерным признаком сигма-ритма является нарастание амплитуды в начале вспышки сигма-ритма и ее убывание в конце вспышки. Амплитуда сигма-ритма у взрослых не меньше 50 мкВ. Его амплитуда, как правило, максимальна в теменно-затылочных областях коры (75—100 мкВ) и минимальна в лобных областях (25—50 мкВ).

Сигма-ритм представляет собой один из основных и наиболее четко выраженных элементов фоновой ЭЭГ, регистрируемой в состоянии естественного сна. Этот ритм появляется в начальной стадии медленного сна, которая следует непосредственно за дремотой. При быстрой фазе сна сигма-ритм полностью отсутствует. У детей он появляется с 3-месячного возраста. Полагают, что в основе генерации сигма-ритма лежит взаимодействие таламуса и ретикулярной формации среднего мозга с нейронами коры больших полушарий.

Бета-ритм (13—40 Гц, 10—30 мкВ) в состоянии активного бодрствования преимущественно выражен в лобных областях коры, но при интенсивной деятельности резко усиливается и распространяется на другие области мозга. Этот ритм также характерен для стадии быстрого сна. Считается, что в состоянии бодрствования выраженность бета-ритма возрастает при эмоциональном возбуждении, в том числе при повышении уровня тревожности, а также при остром и хроническом эмоциональном стрессе. Показано (Seo S-H., Lee J-T., 2010), что снижение выраженности бета-ритма с помощью методики биологической обратной связи нормализует настроение. Бета-ритм, особенно бета$_2$-ритм (18—30 Гц), зарегистрированный в височных областях, как и гамма-ритм, отражает реализацию когнитивных процессов, в том числе решение сложных вербальных задач. Выраженность бета-ритма возрастает при предъявлении нового неожиданного стимула, при активации внимания.

Бета-ритм отражает процессы концентрации мысли и восприятие устной речи. У детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) снижена выраженность бета-ритма, а ее повышение при использовании метода биологической обратной связи (БОС) улучшает процессы внимания и мышления.

Фото- и фоностимуляция также повышают выраженность бета-ритма. Выделение двух диапазонов бета-ритма, в том числе бета$_1$-ритма, или медленноволнового ритма (14—18 Гц), и бета$_2$-ритма, или быстроволнового ритма (19—30 Гц) связано с тем, что частота бета-ритма возрастает с повышением когнитивной деятельности. Не исключено, что такое выделение сделано по подобию разделения альфа-ритма на два диапазона.

Гамма-ритм (25—100 Гц, до 10 мкВ) у человека в спокойном бодрствующем состоянии регистрируется преимущественно в передних отделах мозга. Он появляется при чрезмерном эмоциональном возбуждении, при сенсорной активации коры больших полушарий. Гамма-ритм отражает реализацию психических функций, в том числе формирование направленного внимания, а тем самым — функцию сознания, восприятие неосознаваемой сенсорной информации, процесс мышления, внутреннюю речь (Кирой В. Н. и соавт., 2015).

Полагают (Engel A. et al., 1999), что синхронное возбуждение нейронов в диапазоне частоты 40 Гц является фундаментом мышления — благодаря этой синхронизации нейроны объединяются в ансамбль, необходимый для анализа поступающей сенсорной и поведенческой информации. Гамма-ритм, вероятно, отражает объединение нейронов в единый ансамбль, в основе которого лежит стохастический резонанс в нервной системе (Cardin J. et al., 2009).

В последние годы предлагается разделить гамма-ритм на два частотных диапазона: гамма$_1$ (30,0—48,0 Гц) и гамма$_2$ (52,0—70,0 Гц). В то же время ряд авторов (например, Whitham E. et al., 2008; Yuval-Greenberg S. et al., 2008) отвергают существование гамма-ритма, рассматривая его как артефакт, вызванный возбуждением скелетных мышц. Очевидно, что при использовании богатейших возможностей компьютерных технологий будет определено, в какой степени гамма-ритм, как и другие ритмы ЭКГ, связаны с психической деятельностью человека.

Медленные электрические процессы (МЭП) у одних людей протекают с частотой 0,4—0,9 Гц (у них обычно имеет место депрессия альфа-ритма), а у других — с частотой 0,25—0,50 Гц (у них отмечена синхронизация альфа-ритма). Попутно отметим, что в литературе часто под термином «медленные колебания электрической активности коры» также имеют ввиду дельта- и тета-ритмы. Различают спонтанные МЭП, в том числе квазипериодические и апериодические, и вызванные МЭП, например, при аппликации гиперкалиевого раствора на обнаженные участки коры головного мозга.

Интерес к МЭП возник в связи с тем, что характер МЭП изменяется при наличии очаговых поражений гипоталамуса и ствола мозга. Поэтому считалось перспективным применять регистрацию МЭП для диагностики этих поражений. Исследования, интенсивно проводимые в 1950—1980-е гг., позволили утверждать, что медленные электрические процессы отражают консолидацию временных связей, т. е. формирование доминантного очага в коре больших полушарий, необходимого для «проторения» пути и для образования дуги условного рефлекса (Русинов В. С., 1979; Шарова Е. В., 1984).

Сверхмедленные колебания потенциалов коры (СМКП). В состоянии спокойного бодрствования у 70 % людей они имеют частоту 0,10—0,13 Гц, т. е. 6—8 колебаний в минуту (при амплитуде 50—100 мкВ), а у 30 % людей их частота составляет 0,016—0,025 Гц, т. е. 1—1,5 колебания в минуту (при амплитуде 80—150 мкВ). В состоянии гипноза уменьшается их частота и растет амплитуда.

Считается, что СМКП отражают активность основного пейсмекера всех ритмов ЭЭГ и процесс объединения активности нейронов и глии в единый функциональный ансамбль. Не исключено, что СМКП отражают когнитивную деятельность (Бехтерева Н. П., 2008). Ранее предполагалось, что этот вид электрической активности мозга позволяет определить тип высшей нервной деятельности. В целом интерес к медленным и сверхмедленным ритмам ЭЭГ в последнее время снизился

Природа ритмов ЭЭГ. До настоящего времени нет общепринятой точки зрения на генез ритмов ЭЭГ. Но все авторы признают, что ЭЭГ отражает не импульсную электрическую активность отдельных нейронов неокортекса, а суммацию возбуждающих (ВПСП) и тормозных (ТПСП) постсинаптических потенциалов этих нейронов. Вопрос об источниках (пейсмекерах) ритмов ЭЭГ до настоящего времени остается открытым, хотя большинство авторов считает, что генераторами ритмов являются нейроны коры.

Так, согласно классику нейрофизиологии Рафаэлю Лоренто де Но (Lorente de No R., 1935), альфа-ритм обусловлен циркуляцией нервных импульсов по замкнутым цепям внутри коры больших полушарий, а частота альфа-ритма зависит от длительности рефрактерного периода нейронов: чем он меньше (т. е. чем выше лабильность нейронов коры), тем выше скорость циркуляции и, следовательно, выше частота альфа-ритма. С этой точки зрения депрессия альфа-ритма является следствием нарушения процесса циркуляции под влиянием потока импульсов от нейронов таламуса, индуцированного сенсорными стимулами, а также умственной и физической работой.

Согласно другой точке зрения (Willis W., 2004), волны ЭЭГ отражают ВПСП и ТПСП пирамидных нейронов коры, апикальные дендриты которых выстраиваются параллельно друг другу, образуя двухполюсную пластину, один полюс которой обращен к коре, а другой — к подкорковому белому веществу.

Другие авторы (Bollimunta A. et al., 2011) полагают, что часть генераторов ритмов ЭЭГ, в частности альфа-ритма, расположена в поверхностных (гранулезных) слоях сенсорной коры, а часть — в ее глубоких слоях, где они представлены пирамидными нейронами, но при этом все они находятся под контролем нейронов таламуса.

По мнению О. М. Базановой (2009), для каждого ритма, в том числе для альфа$_1$-ритма и альфа$_2$-ритма, имеется свой генератор, или пейсмекер, и все они расположены в неокортексе.

Ряд авторов (Roopun A. et al., 2006; Crunelli V., Hughes S., 2010) утверждают, что водителями бета$_2$-ритма являются пирамидные нейроны V слоя соматосенсорной, премоторной и теменных зон коры, участвующие в замысле движения и его реализации, т. е. нейроны, аксоны которых образуют кортикоспинальный путь; водителем гамма-ритма являются нейроны II и III слоев коры, участвующие в обработке сенсорной информации; водителем медленных ритмов (менее 1 Гц), наблюдаемых в стадии медленного сна, являются нейроны коры (корковый генератор), активность которых модулируется двумя популяциями нейронов таламуса,

Однако, по мнению еще одной группы авторов (Hobson J., Pace-Schott E., 2002; Lee J. et al., 2004; Murphy M. et al., 2009; Csercsa R. et al., 2010), все ритмы ЭЭГ возникают за счет активности пейсмекерных нейронов, расположенных в супрагранулярном слое (I слой) фронтальной и париетальной областей коры. Эти нейроны представляют собой так называемые кальретинин-иммунопозитивные тормозные интернейроны, или КИН. Они генерируют потенциалы действия (ПД) с частотой 0,5—2,0 Гц (дельта-ритм) и посылают их к другим нейронам супрагранулярного слоя коры. Ответ этих нейронов на ПД зависит от их возбудимости: при относительно низкой возбудимости эти нейроны лишь воспроизводят дельта-ритм, однако при более высокой возбудимости эти нейроны генерируют тета- или альфа-ритм, а при еще более высокой возбудимости — бета-ритм или даже гамма-ритм.

Считается, что генерируемые КИН-нейронами ПД имеют ярко выраженную индивидуальность по частоте, месту зарождения и направлению распространения к другим областям коры. Не исключается, что активность нейронов супрагранулярного слоя, отвечающих на ПД нейронов-пейсмекеров (КИН-нейронов) регулируется ГАМК-ергическими нейронами коры, которые, активируя ГАМК$_B$-рецепторы нейронов супрагранулярного слоя, снижают их возбудимость.

Предполагается, что во время медленного сна нейроны супрагранулярного слоя настолько заторможены под влиянием ГАМК,

что они не способны генерировать ритмы более частые, чем дельта-ритм. При бодрствовании активность ГАМК-нейронов снижена, и это приводит к тому, что нейроны супрагранулярного слоя способны генерировать тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы и тем самым выполнять свои функции.

Ранее существовало представление о том, что истинными пейсмекерами, или задавателями ритма ЭЭГ являются нейроны таламуса, гиппокампа или ретикулярной формации ствола мозга (Arduini A., 1958; Беритов И. С., 1969; Lörincz M. et al., 2008; Zou X. et al., 2011). Однако в последние годы большинство авторов полагают, что нейроны ретикулярной формации ствола мозга и лимбической системы являются не пейсмекерами, а модуляторами ритмов ЭЭГ, которые задаются КИН-нейронами, локализованными в I слое коры больших полушарий (Кирой В. Н. и соавт., 2002; Greenberg D. et al., 2004; Овсянкина Г. И. и соавт., 2006). Эти нейроны принято объединять в четыре подкорковые интегрирующие системы, которые представлены двумя активирующими (arousal-1 и arousal-2, по Роутенбергу, или А-1 и А-2) и двумя синхронизирующими (С-1 и С-2) системами.

Активирующая система А-1 (или ретикуло-кортикальная система) представлена нейронами ретикулярной формации среднего мозга. Результатом ее деятельности являются быстро возникающие и быстро угасающие изменения электрической активности нейронов коры. Активирующая система А-2 (или лимбико-кортикальная система) представлена нейронами гиппокампа. Ее контроль, как полагают, распространяется, в основном, на лобные отделы коры и проявляется в медленно угасающем активирующем действии. Обе активирующие системы обеспечивают состояние бодрствования.

Синхронизирующая система С-1 (или ретикуло-кортикальная система) представлена нейронами ретикулярной формации продолговатого мозга и моста, а синхронизирующая система С-2 (таламо-кортикальная система) — нейронами неспецифических ядер таламуса. Обе синхронизирующие системы обеспечивают состояние сна.

В норме, вероятно, интегрирующие системы находятся в реципрокных отношениях, обеспечивая адекватное функционирование нейронов коры головного мозга в зависимости от состояния мозга и стадии цикла «бодрствование — сон», а также от когнитивной активности и других факторов. Считается, что под влиянием системы А-1 снижается выраженность альфа-ритма и возрастает мощность бета$_1$-ритма, под влиянием системы А-2 возрастает мощность тета-ритма, под влиянием системы С-1 возрастает мощность дельта-ритма, а под влиянием системы С-2 возрастает мощность альфа-ритма.

В целом анализ данных литературы указывает на то, что, несмотря на почти 100-летнее (вековое) изучение ЭЭГ (с 1913 г.), вопрос о природе ритмов ЭЭГ остается открытым, что затрудняет понимание изменений ритмов ЭЭГ, наблюдаемых при тех или иных состояниях.

В качестве примера практического применения анализа ЭЭГ-изменений приведем данные нашей лаборатории, полученные при исследовании фоновой активности мозга (в положении сидя с закрытыми глазами) небеременных и беременных женщин с помощью 19-канального электроэнцефалографа «Нейрон-спектр-3», в котором для каждого монополярного отведения оценивали мощность, индекс, амплитуду и среднюю частоту каждого ритма (Ходырев Г. Н. и соавт., 2012).

Усреднение по всем отведениям показало, что параметры ЭЭГ у молодых женщин зависят от фазы менструального цикла. В частности, в лютеиновую фазу цикла, т. е. на фоне повышенного уровня прогестерона, ряд показателей ритмов остаются такими же, как в фолликулярной фазе цикла (это — мощность дельта-ритма, амплитуда и частота альфа-ритма, индекс и амплитуда бета$_1$-ритма и амплитуда, частота и мощность бета$_2$-ритма), часть показателей возрастает (среди них — индекс, амплитуда и частота дельта-ритма; индекс, амплитуда, частота и мощность тета-ритма; индекс и мощность альфа-ритма; частота бета$_1$-ритма, индекс бета$_2$-ритма), но снижается мощность бета$_1$-ритма. Все эти изменения мы объясняем геномным и негеномным влиянием прогестерона на нейроны супрагранулярного слоя коры.

При неосложненном течении беременности меняются все показатели ритмов ЭЭГ, а характер этих изменений зависит от вида ритма и срока беременности. В частности, в I, II и III триместрах беременности индекс, частота и мощность дельта-ритма не меняются, а амплитуда дельта-ритма, а также все показатели тета-, альфа-, бета$_1$- и бета$_2$-ритмов становятся выше, чем у небеременных. За 10—5, 3—2 или 1 сутки до родов происходят изменения ряда параметров ЭЭГ, которые можно расценивать как отражение подготовки организма матери к родам.

На основании этих данных сформулировано представление о том, что наблюдаемые при беременности изменения ЭЭГ отражают 1) эмоциональное состояние, связанное с осознанием беременности, и 2) формирование механизма стрессотолерантности, а характер изменения параметров ЭЭГ накануне родов свидетельствует о повышении уровня тревожности и снижении механизма стрессотолерантности.

Вызванные потенциалы (ВП) представляют собой изменения на ЭЭГ, которые возникают в ответ на искусственное внешнее сенсорное раздражение (визуальное, звуковое, тактильное) или в ответ на решение когнитивной задачи. При этом ВП находятся в определенной временной связи с началом действия раздражителя. Эти изменения носят названия (соответственно): зрительные ВП, зву-

ковые (акустические, слуховые) ВП, соматосенсорные ВП или событийно связанные потенциалы (ССП), например, изменения электрической активности мозга, связанные с намерением произвести определенное действие, т. е. так называемая Е-волна моторного потенциала. Исследуют когнитивные ВП (т. е. возникающие при решении когнитивных задач), а также вегетативные ВП, миогенные и вестибулярные ВП.

Сенсорные ВП позволяют оценить состояние структур мозга, которые принимают участие в обработке информации, идущей от соответствующего вида сенсорных рецепторов, а ССП дают возможность оценить время, затрачиваемое на выполнение соответствующего компонента намерения.

При исследовании зрительных ВП основной электрод размещается на затылочной области. Пациент надевает специальные затемненные очки, в которые встроена система светодиодов. Через равные промежутки времени в очках возникает вспышка разной интенсивности. Электрод позволяет регистрировать ответ головного мозга в виде подъема кривой. Чаще всего каждый глаз исследуется отдельно (другой в это время закрыт заслонкой).

При исследовании слуховых ВП электроды размещены на мочке уха и в височной области головы симметрично. Сигнал подается через наушники. При исследовании соматосенсорных ВП используются две группы электродов: стимулирующие, размещенные в области лучезапястного сустава или внутренней лодыжки, и регистрирующие, расположенные на скальпе.

Методика исследования когнитивных (зрительных, слуховых, соматосенсорных) ВП основана на регистрации ЭЭГ при выполнении испытуемым когнитивного задания, например выделять среди множества сигналов (зрительные, звуковые) значимые сигналы, т. е. определяемые инструкцией исследователя. Длительность исследования составляет 30—60 мин.

Особой разновидностью ВП являются моторные вызванные потенциалы, которые регистрируются с мышц конечностей в ответ на транскраниальное электрическое или магнитное раздражение моторной зоны коры (транскраниальная магнитная стимуляция). Моторные ВП позволяют производить оценку функции кортикоспинальных (моторных) систем мозга. ВП и СПП обычно включены в ЭЭГ, но на фоне спонтанной электрической активности трудно различимы (амплитуда одиночных ответов в несколько раз меньше амплитуды фоновой ЭЭГ). Поэтому для регистрации ВП используются компьютерные технологии для выделения полезного сигнала из шума путем последовательного его накопления (суммации).

По своей структуре сенсорные ВП представляют собой последовательность позитивных и негативных колебаний, регистрируемых, как правило, в интервале от 10 до 500 мс (реже — до 1000 мс) от момента нанесения стимула. Количественный анализ ВП и ССП предусматривает оценку амплитуд (размах колебаний компонентов, мВ) и латентностей (времени от начала стимуляции до пика компонента, мс), а также других характеристик.

Анализ ВП предусматривает три уровня: феноменологический, физиологический и функциональный.

Феноменологический уровень, с которого начинается любое исследование ВП, включает описание ВП как многокомпонентной реакции с анализом конфигурации, компонентного состава и топографических особенностей. Возможности этого уровня обеспечиваются соответствующими методами количественной обработки ВП, включая методы факторного, дисперсионного и таксономического анализа, позволяющими оценить указанные выше параметры ВП.

На **физиологическом уровне** анализа происходит выделение источников генерации компонентов ВП, т. е. решается вопрос о том, в каких структурах мозга возникают отдельные компоненты ВП. Локализация источников генерации ВП позволяет установить роль отдельных корковых и подкорковых образований в происхождении тех или иных компонентов ВП. Выделяют экзогенные и эндогенные компоненты ВП. Экзогенные компоненты отражают активность специфических проводящих путей и зон, а эндогенные — активность неспецифических ассоциативных проводящих систем мозга.

Функциональный уровень анализа предполагает использование ВП как инструмента, позволяющего изучать физиологические механизмы поведения и познавательной деятельности человека и животных. Доказано, что ВП являются коррелятами поведенческого акта, а отдельные компоненты ВП могут отражать такие мозговые процессы, как афферентный синтез, принятие решения, включение в работу исполнительных механизмов, оценку результата действия. Кроме того, ВП и СПП отражают познавательную деятельность человека. Это широко применяется в когнитивной психофизиологии, что позволяет использовать ВП и СПП в качестве полноценной единицы психофизиологического анализа. По образному выражению Т. М. Марютиной и О. Ю. Ермолаева (1998), ВП — это одновременно «окно в мозг» и «окно в познавательные процессы».

В качестве примера можно рассмотреть слуховые когнитивные ВП. Они (как и другие ВП) являются комплексом колебаний, включающим ранние и поздние компоненты (рис. 2.4). Соответственно полярности выделяют позитивные (P) и негативные (N) компоненты, которые нумеруются в порядке их возникновения. В зависимости от латентности (длительность в миллисекундах от момента предъявления стимула до пика) компоненты ВП делят на раннелатентные (P1, 50—120 мс, N1, 120—160 мс), среднелатентные (P2,

160—220 мс, N2, 220—300 мс) и позднелатентные, возникающие, после 300 мс с момента предъявления стимула (P3, >300 мс; N3, >300 мс). Часто они обозначаются как P100, P200 и P300 и как N100, N200 и N300.

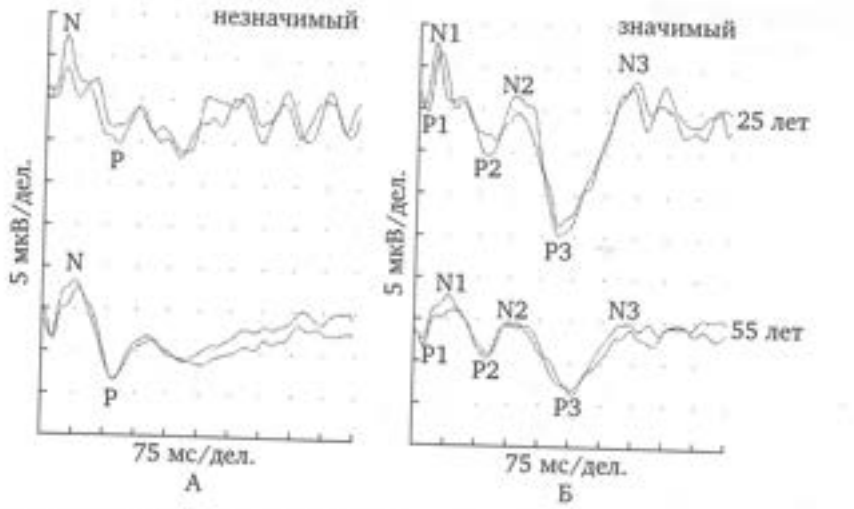


Рис. 2.4. **Примеры когнитивных слуховых вызванных потенциалов (ВП) у двух здоровых испытуемых в возрасте 25 лет (верхние кривые) и 55 лет (нижние кривые) в ответ на незначимый сигнал (панель А) и на значимый сигнал (панель Б):**
N — негативные волны, *P* — позитивные волны

Ранние, или коротколатентные, компоненты ВП отражают сенсорные процессы приема информации, связанные с физическими параметрами стимула, а также со специфической и неспецифической активацией специализированных систем приема и обработки информации. Среднелатентные компоненты слухового (как и зрительного) ВП связаны с первичным опознанием стимула. Поздние, или длиннолатентные, компоненты ВП (собственно потенциал P300) связаны с окончательной идентификацией стимула, требующей сравнения его с образцом в памяти и принятием решения в отношении связанного с ним действия — игнорирование, запоминание, оговоренное инструкцией действие и т. д.

Компонент P300 слухового ВП, который является наиболее информативным показателем ВП, регистрируется преимущественно в лобно-центральной области, реже — в теменно-центральных областях. Он появляется в случае привлечения внимания к целевым стимулам на фоне стандартных раздражений. Считается, что компонент P300 обусловлен влиянием неспецифических активирующих ретикуло-таламических систем и отражает лимбические и неокортикальные механизмы направленного внимания (Кирой В. Н., Ермаков П. Н., 2002; Гордеев С. А., 2007).

Амплитуда P300 зависит не от физических характеристик стимула, а от степени неопределенности, разрешаемой при предъявлении стимула. Амплитуда P300 возрастает при увеличении количества дифференцируемых стимулов, в том числе вербальных. Она также зависит от смысловой значимости стимула. Увеличение амплитуды P300 может отражать повышение внимания, уровень мышления и логической памяти. Длительность латентного периода (ЛП) компонента P300 зависит от объема кратковременной и оперативной памяти: чем меньше объем, тем больше длительность ВП. Установлено, что параметры ВП отражают процессы созревания мозга на ранних этапах онтогенеза.

Одним из способов регистрации слуховых когнитивных ВП является методика P300 (Corby J., Kopell B., 1972), в рамках которой наиболее часто используется парадигма пропущенного мяча (oddball paradigm). Согласно этой методике, при распознавании стимулов, отличающихся по определенным параметрам, выделяется реакция на значимый стимул, на который испытуемый должен реагировать нажатием на кнопку (Гнездицкий В. В., 2003). Обычно такой стимул подается реже, чем незначимый, например, в соотношении 30—70, а частота подачи всех стимулов задается исследователем. При этом анализируются эндогенные события, происходящие в мозгу, связанные с ожиданием стимула, его дифференцировкой, распознаванием его значимости, запоминанием и когнитивной оценкой стимула, а также с принятием решения.

Основными областями клинического применения данной методики является оценка побочного действия лечебных препаратов, диагностика когнитивных расстройств у детей с отклонениями в поведении, в том числе и при диагностике синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей и взрослых. В частности, в нашей лаборатории с помощью методики P300 было показано (Нуреев И. Т. и соавт., 2011; Нуреев И. Т., 2012; Трухина С. И. и соавт., 2012), что у студентов с признаками СДВГ, подтвержденными клиническими наблюдениями и тестом Тулуз-Пьерона, скорость восприятия звукового сигнала, судя по латентности N100, была такой же, как у студентов без СДВГ (соответственно 94 мс и 95 мс). Это указывает на отсутствие у студентов с СДВГ дефектов слухового анализатора в его периферическом и проводниковом отделах. В то же время у студентов с СДВГ оказалась ниже суммарная амплитуда компонентов P100 и N100. Подобное явление обычно характерно для состояния сна или для приема седативных препаратов.

Наиболее вероятно, что выявленный феномен обусловлен тем, что у студентов с СДВГ в обработку сенсорной, в том числе слуховой, информации вовлекается меньше нейронов, чем у студентов без СДВГ. Показано также, что у студентов с СДВГ длительность латентного периода компонентов N200 и P300 была больше, чем

у студентов без СДВГ, а также у них была ниже суммарная амплитуда компонентов P200 — N200 и N200 — P300. Это указывает на то, что у студентов с СДВГ ниже скорость обработки и передачи сенсорных сигналов в коре больших полушарий и меньше число нейронов коры, вовлеченных в этот процесс. Все это означает, что у студентов с СДВГ процесс восприятия слуховой информации не страдает, но замедляется процесс коркового анализа этой информации и процесс принятия решения. Это указывает на то, что трудности образовательной деятельности у студентов с СДВГ связаны с более длительной обработкой информации в коре больших полушарий и с вовлечением меньшего количества нейронов в этот процесс.

2.3. Другие методы исследования мозга

Магнитоэнцефалография представляет собой регистрацию параметров магнитного поля, обусловленного биоэлектрической активностью головного мозга. Она осуществляется с помощью сверхпроводящих квантовых интерференционных датчиков в специальной камере, изолирующей магнитные поля мозга от более сильных внешних полей. Метод имеет ряд преимуществ перед регистрацией традиционной ЭЭГ. В частности, радиальные составляющие магнитных полей, регистрируемые со скальпа, не претерпевают таких сильных искажений, как ЭЭГ. Это позволяет более точно рассчитывать положение генераторов ЭЭГ-активности, регистрируемой со скальпа.

Компьютерная томография мозга (КТМ) проводится с использованием томографа или специализированного нейротомографа. Она позволяет прижизненно получить точные и детальные изображения изменений плотности мозгового вещества человека на основе применения рентгеновского излучения и компьютерной обработки результатов анализа. При этом можно получить множество изображений «живого» мозга (по совокупности измерений каждого слоя проводится компьютерный синтез томограммы), в том числе воссоздать картину поперечных срезов мозга или отдельных его фрагментов. КТМ позволяет определить местоположение опухоли, получить представления о распределении регионального мозгового кровотока и интенсивности обмена веществ в различных структурах головного мозга. О высокой разрешающей способности метода говорит тот факт, что определение максимально активизированных участков мозга может осуществляться с точностью до 1 мм.

Ядерно-магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная трансаксиальная и функционально-магнитно-резонансная томография мозга являются более совершенными вариантами компьютерной томографии мозга, в которых используется эффект

ядерного магнитного резонанса (ЯМР-томография), позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и функционального магнитного резонанса (ФМР). Эти методы относятся к наиболее перспективным способам неинвазивного комплексного изучения структуры, метаболизма и кровотока мозга.

При **ЯМР-томографии** получение изображения основано на определении в мозговом веществе распределения плотности ядер водорода (протонов) и на регистрации некоторых их характеристик при помощи мощных электромагнитов, расположенных вокруг тела человека. Преимущество ЯМР-томографии заключается в отсутствии ионизирующего излучения, в возможности многоплоскостного исследования (с помощью этого метода можно получить четкие изображения «срезов» мозга в различных плоскостях) и в большей разрешающей способности.

Позитронно-эмиссионная трансаксиальная томография (ПЭТ-сканирование) сочетает возможности компьютерной томографии мозга и радиоизотопной диагностики, для которой используются ультракороткоживущие позитронизлучающие изотопы, или «метки» (это естественные метаболиты мозга), которые вводятся через дыхательные пути или внутривенно. В активных участках мозга, как известно, кровоток повышен, поэтому в них накапливается больше радиоактивной «метки». Излучение этой «метки» преобразуется в изображение на дисплее. С помощью ПЭТ измеряют региональный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы или кислорода в отдельных участках головного мозга. ПЭТ позволяет осуществлять прижизненное картирование на «срезах» мозга регионального обмена веществ и кровотока.

Метод функциональной магнитно-резонансной томографии (ФМРТ) — это вариант совмещения метода ЯМР с измерением интенсивности мозгового кровотока при помощи позитронно-эмиссионной томографии. В основе лежит представление о связи между активностью нейронов и притоком к ним кислорода, который меняет магнитные свойства гемоглобина как переносчика кислорода. Чем больше молекул гемоглобина находится в состоянии оксигемоглобина, тем выше интенсивность магнитного резонанса крови. Примен ение ФМРТ существенно расширило возможности прижизненного исследования структурных и функциональных особенностей мозга.

Методы регистрации электрической активности кожи (ЭАК), или кожно-гальванической реакции (КГР). КГР представляет собой запись изменения разности потенциалов и электрического сопротивления слабому электрическому току между двумя участками поверхности кожи (например, между тыльной и ладонной поверхностью кисти) при появлении эмоциональной реакции, что обусловлено изменением потоотделения. В конце XIX в. французский

врач К. Фере предложил регистрировать изменение сопротивления кожи при пропускании через нее слабого тока, а российский физиолог И. Тарханов (князь Иван Тархнишвили) предложил регистрировать разность потенциалов между двумя участками кожи без пропускания тока. В КГР-грамме выделяют тонический компонент, т. е. фоновый уровень электропроводности в отсутствии сигнала 2, вызывающего изменение потоотделения, и фазический компонент, т. е. ответную реакцию на предъявляемый сигнал. По величине КГР, в частности по амплитуде фазического компонента, можно определить уровень эмоционального напряжения человека, т. е. степень активации симпатического отдела ВНС под влиянием возникших эмоций.

Методы регистрации работы отдельных систем и органов. При изучении функционального состояния мозга нередко применяются методы регистрации деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, мышечной системы. Среди них — электрокардиография, или ЭКГ (регистрация электрической активности сердца) и ее варианты, включая такие методы, как интервалокардиография; пульсометрия, или кардиотахометрия; тонометрия (измерение артериального давления); реография (регистрация изменения сопротивления электрическому току как отражение изменения кровотока в соответствующем органе); плетизмография (регистрация изменения объема органа в связи с изменением его кровенаполнения); пневмография (регистрация дыхательных движений и изменения объема грудной клетки); динамометрия (измерение мышечной силы), электромиография, или ЭМГ (регистрация электрической активности скелетных мышц); эргография (регистрация работы скелетных мышц) и многие другие. Широко используются методы, отражающие реакции глаз, в том числе сужение и расширение зрачка (пупиллометрия, т. е. регистрация изменения диаметра зрачка), мигание, или моргание, а также глазные движения (электроокулография — регистрация электрической активности глазодвигательных мышц).

Как известно, диаметр зрачка человека может меняться (в пределах от 1,5 до 9 мм), что зависит от количества падающего на глаз света: на свету зрачок сужается, в темноте — расширяется. Он также зависит от состояния ВНС (размер зрачка существенно изменяется при эмоциональных реакциях). Последнее позволяет широко использовать пупиллометрию для изучения субъективного отношения людей к тем или иным внешним раздражителям. Мигание (моргание) представляет собой периодическое смыкание век. Длительность одного мигания составляет примерно 0,35 с, а число миганий в 1 мин варьирует от 1 до 46, а в среднем оно составляет 7,5 в мин.

Известно также, что частота мигания изменяется в зависимости от психического состояния человека. Поэтому в психофизиологии

широко используется метод регистрации мигания. Движения глаз разнообразны по функции, механизму и биомеханике. Существуют разные типы глазных движений, выполняющие различные функции, наиболее важная из них — это функция движений глаз, направленная на поддержание изображения в центре сетчатки.

В целом многие движения глаз зависят от функционального состояния мозга, в связи с чем метод регистрации движения глаз, в том числе электроокулография, широко применяется в психофизиологии.

Оценка эмоционального состояния с помощью «детектора лжи». Многие из указанных выше показателей широко применяются в специальном приборе, предназначенном для выявления эмоционального состояния человека. Он называется «детектором лжи» и представляет собой полиграф, одновременно регистрирующий комплекс физиологических показателей (КГР, ЭЭГ, ЭКГ и др.) с целью выявления динамики эмоционального состояния. С человеком, проходящим обследование на полиграфе, проводят собеседование, в ходе которого наряду с нейтральными задают вопросы, составляющие предмет специальной заинтересованности. По характеру физиологических реакций, сопровождающих ответы на разные вопросы, можно судить об эмоциональной реактивности человека и в какой-то мере о степени его искренности в данной ситуации. Поскольку в большинстве случаев специально необученный человек не контролирует свои вегетативные реакции, детектор лжи дает, по некоторым оценкам, до 71 % случаев обнаружения обмана.

Неинструментальные методы исследования (тестирование с помощью опросников). В физиологии, психологии и психофизиологии в последние годы широко используются опросники, корректурные тесты и другие варианты неинструментальных методов исследования. К ним относятся личностный опросник Ганса Айзенка, используемый с целью определения экстраверсированности и эмоциональной стабильности (нейротизма), и типа ВНД человека.

Для оценки характера человека применяется Миннесотский личностный опросник (MMPI), предложенный в 1967 г. Джоном Мак Кинли, а также 16-факторный личностный опросник Рэймонда Кеттела. Для оценки эмоционального состояния, уровня тревожности и стресса применяются тест Джона Тейлора, или шкала манифестации тревоги Тейлора, опросник личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера — Ю. Л. Ханина. Для оценки самочувствия, активности и настроения — психологический тест «САН» В. А. Доскина и соавторов, а также цветовой тест Макса Люшера. Для оценки подвижности нервных процессов (возбуждения и торможения), умственной продуктивности, концентрации и распределения внимания применяются разнообразные корректурные тесты, например, тест В. Я. Анфимова, тест Анри Тулуз-Пьерона. Для исследования

мышления и интеллектуальных способностей применяют тест Джона Равена, тест Дэвида Векслера, тест Ганса Айзенка для определения показателя интеллекта (IQ). Для оценки различных характеристик внимания, в частности объема и переключения, применяется тест Вальтера Шульте (Платонова — Шульте, или Горбова — Шульте), тест перепутанных линий (устойчивость и концентрация внимания), для оценки памяти — тест Джекобса (объем кратковременной слуховой памяти), тест Шарлотты Бюллер (объем смысловой памяти).

В настоящее время процедура тестирования и оценка его результатов упрощена за счет использования компьютерных вариантов указанных тестов.

Метод моделирования. При изучении механизмов работы мозга применяется метод моделирования, рамки которого существенно расширены в связи с внедрением компьютерных технологий. Под моделью обычно понимают искусственно созданный механизм, имеющий определенное подобие с данным рассматриваемым механизмом. Модель в определенной степени упрощает объект исследования, отражая наиболее существенные черты моделируемого объекта.

Одним из постулатов нейрофизиологии является утверждение о сходстве по аналогии. Два механизма считаются аналогичными, если органы, соответствующие один другому, выполняют одну и ту же функцию. Из аналогии двух механизмов делается заключение о том, что функции одного механизма присущи и другому, у которого наличие таких функций экспериментально еще не установлено.

В психофизиологии используют два варианта моделирования: моделирование физиологических процессов, обеспечивающих психическую функцию, и моделирование ситуации, т. е. организация того или иного вида человеческой деятельности путем искусственного конструирования среды, в которой осуществляется эта деятельность.

Выбор методов исследования и интерпретация показателей. Практически использование любого метода физиологического исследования неразрывно связано с выдвижением и разработкой гипотезы как некоторого предположения, являющегося логическим развитием системы суждений и умозаключений, призванных объяснить имеющийся материал наблюдений и экспериментов.

При выборе методов исследования следует иметь ввиду, что физиологические показатели в зависимости от целей исследований могут выполнять две основные роли: целевую (смысловую) и служебную (вспомогательную). Например, при изучении биотоков мозга в процессе умственной деятельности целесообразно (параллельно с ЭЭГ) регистрировать движения глаз, мышечное напряжение и другие показатели. В этом случае показатели ЭЭГ несут смысловую нагрузку, связанную с данной задачей, в то время как остальные показатели служат для контроля артефактов и качества регистрации биотоков (регистрация глазных движений), контроля эмоциональных состояний испытуемого (регистрация КГР), поскольку хорошо известно, что глазные движения и эмоциональное напряжение могут привносить помехи и искажать картину биотоков, особенно когда испытуемый решает какую-либо задачу. В то же время в другом исследовании, например, при изучении физиологических механизмов эмоциональной сферы человека, регистрация глазных движений может играть смысловую, а не служебную роль.

Тема 3
МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОНА. ВЗРОСЛЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ И ПРОГРАММИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ НЕЙРОНОВ

Центральная нервная система (ЦНС) координирует деятельность всех органов и систем, обеспечивает эффективное приспособление организма к изменениям окружающей среды, формирует целенаправленное поведение. Она представлена спинным, продолговатым, мостом, средним и промежуточным мозгом, мозжечком, базальными ганглиями и корой полушарий головного мозга. Каждая из этих структур имеет морфологическую и функциональную специфику. Но у всех структур, наряду с этим, есть ряд общих свойств и функций, к которым относятся: нейронное строение; электрическая или химическая синаптическая связь между нейронами; образование локальных сетей из нейронов, реализующих специфическую функцию; множество прямых и обратных связей между структурами; способность нейронов всех структур к восприятию, обработке, хранению и передаче информации; преобладание числа входов для ввода информации над числом выходов для вывода информации; способность к параллельной обработке разной информации; способность к саморегуляции; функционирование на основе рефлекторного доминантного принципа.

Число нервных элементов, будучи очень ограниченным у примитивных организмов, в процессе эволюционного развития нервной системы достигает многих миллиардов у приматов и человека (нервных клеток — 60 %, клеток нейроглии — 40 % от объема нервной ткани). При этом количество синаптических контактов между нейронами приближается к астрономической цифре — 10^{15}. Сложность организации ЦНС проявляется также в том, что структура и функции нейронов различных отделов мозга значительно варьируют. Тем не менее, результаты исследования различных отделов мозга или клеток нервной системы животных, стоящих на разных уровнях эволюционного развития, позволяют выделить ряд общих

закономерностей, определяющих течение основных нервных процессов: возбуждения и торможения в нейронах и синапсах ЦНС.

Структурно-функциональной единицей нервной системы является нейрон — специализированная клетка, способная принимать, обрабатывать, кодировать, передавать и хранить информацию, реагировать на раздражения, устанавливать контакты с другими нейронами и клетками органов. Уникальными особенностями нейронов является способность генерировать электрические разряды и наличие специализированных окончаний — синапсов, служащих для получения информации и для ее передачи другим нейронам.

Составные части нейрона. Нейрон (нервная клетка, нейроцит) состоит из клеточного тела (перикариона, сомы) и отростков, обеспечивающих проведение нервных импульсов — дендритов, приносящих импульсы к телу нейрона, и аксона (нейрита), несущего импульсы от тела нейрона. Функционально в нейроне выделяют три части: воспринимающую, интегративную и передающую. К воспринимающей части относят дендриты и перикарион, к интегративной — перикарион (сому) и аксонный холмик, а к передающей — аксонный холмик и аксон (рис. 3.1).



Рис. 3.1. **Строение нейрона**

Общее число нейронов. Их общее количество в нервной системе человека превышает 100 млрд (10^{11}), а по некоторым оценкам достигает одного триллиона (10^{12}). При этом на одном нейроне может быть до 10 000 синапсов, т. е. входов. К рождению нейроны частично утрачивают способность к делению, поэтому в течение постнатальной жизни их количество не увеличивается, а, напротив, в силу естественной убыли клеток постепенно снижается, хотя благодаря взрослому нейрогенезу скорость этой убыли может существенно снижаться.

Апоптоз нейронов. Гибель нейронов в физиологических условиях у взрослого человека сравнительно невелика и осуществляется механизмом апоптоза. Избыточной потере нейронов препятствует

их относительно высокая устойчивость к развитию апоптоза. Заметим, что подобная устойчивость характерна для всех необновляемых клеток. Гибель нейронов значительно ускоряется в старости, приводя к потере 20—40 % клеток в некоторых участках головного мозга. Вместе с тем гибель нейронов при нейродегенеративных заболеваниях нервной системы (болезнях Альцгеймера, Гентингтона, Крейцфельда — Якоба, паркинсонизме, боковом амиотрофическом склерозе и др.) возрастает вследствие ненормально высокой активности апоптоза, что приводит к резкому снижению их содержания в определенных участках ЦНС.

Развитие неврологических нарушений, которые выявляются у 90 % больных СПИДом, связано с потерей 40—50 % нейронов в коре головного мозга, которые также погибают путем апоптоза.

Более подробно вопрос о механизмах и физиологической роли апоптоза обсуждается в конце данной главы.

3.1. Морфологические особенности нейрона

Общая морфологическая характеристика тела нейрона. Собственно нервные клетки, или нейроциты, без их отростков — это клетки различной формы (округлой, овальной, уплощенной, яйцевидной или пирамидной) и различных размеров, которые варьируют от самых мелких с диаметром тела 4—5 мкм до наиболее крупных с диаметром тела около 140—150 мкм. Длина отростков нервных клеток варьирует от десятых долей миллиметра до 1,5 м. Перикарион, или сома нейрона, имеет клеточную мембрану и содержит ядро, рибосомы, лизосомы, вещество Ниссля, аппарат Гольджи, митохондрии, микротрубочки и другие внутриклеточные органеллы.

Плазмолемма нейрона окружает цитоплазму нейрона. Она имеет типичное строение, описанное в нашей книге «Нейрофизиология: основы нейрофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020). Благодаря плазмолемме все нейроны имеют мембранный потенциал, кратковременное изменение которого представляет собой потенциал действия (ПД), или «нервный импульс». Мембрана нейрона содержит набор ионных каналов (Na-, Ca-, K-, Cl-), ионных насосов (Na-K-насос, Cl-насос, Ca-насос) и ионных обменников, функционирующих за счет энергии гидролиза АТФ, а также набор многочисленных белков-рецепторов, способных реагировать с различными медиаторами, среди которых ацетилхолин, норадреналин, дофамин, серотонин, глутамат, АТФ, ГАМК, глицин, нейропептиды и другие вещества. Часть рецепторов нейронов являются ионотропными, а часть — метаботропными, т. е. относятся к семейству рецепторов, ассоциированных с G-белком, передающих сигнал внутрь нейрона с участием ГТФ-связывающего белка. С участием этих клеточных рецепторов нейрон получает всю необходимую информацию от других нейронов, а также меняет свое функциональное состояние, переходя из состояния покоя в состояние возбуждения или торможения.

Ядро в большинстве нейронов расположено в центре тела клетки. Как правило, ядро крупное, сферической формы, светлое, с мелкодисперсным хроматином (преобладанием эухроматина), одним (иногда 2—3) крупным ядрышком. Эти особенности отражают высокую активность процессов транскрипции в ядре нейрона. Ядро нейрона окружено двухслойной мембраной, через поры которой происходит обмен между нуклеоплазмой и цитоплазмой. При активации нейрона ядро за счет выпячиваний увеличивает свою поверхность, что усиливает ядерно-плазматические отношения, стимулирующие функции нервной клетки.

Ядро нейрона содержит генетический материал. Он обеспечивает дифференцировку, конечную форму клетки, а также типичные для данной клетки связи. Другой существенной функцией ядра является регуляция синтеза белков нейрона, который непрерывно происходит в нейроне в течение всей его жизни. Нейроны также содержат ядрышко, богатое РНК. Около ядрышка в нейронах у лиц женского пола часто выявляется тельце Барра — крупная глыбка хроматина, содержащая конденсированную Х-хромосому. Она особенно заметна в нейронах коры полушарий большого мозга и симпатических нервных узлов.

Гранулярная эндоплазматическая сеть (ГЭС) и базофильное вещество Ниссля. В нейронах хорошо развита гранулярная эндоплазматическая сеть, что говорит о высокой интенсивности синтетических процессов. Важной особенностью ГЭС нейронов является то, что ее цистерны часто образуют отдельные комплексы из параллельно лежащих уплощенных анастомозирующих сегментов, которые на светооптическом уровне при окраске анилиновыми красителями имеют вид базофильных глыбок. Эти глыбки получили такие названия, как хроматофильная субстанция, или базофильное вещество Ниссля, субстанция Ниссля, тельца Ниссля, тигроидное вещество, тигроид.

Базофильное вещество Ниссля, которое впервые описал в конце XIX в. немецкий невропатолог Франц Ниссль (Nissl F.), представляет собой уплощенные цистерны, содержащие многочисленные свободные и прикрепленные к мембранам рибосомы и полирибосомы. Они являются местом синтеза белков нейрона. Характер распределения телец Ниссля варьирует в отдельных типах нейронов, что определяется функциональной активностью нейрона. Например, у новорожденных нейроны лобной доли коры большого мозга не имеют телец Ниссля, в то время как в структурах, обеспечиваю-

щих жизненно важные безусловные рефлексы (спинной мозг, ствол головного мозга), нейроны содержат большое количество телец Ниссля. Существует определенная зависимость между развитием в онтогенезе телец Ниссля и формированием первичных поведенческих реакций у человека. Это обусловлено тем, что активность нейронов, установление контактов с другими нейронами зависят от их синтетической деятельности.

У взрослых людей наиболее крупных размеров тельца Ниссля достигают в мотонейронах. Показано, что при длительном раздражении или повреждении нейрона комплексы цистерн эндоплазматического ретикулюма распадаются на отдельные элементы, что на светооптическом уровне проявляется исчезновением телец Ниссля, т. е. хроматолизом, или тигролизом. Это означает, что длительное возбуждение нейрона приводит к прекращению синтеза специфического белка. Установлено, что тельца Ниссля аксоплазматическим током из перикариона нейрона перемещаются в аксон. Если аксон случайно перерезан, то в перикарионе тельца Ниссля временно исчезают, и ядро сдвигается к одной стороне нейрона. В случае регенерации аксона тельца Ниссля появляются вновь.

Агранулярная эндоплазматическая сеть в нейронах образована трехмерной сетью анастомозирующих цистерн и трубочек, участвующих в синтетических процессах и внутриклеточном транспорте веществ.

Комплекс, или аппарат, Гольджи хорошо развит в нейронах. Его первое описание как гистологической структуры было сделано в 1898 г. Камилло Гольджи (Golgi C.) именно на основе исследования нейронов. Аппарат Гольджи состоит из множества диктиосом (пластинчатых образований), расположенных вокруг ядра в виде сети. Считается, что аппарат Гольджи предназначен для посттрансляционной модификации синтезированных в эндоплазматической сети белков, в том числе их фосфорилирования или гликозилирования, и в транспорте этих белков на поверхность нейронов или в субклеточные структуры, например, в лизосомы.

Митохондрии очень многочисленны, особенно их много у аксонного холмика и в области синапсов, т. е. в наиболее активных областях цитоплазмы нейрона. Митохондрии за счет образования большого количества АТФ в процессе окислительного фосфорилирования обеспечивают высокие энергетические потребности нейрона, связанные со значительной активностью синтетических процессов, проведением нервных импульсов, деятельностью ионных насосов и транспортеров. Митохондрии нейронов обычно имеют палочковидную форму и характеризуются быстрым изнашиванием и обновлением, т. е. коротким жизненным циклом. При активной деятельности нейрона количество митохондрий возрастает.

Лизосомальный аппарат, или аппарат внутриклеточного переваривания, обладает высокой активностью и представлен эндосомами и многочисленными лизосомами различных размеров. Интенсивные процессы аутофагии (гидролиза) обеспечивают постоянное обновление компонентов цитоплазмы нейрона. При дефектах ряда лизосомальных ферментов в цитоплазме нейронов накапливаются непереваренные продукты, что нарушает их функции и вызывает болезни накопления, например, ганглиозидоз.

Цитоскелет нейронов хорошо развит. Он представлен типичными элементами — микротрубочками (нейротрубочками), промежуточными филаментами (нейрофиламентами). Они образуют трехмерную опорно-сократительную сеть, играющую важную роль в поддержании формы этих клеток и, в особенности, их длинного отростка — аксона.

Нейротрубочки и промежуточные филаменты необходимы для поддержания формы перикариона и, особенно, отростков нейронов. Они состоят из структурных белков нейрона, которые синтезируются в его эндоплазматической сети. Диаметр нейротрубочек достигает 24 нм, а диаметр нейрофиламентов — до 10 нм. Нейротрубочки и нейрофиламенты связаны друг с другом поперечными мостиками. При гистологической фиксации нейронов нейрофиламенты склеиваются в пучки, которые окрашиваются солями серебра. Такие образования (фактически являющиеся артефактами) на светооптическом уровне описаны под названием **нейрофибрилл** — нитей толщиной 0,5—3 мкм, образующих сеть в перикарионе. Нейротрубочки, помимо опорной функции, выполняют транспортную функцию, способствуя переносу веществ из сомы нейрона в его отростки.

Пигменты (включения) нейронов представлены липофусцином и нейромеланином.

Липофусцин — это желто-коричневый пигмент, который находится в нейроне в виде липидных капель или гранул. Липофусцин нередко называют пигментом старения, или пигментом изнашивания. Однако это название, вероятно, неправильное, т. к. липофусцин выявляется и в нейронах плодов. На постнатальном этапе развития пигмент сначала появляется в нервных клетках ганглиев, а позже — в нейронах ЦНС. Этот пигмент, действительно, накапливается с возрастом, но его значение для функции нейрона остается неясным. Полагают, что он представляет собой продукт «изнашивания», который не может быть удален с помощью лизосом и поэтому накапливается в остаточных тельцах на протяжении всей жизни нервной клетки.

Второй пигмент нейронов — **меланин** (иногда его называют нейромеланин) встречается в виде темно-коричневого пигмента лишь в некоторых нейронах ствола мозга, в том числе в дофами-

нергических нейронах черной субстанции и норадренергических нейронах голубого пятна, а также в нейронах симпатической и парасимпатической систем, в том числе блуждающего нерва. Функциональное значение меланина, содержащегося в телах нейронов, неизвестно. Высказано предположение, что нейромеланин является компонентом антиоксидантной защиты.

Напомним, что в клетках кожи меланин образуется из аминокислоты тирозина и под влиянием солнечного света переходит из дисперсионного состояния в агрегатное, что дает эффект загара. Образование меланина в коже усиливается под влиянием меланоцитстимулирующего гормона (МСГ) средней доли гипофиза, который повышает активность тирозиназы. В свою очередь продукция МСГ регулируется гормонами гипоталамуса, в том числе усиливается под влиянием МСГ-либерина и тормозится под действием МСГ-статина. Можно предположить, что нейромеланин — это своеобразное депо тирозина в тех нейронах, медиатором которых являются катехоламины (норадреналин, адреналин или дофамин), синтезируемые из тирозина. При болезни Паркинсона, обусловленной недостатком дофамина, содержание нейромеланина снижено на 50 %.

Обмен веществ в нейроне. Необходимые питательные вещества и соли доставляются в нервную клетку в виде водных растворов. Продукты метаболизма также удаляются из нейрона в виде водных растворов.

Белки нейронов служат для пластических и информационных целей. В ядре нейрона содержится ДНК, в цитоплазме преобладает РНК, которая сосредоточена преимущественно в тельцах Ниссля. Скорость обновления белков в филогенетически более новых структурах нервной системы выше, чем в более старых. Наибольшая скорость обмена белков в сером веществе коры большого мозга, а наименьшая — в спинном мозге.

Липиды нейронов служат энергетическим и пластическим материалом. Кроме того, липиды, входя в состав миелиновой оболочки нервных волокон, обеспечивают высокое электрическое сопротивление таких оболочек. У некоторых нейронов это сопротивление достигает 1000 Ом/см^2 поверхности. Обмен липидов в нервной клетке происходит медленно. Возбуждение нейрона уменьшает содержание липидов. Обычно после длительной умственной работы, при утомлении количество фосфолипидов в клетке уменьшается.

Углеводы являются основным источником ресинтеза АТФ, т. е. основным источником энергии нейронов. Глюкоза, поступая в нервную клетку, превращается в гликоген. При необходимости гликоген под влиянием ферментов гликогенолиза (гликогенфосфорилазы, олигосахарилтрансферазы, фосфоглюкомутазы и глюкозо-6-фосфатазы), находящихся в нейроне, вновь превращается в глюкозу. Вследствие того, что запасы гликогена при работе нейрона

не обеспечивают полностью его энергетические траты, источником энергии для нервной клетки служит глюкоза крови. Глюкоза расщепляется в нейроне преимущественно аэробным путем. Этим объясняется высокая чувствительность нервных клеток к недостатку кислорода. Увеличение в крови адреналина, а также активная деятельность организма приводят к увеличению потребления углеводов нейронами. При наркозе потребление углеводов снижается.

Неорганические вещества в нейроне представлены катионами K^+, Na^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, а также анионами Cl^- и HCO_3^-. Кроме того, в нейроне имеются различные микроэлементы (например, Fe^{2+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Mn^{2+}), которые участвуют в регуляции активности ферментов (металлоферментов). Количество микроэлементов в нейроне зависит от его функционального состояния. Так, при рефлекторном или кофеиновом возбуждении содержание ионов Cu^{2+} и Mn^{2+} в нейроне снижается.

Потребление энергии в нейроне в состоянии покоя и возбуждения различено. Об этом свидетельствует значение дыхательного коэффициента нейронов (ДК — это отношение объема выделенного CO_2 к объему поглощенного O_2). В состоянии покоя ДК равен 0,8 (это указывает на то, что в качестве источника энергии используются преимущественно жирные кислоты и углеводы), а при возбуждении нейрона ДК достигает 1,0, т. е. нейрон полностью переключается на потребление глюкозы как источника ресинтеза АТФ. При возбуждении нейрона потребление кислорода в нем возрастает в 2 раза.

Морфологические особенности дендритов. Отростки, по которым к телу нервной клетки поступает возбуждение от рецепторов, называются дендритами (от греч. Δένδρον, (dendron) — дерево). Они дихотомически (от греч. διχοτομία: δ χ — надвое + τομ — деление, разрез) наподобие ветвей дерева ветвятся, при этом их ветви расходятся под острыми углами, так что имеется несколько порядков ветвления, и концевые веточки очень тонкие. У типичного двигательного нейрона спинного мозга (альфа-мотонейрон) обычно насчитывается от 5 до 15 крупных дендритов, у отдельных нейронов их может быть до 1500. Примерно 80—90 % поверхности нейрона приходится на долю дендритов, поэтому для приема импульсов потенциально доступна значительная часть поверхности клетки. В целом необходимость такого ветвления обусловлена тем, что нейрон как информационная структура должен иметь большое количество входов.

Как видно, у нейрона может быть до 1500 входов информации и один выход. В большинстве случаев дендриты имеют относительно небольшую длину и сильно ветвятся вблизи тела нейрона. Крупные стволовые дендриты содержат все виды органелл, по мере снижения их диаметра в них исчезают элементы комплекса Голь-

джи, а цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулюма сохраняются. Нейротрубочки и нейрофиламенты многочисленны и располагаются параллельными пучками; они обеспечивают дендритный транспорт, который осуществляется из тела клетки вдоль дендритов со скоростью около 3 мм/ч. Дендриты имеют тот же комплекс органелл, что и перикарион.

Шипиковый аппарат дендритов. Дендриты проводят импульсы к телу нейрона, получая сигналы от других нейронов через многочисленные межнейронные контакты (аксо-дендритические синапсы), расположенные на них в области особых цитоплазматических выпячиваний — дендритных шипиков. Во многих шипиках имеется особый шипиковый аппарат, состоящий из 3—4 уплощенных цистерн, разделенных участками плотного вещества. Шипики представляют собой лабильные структуры, которые разрушаются и образуются вновь; их число резко падает при старении, а также при снижении функциональной активности нейронов. Если данный шипик или группа шипиков длительное время перестает получать информацию, то эти шипики исчезают.

Чем сложнее в эволюционном отношении функция нервной системы, чем больше разных сенсорных структур посылают информацию к данной структуре, тем больше шипиков на дендритах нейронов. Больше всего шипиков содержится на пирамидных нейронах двигательной зоны коры большого мозга — здесь на каждом нейроне их число достигает нескольких тысяч. Шипики занимают до 43 % поверхности мембраны сомы и дендритов. За счет шипиков воспринимающая поверхность нейрона значительно возрастает и может достигать, например у клеток Пуркинье мозжечка, 250 000 мкм^2.

Морфологические особенности аксона. Аксон (от др.-греч. ξων — ось), или нейрит, — это центральный, или осевой, отросток нейрона, по которому нервный импульс направляется к другой нервной клетке или к рабочему органу. Аксон всегда один. Он отходит от утолщенного участка тела нейрона, не содержащего вещества Ниссля, но богатого микротрубочками и нейрофиламентами. Место выхода аксона из тела нейрона называется аксонным холмиком, или начальным сегментом. Именно в этом участке происходит возбуждение нейрона, т. е. генерация ПД, т. к. именно эта часть нейрона обладает наибольшей возбудимостью. Длина аксона у человека варьирует от 1 мм до 1,5 м. Аксон данной клетки имеет постоянный диаметр, который варьирует от 1 до 20 мкм. Чем больше диаметр аксона, тем выше скорость распространения возбуждения по нему.

Характеристика аксоплазмы. В крупных нейронах аксон может содержать до 99 % объема цитоплазмы нейрона. Центральная часть цитоплазмы аксона (аксоплазма) содержит пучки нейрофиламентов (толщиной до 10 нм), ориентированных вдоль его длины. Вдоль всего аксона ближе к периферии располагаются пучки микротрубочек,

цистерны агранулярной эндоплазматической сети (они представлены в виде мелких аксоплазматических пузырьков), нитевидные митохондрии, сложная сеть нейрофиламентов. В то же время в аксоплазме практически отсутствует гранулярная эндоплазматическая сеть (и, следовательно, тельца Ниссля и рибосомы), а также элементы аппарата Гольджи. Это указывает на то, что аксон зависит от перикариона (тела нейрона) в отношении снабжения его белками; поэтому белки и некоторые другие макромолекулярные вещества, синтезированные в теле клетки, постепенно транспортируются к окончаниям аксона при помощи процесса, который называется аксонным транспортом (см. ниже).

Коллатерали и терминали аксона. Аксон может по своему ходу давать ответвления, или коллатерали (от лат. collateralis — боковой). Коллатеральные ветви, если они есть, отходят от аксона почти под прямым углом, а затем делают более или менее прямоугольный поворот и продолжают идти вдоль аксона, от которого они ответвились, в прежнем или обратном направлении (возвратные коллатерали). Разветвления играют исключительно важную роль, т. к. увеличивают возможность передачи информации в ЦНС. Так, показано, что один аксон, идущий к коре большого мозга от нижележащих структур мозга, за счет своих разветвлений контактирует с нейронами коры, занимающими объем 0,1 мм^3, т. е. один аксон может передать сигнал к 5000 нейронов. В конечном участке аксон нередко распадается на тонкие веточки (телодендрии). Все веточки аксона заканчиваются специализированными терминалями (нервными окончаниями, или синапсами) на других нейронах или клетках рабочих органов. Эти терминали богаты митохондриями и секреторными образованиями. Передача возбуждения или торможения осуществляется с участием синапса, вопрос о котором детально рассматривается в теме 5, а также в темах 10—20.

Оболочка аксона. Аксоны всех афферентных и эфферентных нейронов, проходя в белом веществе спинного и головного мозга, миелинизированы с участием клеток нейроглии. Однако проксимальный (начальный) участок аксона, лежащий в сером веществе, лишен миелина, но покрыт цитоплазматическими отростками олигодендроцитов и астроцитов. Именно поэтому начальная часть аксона несколько тоньше, чем дистальная часть, покрытая миелином. Плазматическая мембрана миелинизированного аксона (аксолемма) лежит непосредственно под миелиновой оболочкой, окружающей аксон.

Нервное волокно и его строение. Аксон, заключенный в глиальную оболочку, называется нервным волокном. Совокупность нервных волокон образует нервные пучки, совокупность которых, в свою очередь, формирует нервный ствол или нерв. Отметим по-

путно, что дендрит, одетый в глиальную оболочку, также называется нервным волокном.

Итак, все аксоны покрыты глиальной оболочкой, однако эта оболочка устроена по-разному: в одних случаях она содержит миелин, а в других — нет. В связи с этим все нервные волокна подразделяются на два вида — миелиновые (миелинизированные, или мякотные волокна) и безмиелиновые (немиелинизированные, безмякотные волокна). Диаметр миелиновых волокон колеблется от 1 до 25 мкм, а безмиелиновых — от 0,5 до 2 мкм. Оба вида нервных волокон состоят из центрально лежащего отростка нейрона — аксона. В составе нервного волокна он получает название осевого цилиндра. Цилиндр окружен оболочкой, которая образована совокупностью клеток олигодендроглии (или ее плоскими отростками). В периферической нервной системе эти клетки называются леммоцитами, или шванновскими клетками.

Безмиелиновые нервные волокна у взрослого располагаются преимущественно в составе вегетативной нервной системы и характеризуются сравнительно низкой скоростью проведения нервных импульсов (0,5—2 м/с). Они образуются путем погружения осевого цилиндра (аксона) в цитоплазму леммоцитов, располагающихся в виде тяжей. При этом плазмолемма леммоцита прогибается, окружая аксон, и образует дубликатуру — мезаксон. Нередко в цитоплазме одного леммоцита могут находиться до 10—20 осевых цилиндров. Такое волокно напоминает электрический кабель и поэтому называется волокном кабельного типа. Поверхность волокна покрыта базальной мембраной. В ЦНС, особенно в ходе ее онтогенетического развития, описаны безмиелиновые волокна, состоящие из «голого» аксона, лишенного оболочки из леммоцитов.

Миелиновые нервные волокна — это большая часть всех нервных волокон. Они встречаются в ЦНС и в периферической нервной системе и характеризуются высокой скоростью проведения нервных импульсов (5—120 м/с). Собственно, совокупность миелиновых волокон и образует белое вещество ЦНС. Миелиновые волокна обычно толще безмиелиновых и содержат осевые цилиндры большего диаметра. В миелиновом волокне осевой цилиндр также окружается глиальными клетками, но эти клетки вырабатывают миелин, который и окружает плазмолемму аксона. Таким образом, в миелиновых волокнах осевой цилиндр (аксон) непосредственно окружен особой миелиновой оболочкой, вокруг которой располагается тонкий слой нейролеммы.

Нейролемма представляет собой цитоплазму и ядро леммоцита, т. е. шванновской клетки. Снаружи волокно также покрыто базальной мембраной. Миелиновая оболочка на 80 % состоит из липидов, обладающих высоким омическим сопротивлением, и на 20 % из белка. Она интенсивно окрашивается осмиевой кислотой, имея

под световым микроскопом вид однородного слоя. Однако под электронным микроскопом обнаруживается, что она возникает в результате слияния многочисленных (до 300) мембранных витков (пластин). Во всех случаях образование миелиновой оболочки происходит при взаимодействии осевого цилиндра и клеток олигодендроглии (леммоцитов). Однако механизм образования этой оболочки в периферической нервной системе иной, чем в ЦНС.

Образование миелиновой оболочки и узловых перехватов Ранвье в периферической нервной системе происходит следующим образом. Погружение осевого цилиндра в леммоцит (шванновскую клетку) сопровождается формированием длинного мезаксона, который начинает вращаться вокруг аксона, образуя первые рыхло расположенные витки миелиновой оболочки. По мере увеличения числа витков (пластин) в процессе созревания миелина они располагаются все более плотно и частично сливаются. Промежутки между витками миелина заполняются цитоплазмой леммоцита. Однако наличие этих промежутков наблюдается лишь в отдельных участках, не окрашиваемых осмием. Эти участки получили название миелиновых насечек, или насечек Шмидта — Лантермана (сами по себе эти насечки, скорее всего, не играют какой-то важной физиологической роли; скорее всего, их наличие свидетельствует о конкретном механизме образования миелиновой оболочки).

При формировании миелиновой оболочки цитоплазма и ядро леммоцита оттесняются к периферии волокна, образуя нейролемму. По длине волокна миелиновая оболочка имеет прерывистый ход, благодаря чему формируются узловые перехваты, или перехваты Ранвье. Они расположены на границе соседних леммоцитов. В этих участках миелиновая оболочка отсутствует, а аксон прикрыт лишь интердигитирующими отростками соседних леммоцитов. Узловые перехваты повторяются по ходу миелинового волокна с определенными интервалами. Длина участков между узловыми перехватами зависит от толщины нервного волокна: чем оно толще, тем длиннее расстояние между перехватами. Например, в нервном волокне диаметром 10—20 мкм длина промежутка между перехватами Ранвье составляет 1—2 мм, а в тонких волокнах диаметром 1—2 мкм — 0,2 мм. В области узлового перехвата аксон часто расширяется, а в его плазмолемме присутствуют многочисленные натриевые каналы (которые отсутствуют вне перехватов под миелиновой оболочкой).

Образование миелиновой оболочки в ЦНС происходит следующим образом. Осевой цилиндр не погружается в цитоплазму олигодендроцита, а охватывается его плоским отростком, который в дальнейшем вращается вокруг него, теряя цитоплазму, причем его витки превращаются в пластинки миелиновой оболочки. В отличие от шванновских клеток, один олигодендроцит ЦНС своими отрост-

ками может участвовать в миелинизации многих (до 40—50) нервных волокон. Участки аксона в области перехватов Ранвье в ЦНС не прикрыты цитоплазмой олигодендроцитов.

Перехваты Ранвье играют важную роль в процессе проведения возбуждения по нервному волокну как в ЦНС, так и в периферической нервной системе. Распространение деполяризации в миелиновом волокне осуществляется скачками от перехвата к перехвату (сальтаторно). Деполяризация в области одного узлового перехвата сопровождается ее быстрым пассивным распространением по аксону к следующему перехвату (т. к. утечка тока в межузловом участке минимальна благодаря высоким изолирующим свойствам миелина). В области следующего перехвата импульс активирует ионные каналы и возникает новый участок локальной деполяризации и т. д. (более детально этот вопрос обсуждается ниже).

Миелинизация нервных волокон. Это важнейший механизм созревания ЦНС. В различных отделах ЦНС миелинизация совершается гетерохронно. Она начинается внутриутробно, а окончательно завершается к 30—40 годам. Миелинизация нервных волокон осуществляется в центробежном направлении, отступя несколько микрон от тела нейрона к периферии нервного волокна. Отсутствие миелиновой оболочки ограничивает функциональные возможности нервного волокна. Реакции возможны, но они диффузные и слабо координированные. По мере развития миелиновой оболочки возбудимость нервного волокна постепенно повышается. Первыми подвергаются миелинизации волокна передних корешков спинного мозга, затем — задних корешков. Ветви лицевого нерва, иннервирующие область губ, миелинизируются на 21—24-й неделе внутриутробного развития, что указывает на раннее формирование морфологической основы сосательного рефлекса, жизненно необходимого для новорожденного. После рождения в первую очередь миелинизируются периферические нервы, затем — волокна спинного мозга, стволовой части головного мозга, мозжечка и значительно позже — волокна коры больших полушарий. К 3 годам основная масса нервных волокон миелинизирована, остальные завершают этот процесс к 6 годам. Миелинизация некоторых комиссуральных путей коры больших полушарий завершается к 30—40 годам.

В процессе миелинизации происходит концентрация ионных каналов в области перехватов Ранвье, повышаются возбудимость, проводимость и лабильность нервных волокон. Так, у новорожденных нерв способен проводить 4—10 имп/с, в то время как у взрослых — 300—1000 имп/с. Скорость проведения возбуждения по нерву у взрослых в 2 раза выше, чем у новорожденных.

Транспортные потоки веществ в нейронах. Для нейрона, имеющего многочисленные короткие отростки (дендриты) и длинный отросток (аксон), важным является транспорт веществ между отдельными участками нейрона и его отростками. Различают такие виды транспорта, как аксонный (по направлению к его окончанию), дендритный (по направлению к окончаниям дендритов) и ретроградный транспорт, который направлен от отростков к перикариону. Аксонный транспорт подразделяется на два вида — медленный и быстрый транспорт. Рассмотрим эти все известные виды внутринейронального транспорта веществ.

Аксонный, или аксональный, транспорт (ток) представляет собой перемещение по аксону различных веществ и органелл. Он разделяется на антероградный (прямой — из тела нейрона по аксону) и ретроградный (обратный — из аксона в тело нейрона). Вещества переносятся в цистернах агранулярной эндоплазматической сети и в пузырьках, которые перемещаются вдоль аксона благодаря взаимодействию с элементами цитоскелета (главным образом, с микротрубочкам) посредством связанных с ними сократительных белков — кинезина и динеина; процесс транспорта является Ca^{2+}-зависимым. Антероградный аксонный транспорт включает медленный и быстрый транспорт.

Медленный аксонный транспорт совершается со скоростью 1—5 мм/сут. Он обеспечивает перенос содержимого перикариона и аксоплазмы ко всем участкам аксона. В частности, за счет механизма медленного аксонного транспорта происходит перенос элементов цитоскелета, пузырьков, лизосом и некоторых ферментов, необходимых для синтеза нейромедиаторов в окончаниях аксонов. Например, так транспортируется один из важнейших белков адренергических нейронов — тирозингидроксилаза, участвующая в синтезе норадреналина. Благодаря этому виду транспорта внешне неизменный нейрон как бы постоянно растет внутри себя, постоянно самообновляется, самоомолаживается, защищая себя от старения. Неторопливое движение внутриклеточного скелета сопровождается обеспечением участков аксона, мимо которых он «проплывает», необходимыми питательными веществами и строительными материалами в виде молекул белков и липидов (жироподобных соединений).

Быстрый аксонный транспорт совершается с относительно большой скоростью, достигающей 100—500 мм в сутки и даже 2000—2500 мм в сутки. С его участием переносятся различные питательные и биологически активные вещества, а также цистерны гранулярной эндоплазматической сети, митохондрии и пузырьки, содержащие медиаторы. Таким образом, быстрый аксонный транспорт, осуществляя жизнеобеспечение аксона, одновременно обеспечивает эффективность синаптической передачи. Характерно, что даже самый быстрый аксонный транспорт в миллионы раз медленнее скорости прохождения нервного импульса по нервному

волокну. Следует отметить, что некоторые компоненты аксона, по-видимому, транспортируются с промежуточной скоростью.

Дендритный транспорт заключается в движении веществ от тела к окончаниям дендритов. Известно, что таким способом транспортируются белки, необходимые для функционирования аксо-дендритических синапсов. В частности, транспортируется (со скоростью 3 мм/час.) ацетилхолинэстераза, которая разрушает ацетилхолин, выделяющийся в качестве медиатора в холинергических синапсах.

Ретроградные потоки веществ в нейроне осуществляют перенос веществ от аксона или дендритов к перикариону. За счет этих потоков могут транспортироваться некоторые цитоплазматические компоненты к телу клетки почти со скоростью быстрого аксонного транспорта. В частности, с участием этого вида транспорта к телу нейрона возвращаются многие цитоплазматические компоненты, что препятствует их накоплению в дендритах или аксонах.

Высказано предположение, что именно благодаря ретроградному току нейрон контролирует целостность пре- и постсинаптических мембран в случае вредных воздействий на них. Ретроградный аксонный транспорт, который осуществляется со скоростью 100—200 мм в сутки, способствует удалению веществ из терминалей, возвращению пузырьков, митохондрий. В то же время наличие антероградных и ретроградных внутринейрональных потоков веществ может явиться причиной распространения патогенных микроорганизмов. Так, например, именно за счет аксонного транспорта проникшие в нейрон нейротропные вирусы (герпеса, бешенства, полиомиелита) могут распространяться по нейронным цепям.

В целом феномен транспорта используется для изучения межнейронных связей путем введения маркера в область расположения терминалей или клеточных тел и выявления областей его последующего распространения описанными механизмами.

3.2. Классификации нейронов

Существует большое многообразие нейронов ЦНС. Поэтому предложены и различные варианты их классификации. Чаще всего эта классификация осуществляется по трем признакам — морфологическим, функциональным и биохимическим.

Морфологическая классификация нейронов учитывает количество отростков у нейронов и подразделяет все нейроны на три типа: униполярные, биполярные и мультиполярные.

Униполярные нейроны (от лат. unus — один; синонимы: одноотростчатые, или однополюсные нейроны) имеют один отросток. По мнению ряда авторов, в нервной системе человека и других

млекопитающих нейроны этого типа не встречаются. Часть авторов полагает, что униполярные нейроны имеются у человека в период раннего эмбрионального развития, а в постнатальном онтогенезе они встречаются в мезэнцефалическом ядре тройничного нерва, обеспечивая проприоцептивную чувствительность жевательных мышц. Примером униполярных нейронов являются амакриновые нейроны сетчатки глаза и межклубочковые нейроны обонятельной луковицы.

Биполярные нейроны (синонимы: двухотросчатые, или двухполюсные нейроны) имеют два отростка — аксон и дендрит, обычно отходящие от противоположных полюсов клетки. В нервной системе человека собственно биполярные нейроны встречаются в основном в периферических частях зрительной, слуховой и обонятельной систем, например, биполярные клетки сетчатки глаза, спирального и вестибулярного ганглиев. Биполярные нейроны дендритом связаны с рецептором, аксоном — с нейроном следующего уровня организации соответствующей сенсорной системы. Однако значительно чаще в ЦНС человека и других животных встречается разновидность биполярных нейронов — так называемые псевдоуниполярные, или ложноуниполярные, нейроны. У них оба клеточных отростка (аксон и дендрит) отходят от тела клетки в виде единого выроста, который далее Т-образно делится на дендрит и аксон: первый идет с периферии от рецепторов, второй направляется в ЦНС. Эти клетки встречаются в сенсорных спинальных и краниальных ганглиях. Они обеспечивают восприятие болевой, температурной, тактильной, проприоцептивной, барорецептивной и вибрационной сигнализации.

Мультиполярные нейроны имеют один аксон и много (2 и более) дендритов. Они наиболее распространены в нервной системе человека. Описано до 60—80 вариантов этих клеток. Они представляют разновидности веретенообразных, звездчатых, корзинчатых, грушевидных и пирамидных клеток.

По длине аксона выделяют клетки Гольджи I типа (с длинным аксоном) и клетки Гольджи II типа (с коротким аксоном).

С точки зрения **локализации нейронов** их можно разделить на нейроны ЦНС, т. е. находящиеся в спинном (спинальные нейроны) и головном мозге (бульбарные, мезенцефальные, церебеллярные, гипоталамические, таламические, корковые), а также за пределами ЦНС, т. е. входящие в состав периферической нервной системы — это нейроны вегетативных ганглиев, а также нейроны, составляющие основу метасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС).

Функциональная классификация нейронов разделяет их по характеру выполняемой ими функции (в соответствии с их местом

в рефлекторной дуге) на три типа: афферентные (чувствительные), эфферентные (двигательные) и ассоциативные.

1. **Афферентные нейроны** (синонимы: чувствительные, рецепторные, центростремительные), как правило, являются ложноуниполярными нервными клетками. Тела этих нейронов располагаются не в ЦНС, а в спинномозговых узлах или чувствительных узлах черепно-мозговых нервов (краниальные узлы). Один из отростков, отходящий от тела нервной клетки, следует на периферию, к тому пли иному органу, и заканчивается там сенсорным рецептором, который способен трансформировать энергию внешнего стимула (раздражения) в нервный импульс. Второй отросток направляется в ЦНС (спинной мозг) в составе задних корешков спинномозговых нервов или соответствующих чувствительных волокон черепно-мозговых нервов. Как правило, афферентные нейроны имеют небольшие размеры и хорошо разветвленный на периферии дендрит. Функции афферентных нейронов тесно связаны с функциями сенсорных рецепторов. Таким образом, афферентные нейроны генерируют нервные импульсы под влиянием изменений внешней или внутренней среды.

Часть нейронов, принимающих участие в обработке сенсорной информации, которые можно рассматривать как афферентные нейроны высших отделов мозга, принято делить в зависимости от чувствительности к действию раздражителей на моносенсорные, бисенсорные и полисенсорные.

Моносенсорные нейроны располагаются чаще в первичных проекционных зонах коры и реагируют только на сигналы своей сенсорности. Например, значительная часть нейронов первичной зоны зрительной области коры полушарий головного мозга реагирует только на световое раздражение сетчатки глаза. Моносенсорные нейроны подразделяют функционально по их чувствительности к разным качествам одного раздражителя. Так, отдельные нейроны слуховой зоны коры больших полушарий головного мозга могут реагировать на предъявления тона 1000 Гц и не реагировать на тоны другой частоты. Они называются мономодальными. Нейроны, реагирующие на два разных тона, называются бимодальными, на три и более — полимодальными.

Бисенсорные нейроны чаще располагаются во вторичных зонах коры какого-либо анализатора и могут реагировать на сигналы как своей, так и другой сенсорности. Например, нейроны вторичной зоны зрительной области коры больших полушарий головного мозга реагируют и на зрительные, и на слуховые раздражения.

Полисенсорные нейроны — это чаще всего нейроны ассоциативных зон мозга; они способны одновременно реагировать на раздражение слуховой, зрительной, кожной и других рецептивных систем.

2. **Эфферентные нейроны** (синонимы: двигательные, моторные, секреторные, центробежные, сердечные, сосудодвигательные и пр.) предназначены для передачи информации от ЦНС на периферию, к рабочим органам. Например, эфферентные нейроны двигательной зоны коры большого мозга — пирамидные клетки — посылают импульсы к альфа-мотонейронам передних рогов спинного мозга, т. е. они являются эфферентными для этого отдела коры большого мозга. По своему строению эфферентные нейроны — это мультиполярные нейроны, тела которых находятся в сером веществе ЦНС (или на периферии в вегетативных узлах). Аксоны этих нейронов продолжаются в виде соматических или вегетативных нервных волокон (периферических нервов) к соответствующим рабочим органам, в том числе к скелетным и гладким мышцам, а также к многочисленным железам. Основной особенностью эфферентных нейронов является наличие длинного аксона, обладающего большой скоростью проведения возбуждения. Эфферентные нейроны разных отделов коры больших полушарий связывают между собой эти отделы по аркуатным связям. Такие связи обеспечивают внутриполушарные и межполушарные отношения. Все нисходящие пути спинного мозга (пирамидный, руброспинальный, ретикулоспинальный и т. д.) образованы аксонами эфферентных нейронов соответствующих отделов ЦНС. Нейроны вегетативной нервной системы, например ядер блуждающего нерва, боковых рогов спинного мозга также относятся к эфферентным нейронам.

3. **Вставочные нейроны** (синонимы: интернейроны, контактные, ассоциативные, коммуникативные, объединяющие, замыкательные, проводниковые, кондукторные) осуществляют передачу нервного импульса с афферентного (чувствительного) нейрона на эфферентный (двигательный) нейрон. Суть этого процесса состоит в передаче полученного афферентным нейроном сигнала эфферентному нейрону для исполнения в виде ответной реакции организма. И. П. Павлов определил сущность этого как «явление нервного замыкания». Вставочные нейроны располагаются в пределах серого вещества ЦНС. По своему строению — это мультиполярные нейроны. Считается, что в функциональном отношении это наиболее важные нейроны ЦНС, т. к. на их долю приходится 97 %, а по некоторым данным — даже 99,98 % от общего числа нейронов ЦНС.

Область влияния вставочных нейронов определяется их строением, в том числе длиной аксона и числом коллатералей. Например, многие вставочные нейроны имеют аксоны, которые заканчиваются на нейронах своего же центра, обеспечивая, прежде всего, их интеграцию. Одни вставочные нейроны активируются нейронами других центров и затем распространяют эту информацию на нейроны своего центра. Это обеспечивает усиление влияния сигнала

за счет его повторения в параллельных путях и удлиняет время сохранения информации в центре. В итоге центр, куда пришел сигнал, повышает надежность воздействия на исполнительную структуру. Другие вставочные нейроны получают активацию от коллатералей эфферентных нейронов своего же центра и затем передают эту информацию назад в свой же центр, образуя обратные связи. Так организуются реверберирующие сети, позволяющие длительно сохранять информацию в нервном центре.

Вставочные нейроны по своей функции могут быть возбуждающими или тормозными. При этом возбуждающие нейроны могут не только передавать информацию с одного нейрона на другой, но и модифицировать передачу возбуждения, в частности усиливать ее эффективность. Например, в коре большого мозга имеются «медленные» пирамидные нейроны, которые влияют на активность «быстрых» пирамидных нейронов. Очевидно, что среди вставочных нейронов можно также выделить командные нейроны, пейсмекерные, зеркальные (имитационные), гормонпродуцирующие нейроны (например, нейроны тубероинфундибулярной области гипоталамуса), потребностно-мотивационные, гностические и многие другие виды нейронов.

Биохимическая классификация нейронов основана на химических особенностях нейромедиаторов, используемых нейронами в синаптической передаче нервных импульсов. Выделяют холинергические (медиатор — ацетилхолин), норадренергические (норадреналин), серотонинергические (серотонин), дофаминергические (дофамин), ГАМК-ергические (гамма-аминомасляная кислота — ГАМК), пуринергические (медиатор — АТФ, УТФ, аденозин), пептидергические (энкефалины, эндорфины, окситоцин, вазопрессин, орексин и др.). В некоторых нейронах терминали содержат одновременно два типа нейромедиатора, один из которых носит название «комедиатор», или является нейромодулятором. Распределение нейронов, использующих различные медиаторы, в нервной системе неравномерно. Нейроны, продуцирующие гормоны, можно также разделить по группам, в зависимости от природы продуцируемого ими гормона (кортиколиберин-, гонадолиберин-, тиролиберинпродуцирующие и др.).

Другие виды классификаций нейронов. Нервные клетки разных отделов нервной системы могут быть активными постоянно, без внешнего воздействия, т. е. обладают свойством автоматии. Их называют фоновоактивными нейронами. Другие нейроны проявляют импульсную активность только в ответ на какое-либо раздражение, т. е. они не обладают фоновой активностью. Некоторые нейроны, по причине их особой значимости в деятельности мозга, получили дополнительные названия по имени исследователя, впервые описавшего соответствующие нейроны. Среди них — пирамидные клетки Беца, локализованные в новой коре большого мозга; грушевидные клетки Пуркинье, клетки Гольджи, клетки Лугано (все — в составе коры мозжечка); тормозные клетки Реншоу (спинной мозг) и ряд других нейронов.

3.3. Физиология нейрона

Функции нейрона как целого образования — это обеспечение информационных процессов в ЦНС, в том числе с помощью веществ-передатчиков (нейромедиаторов). Нейроны как специализированные клетки осуществляют прием, кодирование, обработку, хранение и передачу информации. Нейроны формируют управляющие (регулирующие) команды для различных внутренних органов и для скелетных мышц (благодаря чему совершаются разнообразные локомоции), а также обеспечивают реализацию всех форм психической деятельности — от элементарных до самых сложных, включая мышление и речь. Все это обеспечивается за счет уникальной способности нейрона генерировать электрические разряды и передавать информацию с помощью специализированных окончаний — синапсов.

Однако реализация всех функций нейрона возможна лишь при совместной работе нейронов. Поэтому решающим моментом в деятельности нейрона является его способность к генерации потенциалов действия (ПД) и способность воспринимать ПД и медиаторы от других нейронов и передавать необходимую информацию другим нейронам. Все это особенно наглядно проявляется в том случае, когда нейрон является компонентом нейронных объединений, в частности — составной частью рефлекторной дуги (см. ниже).

Реализация информационной функции происходит с участием всех отделов нейрона — дендритов, перикариона и аксона. При этом дендриты вместе с перикарионом специализируются на восприятии информации, аксоны (вместе с аксонным холмиком перикариона) — на передаче информации, а перикарион — на принятии решения (в широком смысле этого слова). Кроме того, тело нейрона (сома, или перикарион), помимо информационной, выполняет трофическую функцию относительно своих отростков и их синапсов. Перерезка аксона или дендрита ведет к гибели отростков, лежащих дистальнее перерезки, а, следовательно, и синапсов этих отростков. Сома обеспечивает также рост дендритов и аксона.

Физиологические свойства перикариона, или сомы нейрона. Как и все возбудимые клетки, нейроны имеют мембранный потенциал, природа которого, как уже отмечалось выше, главным образом, обусловлена неравновесным распределением ионов K^+. У большинства нейронов величина мембранного потенциала достигает минус

50—70 мВ (со знаком «минус» внутри нейрона). У фоновоактивных нейронов, т. е. обладающих спонтанной активностью, величина мембранного потенциала периодически уменьшается (т. е. наблюдается спонтанная деполяризация), в результате чего при достижении критического уровня деполяризации происходит генерация ПД. Однако большинство нейронов генерируют ПД лишь в ответ на воздействие сенсорного стимула, или на генерацию ПД вставочных и/или эфферентных нейронов. Пороговый потенциал в среднем для перикариона составляет 20—35 мВ, для дендритов — он еще выше, зато в области аксонного холмика он составляет всего 5—10 мВ. Таким образом, наиболее возбудимым участком перикариона является аксонный холмик.

Для всех нейронов характерна относительно небольшая амплитуда ПД, которая достигает 80—110 мВ. ПД по своей форме (при внутриклеточном отведении) является пикообразным. Для него характерна кратковременность спайка (1—3 мс), выраженность следовой гиперполяризации (особенно это типично для альфа-мотонейронов спинного мозга, в результате чего в этот период возбудимость нейрона понижается. Длительность абсолютной рефрактерной фазы (АРФ) для нейронов небольшая (в пределах 2—3 мс), что обеспечивает сравнительно высокий уровень лабильности нейронов. Вместе с тем для нейронов характерна высокая утомляемость, что указывает на относительно ограниченные возможности нейронов к восстановлению.

Генерация ПД, в частности фаза деполяризации, объясняется вхождением ионов Na^+ из внеклеточной среды внутрь нейрона, а фаза реполяризации — выходом ионов K^+ и активацией работы Na-K-насоса. Нейроны также имеют Ca-каналы, которые в большей степени сконцентрированы в области пресинаптической мембраны аксонных терминалей. Здесь же содержится и Ca-насос, обеспечивающий удаление ионов Ca^{2+} из пресинаптического окончания во внеклеточную среду.

Концентрация ионов Ca^{2+} во внеклеточной среде является важнейшим механизмом регуляции возбудимости нейрона. Повышение уровня Ca^{2+} (до определенных значений) снижает ее, а уменьшение — приводит к чрезмерному повышению возбудимости, что нередко сопровождается появлением спонтанной генерации ПД и возникновением судорожного состояния. Такая зависимость возбудимости от ионов Ca^{2+} связана с наличием в мембране перикариона Ca-каналов, а также Ca-зависимых K-каналов. Когда в нейроне возрастает внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+}, то это вызывает активацию Ca-зависимых калиевых каналов, что повышает выход ионов K^+ из нейрона. Следствием этого является развитие выраженной следовой гиперполяризации, которая развивается в период фазы реполяризации.

Важно отметить, что сама по себе следовая гиперполяризация играет важную роль в деятельности нейрона. Это связано с тем, что в ответ на длительную деполяризацию, которая может возникнуть под влиянием серии приходящих к нейронам импульсов, нейрон обычно генерирует не одиночный ПД, а серию ПД. Частота следования ПД в этой серии определяется величиной следовой гиперполяризации: чем она выше, тем больше интервал между соседними ПД, т. е. тем реже они генерируются. Поэтому максимальный ритм возбуждения в альфа-мотонейронах спинного мозга, у которых фаза гиперполяризации длится 100—150 мс, составляет всего 40—50 Гц. В то же время нейроны, у которых длительность фазы гиперполяризации небольшая (как у некоторых вставочных нейронов), могут генерировать ПД с частотой до 1000 Гц.

Важным для физиологии нейрона является механизм поддержания концентрации ионов K^+ в межклеточной среде. Это связано с тем, что в ЦНС нейроны и их отростки окружены узкими щелеподобными внеклеточными пространствами (ширина щели не превышает обычно 15 нм). Поэтому во время генерации ПД концентрация ионов K^+ в этих пространствах может существенно повыситься (вместо 4—5 мМ она может достигать 10 мМ), что приведет к нарушению деятельности нейрона, вплоть до генерации судорожных разрядов. Чтобы избежать этого явления клетки нейроглии, в частности астроциты, берут на себя функцию по регуляции содержания ионов K^+ во внеклеточном пространстве — при избыточном содержании ионов K^+ во внеклеточном пространстве астроциты поглощают их, а при недостаточном их содержании — выделяют эти ионы. Таким образом, астроциты выполняют функцию буферной системы в отношении ионов K^+, Ca^{2+} и, вероятно, других ионов.

Многочисленные дендриты и плазматическая мембрана перикариона богаты хеморецепторами (рецепторами, воспринимающими медиатор), за счет которых происходит восприятие сигналов, передаваемых с участием синапсов. Более подробно вопрос о рецепторах нейронов, способных воспринимать различные медиаторы, а также о процессах, протекающих на этапах «вниз по течению», изложен в теме 5 и в темах 10—20. Здесь лишь подчеркнем, что каждый нейрон имеет большое число синапсов (по некоторым данным — до 10 000), что с учетом общего числа нейронов у человека, равного примерно 10^{11} (в этом случае суммарное число синаптических контактов между нейронами приближается к астрономической цифре — 10^{15}) обеспечивает возможность хранения информации в ЦНС до 10^{19} единиц информации. Это количество информации эквивалентно практически всем знаниям, накопленным на сегодняшний день человечеством.

Важно также отметить, что за счет взаимодействия медиатора с рецептором на постсинаптической мембране нейрона может воз-

никать два процесса — деполяризация (т. е. возбуждающий постсинаптический потенциал, или ВПСП) и гиперполяризация (т. е. тормозной постсинаптический потенциал, или ТПСП). Эти процессы интегрируются в пространстве и во времени (соответственно, за счет пространственной и временной суммации) на мембране нейрона и тем самым либо порождают генерацию ПД на аксонном холмике, либо, наоборот, увеличивают МП и тем самым препятствуют возбуждению нейрона. Это явление, получившее название синаптическое взаимодействие, играет исключительно важную роль в деятельности нейрона.

Относительно такого свойства нейрона как проводимость следует подчеркнуть, что все его компоненты — перикарион, дендриты и аксон способны к проведению импульса. При этом для дендрита и особенно для аксона проведение возбуждения является основной функцией (см. ниже). Как правило, нейрон динамически поляризован, т. е. способен проводить нервный импульс только в одном направлении — от дендрита через тело клетки к аксону. Это явление называется ортодромным распространением возбуждения. В отдельных случаях возможно антидромное распространение возбуждения, т. е. от аксона к перикариону и дендритам. В этом аспекте важно отметить, что благодаря коллатералям и наличию тормозных вставочных нейронов, ряд нейронов ЦНС может осуществлять так называемое возвратное самоторможение — в период генерации ПД возбуждение от нейрона А распространяется по аксону к другому нейрону или органу, но одновременно возбуждение по коллатералям достигает тормозного нейрона. Его активация приводит к торможению нейрона А.

Функциональные состояния нейрона. С функциональной точки зрения нейрон может находиться в трех основных состояниях: 1) в состоянии покоя, 2) в состоянии активности, или возбуждения, и 3) в состоянии торможения.

1. **В состоянии покоя** нейрон имеет стабильный уровень мембранного потенциала (МП). В любой момент нейрон готов возбудиться, т. е. генерировать ПД, либо перейти в состояние торможения.

2. **В состоянии активности**, т. е. при возбуждении, нейрон генерирует ПД или чаще группу ПД (серия ПД, пачка ПД, вспышка возбуждения). Частота следования ПД внутри данной серии ПД, длительность этой серии, а также скважность (интервалы) между последовательными сериями — все эти показатели широко варьируют, и являются компонентами нейронного кода. Выше уже отмечалось, что важную роль в регуляции частоты импульсации играют ионы Ca^{2+} и K^{+}. Чаще всего состояние активности индуцируется. Это происходит за счет поступления импульсов к нейрону от других нейронов. Для некоторых нейронов активное состояние возникает спонтанно, т. е. автоматически, причем чаще всего автоматия

нейрона проявляется периодической генерацией серии импульсов. Примером таких нейронов-пейсмекеров, т. е. водителей ритма, являются нейроны дыхательного центра продолговатого мозга. Такие нейроны называют фоновоактивными.

Существует как минимум три вида фоновой активности нейронов: непрерывно-аритмичный, пачечный и групповой.

Непрерывно-аритмичный вид активности проявляется в том, что фоновоактивные нейроны генерируют ПД непрерывно с некоторым замедлением или увеличением частоты разрядов. Такие нейроны обычно обеспечивают тонус нервных центров. Фоновоактивные нейроны имеют большое значение в поддержании уровня возбуждения коры и других структур мозга. Число фоновоактивных нейронов увеличивается в состоянии бодрствования.

Пачечный тип активности заключается в том, что нейроны выдают группу ПД с коротким межимпульсным интервалом, после этого наступает период молчания, а затем вновь возникает пачка импульсов. Обычно межимпульсные интервалы в пачке равны приблизительно 1—3 мс, а интервал между пачками ПД составляет 15—120 мс. Считается, что такой тип активности создает условия для проведения сигналов при снижении функциональных возможностей проводящих или воспринимающих структур мозга.

Групповая форма активности характеризуется апериодическим появлением группы ПД (межимпульсные интервалы составляют от 3 до 30 мс), сменяющихся периодом молчания.

3. **Состояние торможения** проявляется в том, что фоновоактивный нейрон или нейрон, получающий возбуждающее воздействие из вне, прекращает свою импульсную активность. В состояние торможения нейрон может переходить и из состояния покоя. Во всех случаях в основе торможения лежит явление гиперполяризации нейрона (это характерно для постсинаптического торможения) или активное прекращение поступающей импульсации от других нейронов, что наблюдается в условиях пресинаптического торможения.

Роль входящей информации для нейрона. Принятая дендритами входящая информация перерабатывается в теле нейрона, запуская серию метаболических (обменных) процессов. Часть этих процессов необходима для поддержания жизнедеятельности нейрона. Другая часть индуцированных обменных процессов преобразуется в ответ в виде генерации ПД, идущих к органу-мишени или к другому нейрону в виде серий импульсов определенной частоты. Третья часть процессов необходима для создания в нейроне своеобразного буфера для обеспечения постоянства генерации ПД при количественных колебаниях входа.

При стойком повышении количества принимаемых импульсов аккумулируемый запас становится чрезмерным, соответственно аксон повышает частоту своей импульсации, но не постепенно, а скач-

кообразно, как бы перескакивая на новый уровень активности, такой же относительно постоянный, как и предыдущий. Если перегрузка не ликвидируется, то возможны и дальнейшие скачкообразные увеличения частоты импульсации, а затем и повышение мощности импульсов. При недостатке поступающих стимулов в первую очередь исчерпывается аккумулированный запас — нейрон пытается сохранить постоянство режима ответов, т. е. выходной импульсации. При стойком и значительном снижении поступления «запасы» исчерпываются, и возникают скачкообразные изменения частоты аксональных импульсов, только в обратном порядке — в сторону снижения. Снижение количества входных стимулов ниже некоторого критического уровня приводит к тому, что нейрон не только не может организовать ответную реакцию, но и не располагает ресурсами для полноценного обеспечения собственной жизнедеятельности. Полное блокирование входных импульсов приводит к гибели нейрона. Изложенная гипотеза в определенной степени согласуется с гипотезой Г. Н. Сорохтина (1960-е гг.) о негативном влиянии на деятельность нейронов дефицита поступающей информации (атония нервного центра по терминологии Г. Н. Сорохтина).

Зависимость физиологических свойств нейронов от выполняемой ими функции и от видовой принадлежности (понятие о специфичности физиологических свойств нейронов мозга). Представленный в этой части главы материал не позволяет ответить на один очень важный для нейрофизиологии вопрос: какими физиологическими и морфологическими свойствами отличаются нейроны новой коры больших полушарий от нейронов других отделов мозга, а также в чем коренные отличия нейронов новой коры человека от подобных нейронов приматов и других животных? Наиболее вероятно, что такие различия существуют, но все-таки ведущей причиной, которая отличает мозг человека от мозга других представителей животного мира, является количественный состав нейронов мозга и характер их объединения.

3.4. Физиология нервных волокон

Проведение возбуждения по нервным волокнам. Главной функцией нервных волокон является проведение нервных импульсов, в котором основную роль играет плазматическая мембрана, обладающая высокой возбудимостью. Механизм распространения нервного импульса связан с появлением так называемых местных круговых токов (рис. 3.2), которые возникают при прохождении через мембрану аксона ионов K^+, Na^+ и Ca^{2+}. Перемещение различно заряженных ионов из аксона в окружающую аксон жидкость (или наоборот) приводит к возникновению разности потенциалов между

внутриаксональной средой и наружной средой. Возникшая разность потенциалов возбуждает данный участок аксона. В нем также возникают ионные токи, появляется разность потенциалов, которая возбуждает следующий участок, и так все дальше и дальше вдоль аксона до синапса.

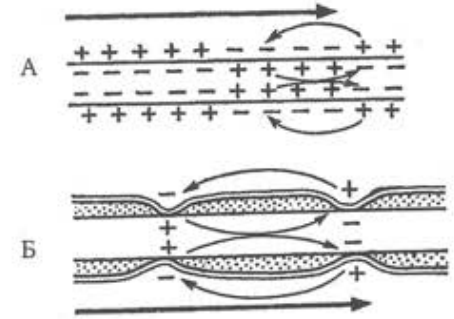


Рис. 3.2. **Проведение возбуждения в безмиелиновых (А) и миелинизированных (Б) волокнах**

В безмиелиновых волокнах возбуждение постепенно охватывает соседние участки мембраны осевого цилиндра, волнообразно распространяясь до синапса или органа. Скорость распространения возбуждения по волокну определяется его диаметром: чем больше диаметр, тем выше скорость проведения возбуждения.

В миелиновых волокнах скорость проведения нервных импульсов значительно выше, чем в безмиелиновом волокне, хотя и в этих волокнах сохраняется прямая пропорциональная зависимость скорости проведения возбуждения от диаметра волокна. В отличие от безмиелиновых волокон в миелиновых волокнах круговые электрические токи возникают только в области перехватов Ранвье. Именно в них количество Na-каналов достигает 12 000 на 1 мкм^2, что значительно больше, чем в любом другом участке волокна. В результате эти участки являются наиболее возбудимыми и поэтому именно в них генерируется очередной ПД. Он в свою очередь вызывает генерацию ПД в соседнем перехвате Ранвье, а возникший в этом перехвате новый ПД вызывает возбуждение следующего перехвата Ранвье. В целом все это приводит к так называемому скачкообразному, или сальтаторному (от лат. saltare — прыгать), проведению возбуждения по нерву.

В основе такого способа проведения возбуждения лежат морфологические особенности миелинового волокна, состоящие в том, что каждый участок волокна между перехватами Ранвье одет толстой оболочкой из миелина, который таким образом отделяет аксон от тканевой жидкости и действует как электрический изолятор. Но в перехватах Ранвье миелин отсутствует, так что здесь аксолемма

соприкасается с тканевой жидкостью. Поскольку аксолемма между перехватами изолирована, то ток в таких участках не может идти через аксолемму в окружающую волокно среду. В области перехватов Ранвье аксолемма лишена миелиновой изоляции, поэтому местные электрические токи возникают между перехватами Ранвье. Нервные импульсы как бы перескакивают вдоль миелиновых волокон от одного перехвата к другому. Такой механизм обеспечивает более быстрое (примерно в 50 раз) распространение ПД, чем в безмиелиновых волокнах. При этом скорость проведения возбуждения по миелиновому волокну прямо пропорциональна и диаметру волокна, и длине между перехватами Ранвье.

Таким образом, в миелиновых нервных волокнах благодаря наличию миелиновой оболочки и совершенству метаболизма возбуждение проходит не затухая, бездекрементно. Этому способствуют наличие на всем протяжении мембраны волокна равного заряда и быстрое его восстановление после прохождения возбуждения.

Нервное волокно обладает возбудимостью и лабильностью. Возбудимость у миелиновых нервных волокон выше, чем у безмиелиновых. Кроме того, у миелиновых волокон более высокая лабильность по сравнению со всеми другими нервными образованиями, включая и безмиелиновые нервные волокна. Например, известно, что миелиновые волокна могут генерировать до 1000 ПД в 1 с.

Законы проведения возбуждения по нервным волокнам. Выделяют следующие законы проведения возбуждения по нервным волокнам: 1) закон изолированного проведения возбуждения; 2) закон анатомической и физиологической целостности нервного волокна; 3) закон двустороннего проведения возбуждения; 4) закон практической неутомляемости нервных волокон; 5) закон прямой пропорциональной зависимости скорости проведения импульса от диаметра нервного волокна.

Закон изолированного проведения возбуждения утверждает, что проведение возбуждения по отдельным нервным волокнам, проходящим в составе нерва, осуществляется изолированно, независимо от других соседних волокон. Способность нервного волокна к изолированному проведению возбуждения обусловлена наличием глиальных (в том числе миелиновой) оболочек и тем, что сопротивление жидкости, заполняющей межволоконные пространства, значительно ниже, чем сопротивление мембраны волокна. Поэтому ток, выйдя из возбужденного волокна, шунтируется в жидкости и оказывается слабым для возбуждения соседних волокон. Возможность изолированного проведения возбуждения имеет большое физиологическое значение, т. к. обеспечивает, например, изолированность сокращения каждой нейромоторной единицы.

Закон анатомической и физиологической целостности нервного волокна утверждает, что необходимым условием проведения

возбуждения в нерве является не только его анатомическая непрерывность, но и физиологическая целостность. В любом металлическом проводнике электрический ток будет течь до тех пор, пока проводник сохраняет физическую непрерывность. Для нервного «проводника» этого условия недостаточно — нервное волокно должно сохранять также физиологическую целостность. Если нарушить свойства мембраны волокна (перевязка, блокада натриевых каналов новокаином, аммиаком и другими веществами), проведение возбуждения по волокну прекращается. Применение в клинической медицине с целью обезболивания местных анестетиков, блокирующих активность Na-каналов, прежде всего, в перехватах Ранвье, доказывает, с одной стороны, важность данного закона, а с другой — возможность обратимой блокады ионных каналов.

Закон двустороннего проведения возбуждения по нервному волокну утверждает, что любое нервное волокно (афферентное или эфферентное) способно проводить возбуждение в обоих направлениях (к нейрону или от него). В этом можно убедиться, если искусственно раздражать волокно — потенциалы ПД будут распространяться в обе стороны от места раздражения. Однако реально за счет наличия одностороннего проведения возбуждения в химических синапсах все нервные волокна проводят возбуждение по одному направлению, характерному для данного волокна (по афферентным волокнам — в ЦНС, по эфферентным волокнам — от ЦНС к органу).

Закон практической неутомляемости нервных волокон, сформулированный еще Н. Е. Введенским, указывает на то, что нервное волокно обладает малой утомляемостью. Действительно, проведение возбуждения по нервному волокну не нарушается, даже если нерв подвергается непрерывной электростимуляции в течение нескольких часов. Считают, что нервное волокно относительно неутомляемо вследствие того, что процессы ресинтеза энергии в нем идут с достаточно большой скоростью и успевают восстановить траты энергии, происходящие при прохождении возбуждения. В момент возбуждения энергия нервного волокна тратится на работу натрий-калиевого насоса. Особенно большие траты энергии происходят в перехватах Ранвье вследствие большой плотности здесь ионных каналов.

Закон прямой пропорциональной зависимости скорости проведения импульса от диаметра нервного волокна был установлен лауреатами Нобелевской премии (1944) американскими физиологами Джозефом Эрлангером (Erlanger G.) и Гербертом Гассером (Gasser H). На основании этого закона авторы предложили классификацию нервных волокон.

Классификация периферических нервных волокон. Существуют различные варианты классификации периферических нервных волокон. С функциональной точки зрения принято выделять чув-

ствительные (афферентные, или сенсорные) и двигательные (эфферентные, моторные) нервные волокна. Первые проводят импульсы от периферии в ЦНС, а вторые — от ЦНС к органу. Примером сенсорных волокон являются нервные волокна, идущие в составе зрительного нерва. Примером двигательных нервных волокон являются волокна, несущие импульсы к мышечным волокнам от альфа-мотонейронов спинного мозга, или волокна блуждающего нерва, несущие возбуждение к миокарду.

Другой подход к классификации был предложен Дж. Эрлангером и Г. Гассером (1937). Они разделили все нервные волокна в зависимости от их диаметра, их возбудимости, временных характеристик, ПД, его компонентов и скорости проведения возбуждения на три основные группы — А, В и С (табл. 3.1). Группа А — это наиболее толстые миелиновые моторные и чувствительные волокна; группа В — это миелиновые преганглионарные волокна ВНС с низким содержанием в них миелина; группа С — это безмиелиновые постганглионарные волокна симпатического отдела ВНС.

Группа А неоднородна — в ней выделены три основных подгруппы (альфа, бета, гамма). Для сравнения: скорость проведения возбуждения в волокнах группы А-альфа, А-бета, А-гамма, В и С составляет (в м/с) соответственно 70—120, 40—70, 15—40, 3—14 и 0,5—2,0. Эта классификация до настоящего времени пользуется большой популярностью.

Таблица 3.1

Свойства различных нервных волокон млекопитающих (Erlanger G., Gasser H., 1937)

Тип волокна	Диаметр, мкм	Скорость проведения, м/с	Функции волокна
А-альфа	13—22	70—120	Эфферентные волокна, проводящие возбуждение к скелетным мышцам, афферентные волокна, проводящие возбуждение от мышечных рецепторов
А-бета	8—13	40—70	Афферентные волокна, проводящие возбуждение от рецепторов прикосновения и сухожильных рецепторов
А-гамма	4—8	15—40	Афферентные волокна, проводящие возбуждение от рецепторов прикосновения и давления; эфферентные волокна к мышечным веретенам
В	1—3	3—14	Преганглионарные волокна ВНС
С	0,5—1,0	0,5—2,0	Постганглионарные волокна ВНС; афферентные волокна, проводящие возбуждение от рецепторов боли, давления и тепла

Объединение нейронов в ЦНС. Нейрон сам по себе не может выполнить функции, характерные для ЦНС. Для этих целей необходимо объединение различных нейронов в единые ансамбли. Физиология накопила большой фактический материал, который позволяет глубже понять, каким образом при объединении отдельных единиц возникает нечто новое (эмерджентное), не характерное для его составляющих. Однако до настоящего времени принцип системности или эмерджентности остается тайной для исследователя.

Для различных структур мозга характерны определенные типы нейронной организации. Нейроны, выполняющие одну и ту же функцию, образуют так называемые группы, популяции, ансамбли, колонки, ядра. В коре большого мозга и в коре мозжечка нейроны формируют слои клеток. Каждый слой имеет свою специфическую функцию.

Серое вещество мозга. Скопления нейронов и нейроглии образуют серое вещество мозга. Серое вещество ЦНС неоднородно. В нем имеются участки концентрации нейронов, где их тела очень плотно располагаются относительно друг друга, а также области, где концентрация нейронов невысокая. Области высокой концентрации нейронов получили название ядер серого вещества. Специфические по функции нейроны образуют самостоятельные соответствующие ядра, расположенные среди белого вещества в различных отделах ствола головного мозга. Понятие ядра в отношении коры большого мозга скорее носит функциональный смысл, чем морфологический.

Нервный центр — это комплекс нейронов, сосредоточенных в одной структуре ЦНС (например, дыхательный центр продолговатого мозга), которые выполняют близкие функции. Понятие «нервный центр» базируется главным образом на анатомических принципах.

Нейронные цепи — это соответствующим образом (последовательно) соединенные между собой нейроны, которые выполняют определенную задачу. Рефлекторная дуга является частным случаем организации нейронов по типу нейронных цепей.

Нейронные сети — это объединение нейронов, которое содержит множество параллельно расположенных и связанных между собой последовательных цепей нейронов. Такие объединения выполняют сложные задачи. Например, сенсорные сети выполняют задачу по обработке сенсорной информации. Объединенные в нейронные сети нейроны могут приобретать новые свойства, отсутствующие в отдельности. Поэтому элементарная нейронная сеть считается важной единицей функциональной активности ЦНС. Принцип кооперативного поведения нейронов в сети предполагает, что совокупность взаимосвязанных элементов обладает большими возможностями функциональных перестроек, т. е. на уровне нейронной

сети происходит не только преобразование входной информации, но и оптимизация межнейронных отношений, приводящая к реализации требуемых функций информационно-управляющей системы.

Одним из первых идею сетевого принципа в организации нейронов выдвинул в 1946 г. Дональд Хебб (Hebb D.). Позднее появились работы Уорена Мак-Каллоха и Уорена Питса (Pitts W., McCulloch W., 1947; McCulloch W., Pitts W., 1948), посвященные сетям формальных нейронов. В России гипотезу о нейронных сетях разрабатывал Г. И. Поляков (1965), который с эволюционных позиций охарактеризовал принципы возникновения и функционирования нейронных сетей. Он выделил элементарное координационное устройство как прототип сетевой «единицы». В настоящее время сетевой принцип в обеспечении процессов переработки информации получает все большее распространение. В основе этого направления лежат идеи о сетях нейроноподобных элементов, объединение которых порождает новые системные качества, которые не присущи отдельным элементам этой сети.

Типы нейронных сетей. Чаще всего по характеру организации в нервной системе выделяют три типа сетей — иерархические, локальные и дивергентные.

Иерархические сети характеризуются свойствами конвергенции (несколько нейронов одного уровня контактируют с меньшим числом нейронов другого уровня) и дивергенции (нейрон нижележащего уровня контактирует с большим числом нейронов вышележащего уровня). Благодаря этому информация может многократно фильтроваться и усиливаться. Такой тип сетей наиболее характерен для строения сенсорных и двигательных систем. В частности, сенсорные системы организованы по принципу восходящей иерархии — информация поступает от низших центров к высшим центрам. Двигательные системы, напротив, организованы по принципу нисходящей иерархии — из высших корковых центров команды поступают к мышцам. Иерархические сети обеспечивают очень точную передачу информации, однако выключение хотя бы одного звена (в результате травмы) приводит к нарушению работы всей сети. Иначе говоря, надежность таких сетей имеет определенный предел.

Локальные сети характеризуются тем, что в них поток информации удерживается в пределах одного иерархического уровня, оказывая на нейроны-мишени возбуждающее или тормозящее действие, что позволяет модулировать поток информации. Таким образом, нейроны локальных сетей действуют как своеобразные фильтры, отбирая и сохраняя нужную информацию. Предполагается, что подобные сети имеются на всех уровнях организации мозга. Сочетание локальных сетей с дивергентным или конвергентным типом передачи может расширять или сужать поток информации.

Дивергентные сети характеризуются наличием нейронов, которые, имея один вход, на выходе образуют контакты с множеством других нейронов. Таким путем эти сети могут влиять одновременно на активность множества элементов, которые могут быть связаны с разными иерархическими уровнями. Являясь интегративными по принципу строения, эти сети, вероятно, выполняют централизованную регуляцию и управление динамикой информационного процесса.

Нейронные ансамбли. В последние годы все более популярным в физиологии является представление о нейронных ансамблях, которые предложено рассматривать как элементарное (простейшее) объединение нейронов для выполнения различных сенсорных и семантических задач. В наших учебниках — «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем», «Нейрофизиология: физиология памяти» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020) — приводятся конкретные представления о принципах организации и функционирования нейронных ансамблей. Здесь лишь отметим, что в современной литературе нейронными ансамблями принято называть группу нейронов диаметром 300—500 мкм, включающую пирамидные и звездчатые нейроны коры большого мозга, которые генерируют одночастотные паттерны. В зависимости от критериев, взятых за основу выделения ансамбля, предлагается говорить о различных типах нейронных ансамблей.

Колончатый принцип организации нейронных ансамблей. В 1957 г. Вернон Маунткастл (Mountcastle V.), исследуя функцию соматосенсорной коры кошки, предположил, что для коры больших полушарий характерно образование нейронного ансамбля в виде вертикальных колонок, в которых нейроны специализируются в обработке сенсорных сигналов разной модальности. В настоящее время этот принцип организации нейронных сетей неокортекса является общепризнанным (Коган А. Б., 1979; Батуев А. С., 1984; Обухов Д. К. и соавт., 2019), о чем более детально сообщается в теме 8.

3.5. Внутрутробное и постнатальное развитие нейронов и нейронных сетей

На ранних стадиях эмбрионального развития из эктодермы формируется нервная трубка. Клетки, возникающие из нервной трубки, могут быть либо предшественниками нейронов (нейробласты), либо предшественниками клеток нейроглии (спонгиобласты). С нервной трубкой связано клеточное образование, называемое нервным гребнем, который образуется из краевых отделов нервного желобка во время его замыкания в нервную трубку. Нейробласты нервного гребня за счет способности к миграции являются источником раз-

вития спинальных и вегетативных ганглиев, хромаффинных клеток надпочечников, параганглиев, шванновских клеток, т. е. глиальных клеток периферической нервной системы, пигментных клеток (меланоцитов) кожи, хрящей лицевого черепа, части мозговых оболочек, а в сердце из мезенхимальных клеток нервного гребня формируется перегородка между аортой и легочным стволом.

Клетки-предшественники нервной трубки делятся вплоть до последнего деления, а затем идет процесс образования специфических нейронов и одновременно миграция клеток на свои окончательные места — в результате первоначально тонкая нервная трубка становится более крупной структурой — нервной системой. Выделяют три стадии развития нейронов: рождение клетки, миграция и клеточная дифференцировка. Стадия дифференцировки перекрывается другими стадиями: в ряде случаев дифференцировка происходит до начала миграции.

На ранних стадиях развития нервная клетка имеет большое ядро, которое окружено небольшим количеством цитоплазмы — аполярный нейробласт. В процессе развития с увеличением размеров клетки уменьшается относительный размер ядра. На третьем месяце внутриутробного развития в цитоплазме появляются нейрофибриллы и одновременно начинается рост аксона. Аксон растет по направлению к клетке-мишени (к исполнительному органу или к другой нервной клетке). Растущий аксон на конце имеет колбу роста. В результате контакта колбы роста аксона с другой нервной клеткой или с исполнительным органом образуется синапс. Колба роста превращается в пресинаптическое образование, в котором развиваются везикулы. Функциональная деятельность нейрона начинается с того момента, когда аксон достигает клетки-мишени и образуется синапс. Проведение возбуждения в нейронах ЦНС обнаружено с момента образования синапса со всеми его компонентами.

Дендриты вырастают значительно позднее аксона. Сначала на противоположном полюсе нейрона появляется верхушечный дендрит в виде простого выроста, а затем вырастают все дендриты и нейрон становится мультиполярным. Способность проводить возбуждение у дендрита появляется значительно позже, чем у аксона — аксон функционирует во внутриутробном периоде, а дендриты — после рождения. В процессе развития увеличивается число ветвлений дендритов. После рождения на дендритах развиваются шипики. В коре больших полушарий их количество возрастает вместе с увеличением условно-рефлекторных связей.

Созревание нейронов — это процесс, в результате которого нейроны и нейронные сети приобретают свою окончательную форму. Этот процесс служит непрерывным продолжением предыдущих стадий дифференцировки и включает завершение многих вышеперечисленных этапов. Не все нейроны данной области дифференцируются, мигрируют и достигают стадии созревания в одно и то же время. Небольшие интернейроны достигают своих окончательных позиций и принимают свой окончательный вид позже проекционных нейронов, т. е. они (а также локальные синаптические сети) более подвержены влияниям жизненного опыта. У каждого нейрона сохраняется способность к формированию новых отростков и новых синаптических контактов; размеры нейронов, количество отростков и функционирующих синапсов после рождения увеличиваются. Важной стадией созревания является приобретение миелиновой оболочки. Разные области мозга очень сильно отличаются по срокам миелинизации нервных волокон. Миелинизация — это один из заключительных этапов созревания. О созревании нейронов коры больших полушарий сообщается в теме 8.

В целом созревание нейронов и формирование нейронных сетей происходит с участием большого числа нейротрофических факторов, ростовых факторов, цитокинов, транскрипционных факторов, эпигенетических факторов, в том числе микроРНК, а также с участием рилина, о чем детально сообщается в нашем учебнике «Нейрофизиология: основы нейрофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020). Здесь лишь отметим, что гликопротеин рилин в период внутриутробного развития и на первых этапах постнатального развития регулирует миграцию и позиционирование нервных стволовых клеток, контролирует направленный рост волокон радиальной глии, способствует кортикогенезу, правильной миграции вегетативных нейронов в спинном мозге и в симпатические ганглии.

После рождения, согласно современным представлениям, нейронные сети способны изменяться за счет образования в процессе взрослого нейрогенеза новых нейронов и вхождения их в ранее сформированные нейронные сети.

И в процессе внутриутробного развития, и на протяжении всей жизни происходят два процесса: гибель нейронов (в том числе путем апоптоза, аутофагиии и некроза) и рождение новых нейронов путем взрослого нейрогенеза. Их интенсивность и баланс между ними зависит от возраста (при старении доминирует гибель нейронов) и от многих других факторов. Ниже мы рассмотрим более деятельно феноменологию и механизмы нейрогенеза и гибели нейронов. Здесь лишь отметим, что в процессе онтогенеза меняются электрические характеристики нейронов и другие свойства нейронов. Например, МП возрастает: у новорожденных МП равен 50 мВ, у взрослых — 60—70 мВ. С возрастом снижается длительность ПД и возрастает его амплитуда, повышается частота ритмической активности нейрона. Нейроны детей более чувствительны к гипоксии, к действию различных ядов и токсических веществ. У детей первого года жизни нервные клетки обладают низкой возбудимо-

стью и лабильностью, поэтому у них легко развивается запредельное торможение, эти дети быстро переходят из бодрствующего состояния в сон.

Нейрогенез. В основу этого раздела положено содержание монографии О. А. Гомазкова (2014) «Нейрогенез как адаптивная функция мозга», а также обзорные статьи зарубежных авторов (Altman J., Das G., 1965; Bergmann O. et al., 2015; Cameron H., Glover L., 2015; Poulose S. et al., 2017; Kempermann G., et al., 2018; Kuhn H. et al., 2018; Toda T., Gage F., 2018; Fares J. et al., 2019).

Нейрогенез — это образование новых нейронов, олигодендроцитов, астроцитов в результате трансформации эндогенных стволовых клеток в мозге человека и животных, которое происходит на протяжении всей жизни. Этот процесс служит основой обеспечения пластической функции мозга и регулируется многими факторами. Образование новых нейрональных структур происходит во взрослом мозге при увеличенной физической активности, гипоксии, стрессе, обучении, пребывании в благоприятной «обогащенной среде».

Физиологическая роль взрослого нейрогенеза. Взрослый нейрогенез — это один из важнейших механизмов пластичности мозга, который выражается в увеличении числа клеток, участвующих в структурной перестройке нейрональных сетей, формировании и перекодировке синапсов, увеличении функциональных возможностей мозга и его выживания в меняющихся условиях среды обитания. Он направлен на постоянную естественную компенсацию клеток мозга, утрачиваемых в процессе жизнедеятельности или вследствие патологических причин, т. е. является регулятором клеточного и тканевого гомеостаза.

История вопроса о взрослом нейрогенезе. Долгое время существовал постулат о неизменности морфологической структуры взрослого сформировавшегося мозга. Он был выдвинут на основании цитологических исследований Сантьяго Рамона Кахаля (Santiago Ramón Cajal), великого испанского ученого, который в 1913 г. писал: «Как только развитие закончено, рост и регенерация аксонов и дендритов прекращаются». Однако в 1965 г. появилось первое сообщение о пролиферации нейронов в зрелом мозге, но оно не вызвало должного интереса (Altman J., Das G., 1965). И лишь после сообщений в 1970—1980-е гг. Фернандо Ноттебома (Nottebohm F.) о том, что у самок канареек с наступлением сезона спаривания в ядрах мозга, связанных с вокализацией и обучением, резко возрастает число нейронов, стали говорить о возможности существования нейрогенеза взрослого мозга. В 1998 г. появились данные об образовании новых нейронов в гиппокампе человека, а в 1999 г. Элизабет Гоулд и соавторы (Gould E. et al.) в журнале «Science» сообщили о том, что мозг высших приматов производит ежедневно от 20 до 40 тысяч новых нейронов в течение всей жизни.

Основу доказательств гипотезы в этой работе и в последующих работах других авторов составил методический прием, позволяющий фиксировать S-фазу митоза и пролиферацию нейронов с помощью меченого аналога тимидина, а именно 5-бром-3'-деоксиуридина (BrdU), либо за счет выявления в нейронах тех белков, которые являются меткой процесса пролиферации. Среди них — белки даблкортин и бета-тубулин, ассоциированные с микротрубочками; белок винментин, который синтезируется лишь в несформировавшейся глии; белок Neu-N, определяемый в ядрах зрелых клеток и другие белки. По этим меткам, по «белковому портрету» нейронов стало возможным выявлять образование новых нейронов и глиоцитов.

В настоящее время накопилось много данных о существовании взрослого нейрогенеза, хотя периодически появляются работы, в которых ставится под сомнение это представление. В частности, в некоторых из них утверждается, что у человека нейрогенез действительно есть, но он ограничен лишь первыми 4 годами жизни, поэтому лучше его называть «детским», а не «взрослым». В других работах сомнению подвергаются методические приемы, используемые для доказательства существования взрослого нейрогенеза, т. е. составление «белкового портрета» и мечение ДНК. Анализ этих критических работ недавно был дан сторонниками гипотезы существования взрослого нейрогенеза (Kempermann G. et al., 2018).

Место нейрогенеза, или зоны пролиферации. Считается (Гомазков О. А., 2014; Kempermann G. et al., 2018), что у взрослых образование новых нейронов происходит в пределах так называемых «нейрогенных, или стволовых, ниш» из резидентных стволовых клеток взрослого мозга, которые являются полипотентными клетками. Эти клетки также называют ранними нейрональными предшественниками, или нейрональными стволовыми клетками (НСК). Такими нишами являются 1) субгранулярная зона (SGZ) зубчатой фасции (связки) гиппокампа и 2) субвентрикулярная зона (SVZ), или субэпендима боковых желудочков мозга. Аналогичные зоны взрослого нейрогенеза обнаружены и у ряда млекопитающих, включая приматов.

Субвентрикулярная зона (SVZ) боковых желудочков мозга образована несколькими слоями клеток (от двух до пяти), в составе которых выделяют несколько типов клеток (A, B, C, E).

Клетки типа А представляют собой незрелые нейроны (мигрирующие нейробласты), формирующие небольшие скопления вблизи поверхности бокового желудочка. Эти клетки, контактируя с соседними астроцитами, обладают способностью к тангентальной миграции вдоль субвентрикулярной зоны. Специфическими мембранными маркерами этих клеток являются молекулы межклеточной адгезии (PSA-NCAM), мембранный маркер даблкортин (doublecortin, DCX) и транскрипционный фактор Dlx2.

Клетки типа В (клетки-предшественники) находятся в тесном контакте с эпендимой, имеют довольно крупный размер, а в их цитоплазме обнаруживается большое количество промежуточных филаментов (виментин, десмин). В-клетки, контактируя с полостью желудочка, имеют ресничку, которая регулирует пролиферацию этих клеток и их дифференцировку. У млекопитающих выделяют две субпопуляции этих клеток: В1 и В2. В1-клетки, вероятно, являются потомками клеток радиальной глии, являющихся клетками-предшественниками нейронов и глии (как в процессе эмбрионального периода, так и в постнатальный период), а В2-клетки имеют признаки, типичные для зрелых астроцитов, судя по наличию ГФКБ (глиального фибриллярного кислого белка) и мембранного маркера CD133.

Клетки типа С (промежуточные посредники) находятся в тесном контакте с А-клетками. Они экспрессируют такие транскрипционные факторы, как Mash1, EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) и транскрипционный фактор Dlx2, но не имеют маркера PSA-NCAM, характерного для нейробластов. Клетки типа С рассматривают как промежуточную (транзиторную) стадию дифференцировки между клетками А- и В-типа.

Клетки типа Е, или эпендимные клетки, выстилают полость бокового желудочка. Они имеют кубическую форму, несут на апикальной поверхности реснички и микроворсинки, содержат виментин, белок S-100 и мембранный антиген CD-24. Эпендимные клетки сохраняют способность к делению и их рассматривают как клетки-предшественники нейронов. Из субвентрикулярной зоны (SVZ) нейробласты через ростральный тракт тангенциально мигрируют в обонятельную луковицу, т. е. в ольфакторную зону мозга, а оттуда — в места конечного назначения.

В субгранулярной зоне (SGZ) зубчатой фасции гиппокампа также выявляют три типа клеток (I, II и III), образующих нейрогенную зону.

Клетки I типа — это нейрональные клетки-предшественники. Они имеют признаки радиальной глии, т. к. содержат такие белки как ГКФБ (глиальный фибриллярный кислый белок), нестин, Sox1, Sox2, GLAST, BLBP, ароматаза В, т. е. клетки I типа являются прямыми потомками глиальных клеток. Эти клетки, будучи мультипотентными стволовыми клетками, способны образовывать нейроны, астроциты и олигодендроциты.

Клетки II типа — это промежуточные клетки. Они подразделяются на IIa- и IIb-типы, что отражает процесс перехода от глиоподобных клеток-предшественников к клеткам, имеющим признаки нейрональной дифференцировки, судя по наличию таких маркеров как Dcx и PSA-NCAM

Клетки III типа — это нейробласты. Они мигрируют во внутренний гранулярный слой зубчатой фасции, где в течение 4—7 недель дифференцируются в зрелые гранулярные клетки, посылающие свои дендриты в молекулярный слой гиппокампа, а аксоны — в зону CA3 гиппокампа. Новые нейроны экспрессируют такие маркеры, как Dcx, CRMP4, PSA-NCAM, кальретинин и др., которые характерны для молодых нейронов в период раннего развития.

Из субгранулярной зоны (SGZ) зубчатой фасции (связки) гиппокампа нейробласты мигрируют на небольшое расстояние в пределах гиппокампа, который, как известно, является одним из центров памяти. В этих новых местах нейробласты превращаются в зрелые нейроны.

В обеих нишах создается окружающая среда, которая обеспечивает сохранение нейрональных стволовых клеток (НСК). НСК обнаружены у насекомых, рыб, амфибий, птиц, обезьян, человека. В этих нишах стволовые клетки генерируют нейробласты, образование которых происходит в непосредственной близости от кровеносных сосудов, поэтому НСК и сосуды составляют структурно-функциональные кластеры прогениторов, глиальных клеток, новообразованных нейронов и эндотелиальных клеток. Это означает, что нейрогенез и васкулогенез (ангиогенез) — сопряженные процессы, обеспечивающие эффективный нейрогенез.

Этапы взрослого нейрогенеза. Нейрональные стволовые клетки (НСК), образованные в субвентрикулярной зоне (SVZ), мигрируют в обонятельную луковицу, а оттуда — в места конечного назначения, в которых НСК последовательно трансформируются в транзиторный прогенитор, далее — в нейробласт и зрелый нейрон. Дочерняя клетка, вступившая на путь дифференцировки, обозначается как «transient amplifying cell», т. е. переходная амплифицирующая клетка. Трансформация нейрональных стволовых клеток проходит:

1) стадию пролиферации («экспансии»), что длится около 25 ч;
2) стадию апоптоза, или «селекции» новообразованных клеток;
3) стадию дифференцировки в клетки определенного фенотипа (занимает около 6—10 дней);
4) стадию конечной интеграции готовых» клеток в нейрональную сеть;
5) стадию синаптической интеграции зрелых нейронов, которая продолжается около 2 недель.

Только после интеграции в нейрональную сеть эти клетки могут функционально замещать ранее сформировавшиеся нейроны зрелого мозга, в том числе участвовать в процессах обучения, и пространственной памяти. Процесс трансформации требует определенного микроокружения и наличия химических стимулов (транскрипционных факторов, ростовых факторов, различных белков).

В отношении нейрогенеза в гиппокампе условно выделено 7 этапов:

1) нейрональная стволовая клетка (СНК) получает сигнал, включающий программу их трансформации;
2) пролиферация СНК, т. е. прогениторных клеток;
3) селективный апоптический отбор;
4) миграция отобранных клеток;
5) формирование соответствующего нейронального фенотипа;
6) морфологическое и физиологическое созревание до стадии зрелых нейронов;
7) вторичная селекция путем синаптической интеграции в нейрональную сеть гиппокампа.

Интенсивность взрослого нейрогенеза. Известно (Гомазков О. А., 2014), что в зубчатой извилине гиппокампа взрослого мозга в течение суток образуется 9 тыс. новых нейронов или около 250 тыс. в месяц, что составляет 6 % от общей популяции гранулярных клеток. Примерно 0,2 % дегенерированных клеток замещаются в стриатуме (полосатом теле) после локальной ишемии мозга. У крыс при их содержании в «обогащенной среде» число гранулярных клеток в гиппокампе и в зубчатой извилине увеличивается на 15 %. В субвентрикулярной зоне (SVZ) взрослой мыши ежедневно образуется приблизительно 30 тысяч клеток, что соответствует примерно 0,03 % от 110 млн в клеток во всем мозге взрослой мыши. В зубчатой фасции гиппокампа у взрослой крысы ежедневно возникает около 9 тыс. клеток, что соответствует примерно 0,003 % от 330 млн клеток во всем мозге. В ЦНС рыбы Danio rerio через 30 мин после инъекции BrdU обнаруживается примерно 6 тыс. меченых клеток. У млекопитающих скорость пролиферации клеток в пролиферативных зонах мозга намного ниже, чем у рыб, и с возрастом активность зон существенно падает.

Регуляция взрослого нейрогенеза. Она осуществляется с участием нейротрофических факторов, способствующих нейрогенезу, среди которых фактор пигментного эпителия (PEDF), полипептидный фактор ингибирования лейкемии (LIF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), сосудистый ростовой фактор эндотелия (VEGF), эпидермальный ростовой фактор (EGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), реснитчатый нейротрофический фактор (CNTF), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), инсулиноподобный ростовой фактор (IGF1), интерферон-гамма (IFN-gamma) и другие нейротрофины. Сведения о них даны в нашем учебнике «Нейрофизиология: основы нейрофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020). Из этого класса веществ наиболее важными являются провоспалительные цитокины, в том числе интерлейкины IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF-alpha), выделяемые астроцитами, а также ингибиторы перекисного окисления. Так, на животных показано, что митохондриальный антиоксидант (производное альфа-липоевой кислоты) восстанавливает заблокированный радиационным воздействием нейрогенез в гиппокампе.

Кроме того, в регуляции нейрогенеза принимают участие нейротрансмиттеры, высвобождающиеся в местах первичной локализации нейрональных стволовых клеток (НСК). Среди них дофамин (за счет активации D_2-рецепторов), серотонин (за счет активации $5HT_{2C}$-рецепторов), ГАМК (при активации $ГАМК_B$-рецепторов), глутамат (при активации метаботропных mGluR2-рецепторов), ацетилхолин (при активации М-холинорецепторов), медиатор гипоталамических нейронов полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, pituitary adenylate cyclase activating polypeptide или PACAP (за счет активации PAC1-рецепторов), оксид азота (за счет активации протеинкиназы G и MAP-киназ) и другие газотрансмиттеры типа H_2S и CO. При этом формирование нейронов определенного медиаторного фенотипа стимулируется большим набором факторов — нейротрансмиттеров, нейропептидов, нейротрофинов, трансдукторных и транскрипторных белков. Так, для формирования дофаминергических нейронов необходимо наличие в среде ядерного транскрипционного фактора Nurr1, а для формирования ГАМК-ергических нейронов необходим транскрипционный фактор Pax6.

Отметим, что нейромедиаторы, в том числе ГАМК и глутамат, регулируют процессы постэмбрионального нейрогенеза и взрослого нейрогенеза, влияя на формирование и рост дендритных и аксонных ветвлений и установление синаптических связей.

Важным компонентом пролиферативных ниш являются молекулы межклеточного матрикса (PSA-NCAM, интегрины, тенасцин-С, хондроитин-сульфаты, ламилин, рилин, нетрин и др.). Они оказывают существенное влияние на процессы миграции нейробластов и глиобластов как в пределах самих пролиферативных ниш, так и по пути миграции нейробластов к местам их окончательной дифференцировки.

На всех этапах нейрогенеза в его регуляции принимают участие многочисленные транскрипционные факторы (часть из них стимулирует пролиферацию, а часть — дифференцировку клеток), в том числе Nurr1 (связанный ядерный рецептор, Nuclear receptor related 1), CREB (белок, связывающий АМФ-чувствительный элемент или cyclic AMP-responsive element binding protein), NF-kB (ядерный транскрипционный фактор каппа-В), DISC (транскрипционный фактор, или белок, нарушенный при шизофрении, Disrupted In Schizophrenia 1), Wnt (транскрипционный фактор, при отсутствии которого у дрозофилы подавляется развитие крыльев, т. е. wingless и Int, белок гена Int; совместно с белком бета-катенином белок Wnt участвует в регуляции эмбрионального развития); Notch1 (семей-

ство сигнальных белков, структурно схожих с эпидермальным ростовым фактором, или EGF; вариант транскрипционного фактора, активация которого способствует дифференцировке клеток, в том числе прогениторных клеток), а также транскрипционные факторы «звуковой еж» (sonic hedgehog, Shh), факторы семейства Sox (Sox1, Sox2,), фактор семейства Tbox (Tbr1), BMP, Pax6 (фактор семейства Pax).

В регуляции нейрогенеза участвуют многочисленные трансдукторные белки (посредники), в частности протеинкиназа A, протеинкиназа C, циклин-зависимая киназа 5 (CDK), протеинкиназа B (Akt), фосфолипаза C, фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), фосфатинозитол-3,5-бифосфат (PIP2), Raf-киназы, митоген-активированные киназы (MAP-киназы), включая внеклеточные сигнал-регулируемые киназы (ERK1/2), стресс-активируемые протеинкиназы типа c-Jun, N-концевые киназы (JNKs) и др., которые активируют многочисленные транскрипционные факторы.

К регуляции нейрогенеза имеют отношение и компоненты эпигенетического контроля, т. е. механизмы, которые, не изменяя геномной последовательности, влияют на ДНК и обусловливают стойкие биологические эффекты за счет метилирования ДНК, модификации гистонов и хроматина. Эпигенетическое действие внешней и внутренней среды реализуется с участием таких ферментов, как деацетилаза гистонов (HDACs), ацетилтрансфераза гистонов (HATs), метилтрансфераза ДНК (HMTs), функциональные белки-антагонисты — поликомб (PcG), триторакс (TrxG), многочисленные микроРНК, в том числе микроРНК-124a и другие факторы, которые связаны с тонкой регуляцией пролиферации, дифференцировки и становления новых нейрональных структур. Полагают, что эпигенетические механизмы играют важную роль, влияя на «молекулярное содержание» нейрогенной ниши, переводя сигналы внеклеточного окружения в адаптивные изменения нервных клеток взрослого мозга. Таким образом, внешние и внутренние эпигенетические механизмы помогают поддерживать функционально необходимый уровень нейрогенеза в течение всей активной жизни индивидуума.

Факторы, ускоряющие взрослый нейрогенез. Скорость нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа и в субвентрикулярной зоне бокового желудочка модулируется различными стимулами. Среди них — физические нагрузки, гипоксия, стресс, обучение, игровая деятельность, пребывание в благоприятной «обогащенной среде» («enriched environment», т. е. при наличии визуальной, слуховой, обонятельной и тактильной стимуляции). Обогащенная среда повышает нейрогенез (за счет увеличения продукции нейротрофинов NGF, NF-3, GDNF, BDNF и цАМФ-зависимого сигнального фактора транскрипции CREB), а тем самым повышает пластичность структур гиппокампа, что улучшает когнитивные процессы и устойчивость организма к неблагоприятным влияниям. Скорость нейрогенеза также возрастает (как механизм компенсации) при ишемии мозга, травме мозга, начальных стадиях развития нейродегенеративной патологии.

В частности, способность физических нагрузок активировать нейрогенез в зубчатой извилине обусловлена тем, что под их влиянием мышца выделяет биологически активные веществ (миокины), которые увеличивают продукцию таких важнейших активаторов нейрогенеза, как фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), сосудистый ростовой фактор эндотелия (VEGF) и другие нейротрофины. Так, при исследовании 1111 мужчин и женщин, установлено, что физические упражнения повышают способность к обучению, и это связано с повышением продукции BDNF, при этом степень повышения продукции BDNF зависела от вида упражнений и от пола (у мужчин выше, чем у женщин). О важной роли обогащенной среды говорят опыты на мышах, имеющих генетически слабую обучаемость и низкий уровень нейрогенеза. Содержание таких мышей в условиях обогащенной среды существенно улучшает поисковую активность, способность к обучению, что сопровождается интенсивной дифференцировкой нервных клеток в гиппокампе.

Физиологическая роль взрослого нейрогенеза. Нейрогенез способствует реализации такого свойства нервной системы, как пластичность, т. е. способность нервных элементов к адаптивной перестройке под влиянием внешних воздействий, очаговых повреждений нервной ткани или под влиянием химических факторов. Пластичность проявляется как для отдельной клетки (потенциация и/или компенсация функции, защита от повреждения), так и на уровне интегративной работы мозга в целом (адаптация, доминанта, обучение). В основе пластичности лежат такие процессы, как изменение активности потенциал-зависимых каналов, синаптической передачи, изменения конфигурации дендритов. Благодаря появлению новых нейронов в нейронной сети возрастают адаптивные возможности мозга. Нейрогенез повышает когнитивные способности мозга, т. е. способность к обучению и запоминанию. Основу этих способностей составляет явление перестройки нервных сетей и изменение синаптической активности, в том числе процесс долговременной потенциации. Нейрогенез расширяет возможности обучения, т. к. вносит дополнительные возможности для замены поврежденных нейронов или для улучшения синаптического потенциала мозга. Действительно, новообразованные нейроны могут быстрее и эффективнее образовывать синаптические контакты, они восполняют запасы нейронов, заменяют нейроны, утратившие свои способности, и таким образом поддерживают нейрональный состав гиппокампа как основного хранилища информации в мозге, т. е. препятствуют

атрофии гиппокампа, которая особенно выражена при старении организма и/или при нейродегенеративных заболеваниях. Показано, что у больных эпилепсией низкий уровень нейрогенеза коррелирует с нарушениями памяти. Установлено, что вновь образующиеся нейроны на различных стадиях своего становления вносят неодинаковый вклад в поддержание когнитивных процессов. В частности, в период, предшествующий полному созреванию, стволовые клетки гиппокампа выполняют роль интеграторов «новой памяти», способных «кодировать» события, происходящие в период, близкий во времени. В то же время экспериментальное нарушение нейрогенеза изменяет памятные следы предыдущего периода.

Все это говорит о важности связки «гиппокамп — нейрогенез — когнитивная функция», которая указывает на то, что открытие de novo генеза нейронов во взрослом мозге явилось мостиком к пониманию механизма обучения и памяти, т. к. новые нейроны необходимы для дифференцирования событий, основанных на их пространственных и временных компонентах.

Нейрогенез и старение. Возрастные процессы в мозге сопровождаются ослаблением нейрогенеза, что влечет и ослабление когнитивных функций. Снижение нейрогенеза проявляется в уменьшении числа нейрональных предшественников, в снижении их пролиферативной активности, в удлинении клеточного цикла трансформации, в нарушении пропорции выживших клеток к общему числу трансформирующихся нейробластов, дифференцировкой клеток преимущественно в сторону глиального фенотипа. Все это приводит к гибели новообразующихся клеток еще до того, как они дифференцируются в гранулярные нейроны или клетки других фенотипов. На крысах показано, что пролиферативная активность нейрональных стволовых клеток (НСК) в гиппокампе снижается к 2 годам в 10 раз, по сравнению с 2-месячным возрастом. Причинами возрастного снижения интенсивности нейрогенеза являются:

1) недостаточное влияние ростовых и нейротрофических факторов, активность которых (как и экспрессия тирозинкиназных рецепторов) существенно снижаются с возрастом;

2) повышение продукции провоспалительных цитокинов вследствие уменьшения продукции белка хемокина фракталина (CX3CL1), тормозящего продукцию цитокинов;

3) снижение мозгового кровотока.

Нейрогенез при различных патологиях мозга. Нейрогенез возрастает при травмах мозга (как компенсация), при инсультах. Так, 5—10-минутная глобальная церебральная ишемия вызывала у крыс 10-кратное увеличение нейрогенеза в субвентрикулярной зоне, которое наблюдалось на 7-й день от воздействия. Усиление нейрогенеза сопровождалось увеличением ангиогенеза и васкуляризации субвентрикулярной зоны. Исследование постмортального материала

пациентов, страдавших от ишемического инсульта, также выявляет признаки повышения нейрогенеза в субвентрикулярной зоне. При нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), а также при депрессивных состояниях интенсивность нейрогенеза снижена, что может быть одной из причин их развития. Поэтому одним из перспективных направлений лечения указанных заболеваний может быть активация нейрогенеза.

Положительный эффект известных антидепрессантов (ингибиторов обратного захвата серотонина) связан с тем, что с участием транскрипционного фактора CREB, продукция которого увеличивается под влиянием антидепрессантов, происходит активация нейрогенеза. Это компенсирует сниженный уровень нейронов у пациентов с депрессией и дает положительный клинический эффект. Вероятно, новообразованные нейроны гиппокампа меняют эмоциональную реакцию пациентов на окружающую среду. В целом гипотеза о взрослом нейрогенезе вносит существенный вклад в понимание патофизиологии ряда психических заболеваний и дает новое направление в их лечении.

Регенеративная нейробиология. Фармакологические методы усиления интенсивности взрослого нейрогенеза при различных заболеваниях ЦНС, детальное изучение взрослого нейрогенеза, понимание механизмов его индукции и регуляции привело к формированию понятия «сигнальная трансдукторная терапия» («signal transduction therapy») — терапия ряда заболеваний путем использования различных сигнальных молекул, включая нейротонические вещества, ростовые факторы, транскрипционные факторы, трансдукторы, а также агонисты и антагонисты рецепторов нейромедиаторов. Такой взгляд привел к понятию «репаративный нейрогенез», т. е. нейрогенез, усиленный при травмах мозга или восстановленный при развитии нейродегенеративных заболеваний и депрессии. Стало понятно, что эффективность многих веществ, используемых ранее для лечения психических заболеваний (например, статинов, виагры, семакса, церебролизина, кортексина) обусловлена их способностью активировать нейрогенез.

Согласно гипотезе нейрогенного резерва, ставится вопрос об оптимизации адаптивных функций гиппокампа в раннем постнатальном периоде, т. к. за счет модификации работы гиппокампа, в том числе усиления нейрогенеза, появляется возможность в организации новых форм памяти, обучения и адаптивной структуры поведения в целом. Пребывание в условиях напряженного влияния среды требует адекватных физиологических ответов, одним из которых оказывается интенсификация нейрогенеза в гиппокампе и в субвентрикулярной области коры.

Все представленные в этом разделе данные дали основание ряду авторов (Гомазков О. А. и др.) выдвинуть концепцию адаптивной миссии нейрогенеза.

Филогенетические аспекты нейрогенеза. Полагают (Обухов К. Д. и соавт., 2015), что в организации пролиферативных зон позвоночных имеются как элементы сходства с млекопитающими, так и различия. У птиц клетки-предшественники (клетки типа В) расположены в вентрикулярной зоне полушарий, откуда молодые нейробласты (клетки типа А) мигрируют в один из районов дорсальной области полушария (HVC зона — вентрального гиперстриатума). Здесь они дифференцируются в проекционные нейроны, связывающиеся с нейронами так называемого «певческого ядра». Образование новых популяций нейронов имеет четко выраженный сезонный характер и связан с половым поведением певчих птиц, хотя процесс постнатального нейрогенеза обнаружен и у непевчих птиц, а также в других районах ЦНС птиц (в мозжечке).

Среди рептилий постнатальный нейрогенез встречается у ящериц, змей и черепах. В отличие от млекопитающих, в нейрогенной зоне в конечном мозге рептилий продуцируются нейроны, мигрирующие в различные районы полушарий (обонятельную луковицу, зоны кортекса, стриатум, дорсальный вентрикулярный гребень и др.). Интенсивность взрослого нейрогенеза различается у разных видов рептилий, а также в пределах нейрогенной зоны у одного животного. Основу пролиферативной ниши составляют клетки радиальной глии, которые обладают нейрогенной активностью и формируют монослой на поверхности желудочка. Апикальные отростки клеток радиальной глии контактируют с наружной поверхностью мозга. По этим отросткам происходит радиальная миграция нейробластов, подобная таковой у млекопитающих в период раннего развития. В отличие от млекопитающих, у взрослых рептилий происходит тангентальная миграция молодых ГАМК-ергических нейронов из района их образования (в подкорковых ганглионарных возвышениях) в дорсальную кору.

Таким образом, процессы взрослого нейрогенеза в ЦНС рептилий очень схожи с таковыми в эмбриогенезе млекопитающих. У низших позвоночных (амфибий и рыб) пролиферативные зоны обнаружены в большом количестве участков ЦНС — конечном мозге, гипоталамусе, таламусе, тектуме среднего мозга, мозжечке, стволе мозга и спинном мозге.

3.6. Программированная гибель нейронов (аутофагия, апоптоз, некроз и валлеровское перерождение)

Для нейронов и глиальных клеток мозга, как и для других клеток организма, характерен процесс, который получил название программированная клеточная гибель (ПКГ), т. е. происходящая благодаря белкам, экспрессия которых контролируется генами.

Согласно международной классификации (2012), в целом для всех клеток организма, в том числе для нейронов, выделяют 12 видов ПКГ (4 основных и 8 дополнительных). К основным, т. е. к наиболее распространенным видам ПКГ, относятся аутофагия, апоптоз, кератинизация и некроз, а к нетипичным — аноикис, параптоз, пироптоз, пironекроз, энтоз, валлеровское перерождение (вторичная дегенерация нервных волокон).

Для нервной системы важными являются аутофагия, апоптоз, некроз и валлеровское перерождение. Аутофагия и апоптоз выполняют важную физиологическую функцию, удаляя отработанные (или утратившие необходимость существования) внутриклеточные структуры — белки и органеллы (аутофагия), или производя селекцию клеток, выбраковывая ненужные клетки (апоптоз), хотя при определенных обстоятельствах эти два важных физиологических процесса могут стать одной из причин развития патологии. Ниже рассмотрены основные закономерности процесса аутофагии, апоптоза, некроза и валлеровского перерождения.

Аутофагия (самопоедание) — это генетически (с участием не менее 30 генов) контролируемый процесс, при котором клетка освобождается от поврежденных белков и органелл путем их доставки внутрь лизосом или вакуолей, в которых они подвергаются перевариванию. За исследование механизмов аутофагии в 2016 г. Есинори Осуми была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

Различают три типа аутофагии: микроаутофагию, макроаутофагию и шапероновую аутофагию.

При микроаутофагии макромолекулы и обломки клеточных мембран захватываются лизосомой и перевариваются. В ряде случаев, например при нехватке энергии или строительного материала, т. е. при голодании, разрушаются и неповрежденные белки клетки.

При **макроаутофагии** происходит деградация митохондрий, эндоплазматического ретикулюма, пероксисом, рибосом, а также различных белков, липидов и РНК. В этом случае участок цитоплазмы, содержащий какие-либо органоиды, окружается мембранным отсеком, в результате этот участок отделяется от остальной цитоплазмы двумя мембранами, т. е. образуется аутофагосома. Она соединяется с лизосомой, образуя аутофаголизосому, в которой органеллы и остальное содержимое аутофагосом переваривается. Процесс аутофагии состоит из таких стадий, как инициация, элонгация, формирование аутофагосомы, а в итоге — аутолизосомы. Весь этот процесс регулируется 30 генами. Главную роль в нем играют белок LC3I (Protein 1 Light Chain 3) и убиквитиноподобные белки (Atg2, Atg5, Atg7, Atg9, Atg10, Atg12, Atg18 и др.), синтез которых контролирует ген Atg (Autophagy Related Gene).

Шапероновая аутофагия состоит в направленном (с участием шаперонов) транспорте частично денатурировавших белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в ее полость, где они перевариваются. Шапероновая аутофагия индуцируется стрессом (например, при голодании) и происходит при участии цитоплазматических белков-шаперонов, функцию которых выполняют белки теплового шока семейства HSC-70 (Heat Shock Protein 70) и вспомогательные (адаптерные) белки. На лизосоме имеется специальный рецептор LAMP-2 (Lysosomal-associated Membrane Protein 2), который, защищая лизосомальную мембрану от протеолитических ферментов лизосомы, одновременно служит для восприятия белков, требующих переваривания в лизосоме. Этот рецептор позволяет войти комплексу белков в лизосому.

Во всех вариантах аутофагии нейрон, освободившийся от «мусора», может продолжать функционировать. Таким способом происходит очистка всех клеток организма, в том числе нейронов и глиоцитов.

Однако в ряде случаев этот механизм недостаточно срабатывает и «мусорные» белки не удаляются из клетки, а накапливаются и меняют свойства нейронов. Такая ситуация характерна для болезни Альцгеймера, в частности, в этом случае в отростках нейронов пораженных участков мозга наблюдается накопление незрелых аутофагосом, которые не транспортируются к телу клетки и не сливаются с лизосомами. Это приводит к накоплению в нейронах аномальных белков — бета-амилоида и тау-белка, что и порождает старческое слабоумие. Аналогично при болезни Хантингтона в нейронах накапливается мутантный белок хантингтин, а при болезни Паркинсона — мутантный белок альфа-синуклеин, который образует тельца Леви. В этих случаях полезный эффект оказывает активация шапероновой аутофагии.

Аутофагия играет важную роль в процессе эмбриогенеза, вызывая гибель ненужных клеток; это иногда называется как **каспаза-независимый апоптоз**. Если этот механизм по каким-то причинам не срабатывает, то эмбрион может оказаться нежизнеспособным.

В целом можно утверждать, что аутофагия не является в чистом виде вариантом программированной клеточной гибели (ПКГ), т. к. умеренная аутофагия спасает клетку от гибели, хотя сильная аутофагия, действительно, вызывает гибель клетки, остатки которой поглощают макрофаги. Аутофагия сопровождает жизнедеятельность любой нормальной клетки в обычных условиях. Основными стимулами к усилению процессов аутофагии в клетках могут служить: нехватка питательных веществ, окислительный стресс (накопление свободных радикалов), токсические воздействия, наличие в цитоплазме поврежденных органелл, частично денатурировавших белков или их агрегатов.

Для образования аутофагосом необходима активность многочисленных белков Atg-семейства, или белков, связанных с аутофагосомой (Autophagosome-related Proteins). Одним из ключевых регуляторов аутофагии является протеинкиназа, называемая «мишень рапамицина у млекопитающих» (mTOR). Это серин-треониновая киназа, относящаяся к семейству киназ PIKK (Phosphatidyl Inositol Kinase Related Kinase), которая блокируется рапамицином. Активированная mTOR подавляет макроаутофагию путем фосфорилирования белка tg13, в результате чего блокируется образование инициаторного комплекса, необходимого для формирования мембраны аутофагосомы. Поэтому для индукции макроаутофагии требуется ингибировать mTOR. Это осуществляется с участием ряда белков, которые последовательно активируются и в конечном итоге блокируют киназу mTOR. Началом в этой цепи является белок p53, который при потребности в восполнении запасов АТФ активирует серин-треониновую киназу LKB1 (Liver Kinase B1), которая также чувствительна к энергетическому состоянию клетки. При низком содержании АТФ в клетке LKB1 активирует AMPK, т. е. АМФ-зависимую киназу (AMP-dependent Protein Kinase), которая в свою очередь активирует белок TSC1/2 (белок из семейства комплекса туберозного склероза 2, TSC2), или туберина. Именно TSC1/2 ингибирует mTOR, что и запускает макроаутофагию, которая спасает клетку от нехватки энергии.

Существуют и другие пути, вызывающие ингибирование mTOR. В них принимают участие MAP-киназы, протеинкиназа C, протеинкиназа B/Akt, благодаря которым, с одной стороны, регулируется экспрессия генов белков Atg, а с другой стороны, с их участием осуществляется непосредственное ингибирование mTOR при участии сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR.

Апоптоз. Согласно многочисленным данным литературы (Мушкабаров Н. Н., Кузнецов С. Л., 2007), апоптоз (от греч. apoptosis — листопад) — это процесс запрограммированной гибели клеток, в том числе нейронов. Апоптоз, несмотря на «страшное» название, играет исключительно важную физиологическую роль, т. к. благодаря апоптозу из органов удаляются ненужные организму клетки.

Апоптоз играет важную роль при формировании мозга, т. к. в процессе эмбриогенеза возникает избыточное количество нейронов и глиоцитов, часть из которых должна быть удалена, чтобы сделать конструкцию мозга оптимальной. Апоптоз играет важную функцию и в реализации взрослого нейрогенеза, т. к. после пролиферации нейрональной стволовой клетки (СНК) идет отбор нейронов, готовых для дифференцировки и тем самым для образования новых полноценных нейронов. В основе отбора лежит апоптоз ненужных нейробластов. Подсчитано, что у 8—14-летних детей ежедневно путем апоптоза погибает 20—30 млрд клеток,

а у взрослых — 50—70 млрд клеток. В среднем, за год суммарная масса разрушающихся апоптозом клеток эквивалентна массе тела человека. Восполнение утраченных клеток происходит за счет пролиферации, т. е. за счет деления оставшихся клеток.

Механизм апоптоза. В апоптозе выделяют три фазы: 1) сигнальную (индукторную), 2) эффекторную, 3) деградационную (фазу экзекуции, или фазу деструкции). На всех этапах апоптоза функционируют белки, синтез которых контролируется генами апоптоза, а их экспрессия — различными транскрипционными факторами. В целом апоптоз протекает сравнительно быстро — в течение 3 ч клетка под влиянием каспаз распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной, которые в течение 1,5 ч фагоцитируются макрофагами, но без развития воспалительной реакции.

Центральным моментом апоптоза является эффекторная фаза, которая реализуется с участием ферментов — каспаз, т. е. цистеиновых протеаз. Они расщепляют аминокислотные последовательности после остатка аспарагиновой кислоты. Всего у млекопитающих имеется 13 каспаз. Часть из них в апоптозе не участвует (-1, -4, -5, -11, -13). Часть — (каспазы -3, -6, -7) являются эффекторными, т. е. непосредственно причастны к смерти клетки, а часть (каспазы -2, -8, -9, -10, -12) являются инициаторными, т. е. активирующие эффекторные каспазы. Эффекторные каспазы, будучи активированными, разрушают клеточные структуры, в том числе цитоскелет, расщепляют белки, регулирующие клеточную адгезию. Они также блокируют репарацию ДНК, мРНК-сплайсинг и ДНК-репликацию.

В качестве эффекторов апоптоза также выступает флавопротеин AIF, т. е. фактор инициации апоптоза (Apoptosis-Inducing Factor, AIF). Он высвобождается из межмембранного пространства митохондрий, попадает в клеточное ядро, где, активируя эндонуклеазы, вызывает конденсацию хроматина, т. е. фрагментацию ДНК и образование из ДНК плотных масс различной формы и размеров. Возможно, что еще одним эффектором апоптоза являются кальпаины (представители семейства цитозольных Ca^{2+}-активируемых цистеиновых протеаз).

С морфологической точки зрения весь процесс апоптической гибели клетки делят на три фазы — высвобождения, блеббинга и конденсации. Фаза высвобождения, т. е. высвобождение от внеклеточного матрикса представляет собой деполимеризацию микротрубочек цитоскелета, реорганизацию внутриклеточных актиновых микрофиламентов, связанных с мембраной, образование периферийных, или кортикальных кольцевых, пучков, благодаря которым клеточная мембрана начинает образовывать вздутия (клетка как бы «кипит»). Процесс блеббинга (вскипания) занимает примерно 1 ч, а его результатом является фрагментация клетки на маленькие апоптические тела, либо конденсация клетки, т. е. округление и уменьшение в размерах. Фаза конденсации представляет собой фрагментацию ДНК с участием нуклеаз (вначале на крупные фрагменты, потом на мелкие отрезки по 180—190 нуклеотидных пар).

Важным элементом апоптоза является экспрессия на внешней стороне плазматической мембраны специфических молекулярных маркеров, которые распознаются макрофагами. В роли маркеров апоптоза выступают тромбоспондин, фосфатидилсерин и другие фосфолипиды, содержащие фосфосерин. Условно маркеры делят на три группы: «ешь меня» (фосфатидилсерин), «найди меня» (лизофосфатидилхолин) и «не ешь меня» (белок CD31).

Сигнал «ешь меня» — это экстернализация фосфатидилсерина (под влиянием каспаз и вследствие ингибирования АТФ-зависимой липазы), который после ассоциации с белком аннексином I и белком MFG-E8 взаимодействует с рецепторами макрофагов. Под влиянием апоптоза на поверхности клетки уменьшается концентрация белка CD31 («не ешь меня»), который в норме присутствует у большинства здоровых клеток. Третья группа сигналов «найди меня» — это лизофосфатидилхолин (ЛФХ), который привлекает фагоциты. Эффекторные каспазы активируют фосфолипазу А, которая участвует в образовании ЛФХ, тем самым гибнущая клетка для привлечения фагоцитов повышает продукцию этого аттрактанта.

Индукцию апоптоза вызывают такие факторы, как гипоксия, гипероксия, субнекротическое поражение химическими или физическими агентами, нарушение регуляции клеточного цикла, удаление факторов роста и метаболизма и др. При этом есть два основных способа инициации апоптоза: 1) рецептор-зависимый (внешний) сигнальный путь, 2) митохондриальный, или собственный, путь.

Рецептор-зависимый, или внешний, путь реализуется с участием рецепторов гибели клетки (рецепторов смерти), которые воспринимают сигнал апоптоза и тем самым запускают его. Эти рецепторы являются семейством трансмембранных белков TNFR, т. е. рецепторов, воспринимающих фактор некроза опухоли (Tumor Necrosis Factor Receptor). Среди них — белки CD95 (также известные как Fas или APO-1), белок TNFR1 (называемый как p55 или CD120a), белки CARI, DR3 (Death Receptor 3, «рецептор смерти 3»), DR4 и DR5. Все эти белки-рецепторы содержат цитоплазматический домен — домен смерти (Death Domain, или DD), который далее передает сигналы на систему инициирующих каспаз. Лигандами рецепторов смерти являются тримеры, например, белки CD95L, TNF, Apo3L, Apo2L и т. п. Они сшивают три рецептора смерти (тримеризуют их), т. е. активируют их, следствием чего является активация внутриклеточного адаптерного белка.

Для рецептора CD95, или Fas/APO-1-рецептора, адаптером является белок FADD, или Fas-associated DD-p, т. е. белок, взаимодей-

ствующий с доменом смерти Fas-рецептора. Для рецепторов TNFR1 и DR3 адаптером является TRADD (TNFR1-associated DD-protein), т. е. белок, взаимодействующий с доменом смерти TNFR1-рецептора. Именно адаптерные белки, активируемые через рецепторы смерти, взаимодействуют в цитоплазме с прокаспазами, активируют их и превращают в инициаторные каспазы (-2, -8, -9, -10, -12) — ключевые ферменты апоптоза.

Однако для получения полноценной каспазы необходим комплекс, состоящий из лиганда, рецептора, адаптерного белка и прокаспазы. Это так называемая «апоптосома», или «апоптозный шаперон», или «сигнальный комплекс, индуцирующий смерть» (Death-Inducing Signaling Complex, DISC). Таким путем активируются три ключевые для апоптоза каспазы: -2, -8 и -10. Они получили название «инициирующие каспазы». Эти каспазы активируют эффекторные каспазы, что и приводит к апоптозу.

Процесс активации заключается в том, что под влиянием инициаторной каспазы путем протеолитического процессинга, при котором прокаспаза (32—56 кДа), в составе которой есть три домена: регуляторный N-концевой домен (продомен), большая (17—21 кДа) и малая (10—13 кДа) субъединицы, подвергается процессингу, в результате которого большая и малая субъединицы ассоциируются, образуя гетеродимер. Два гетеродимера в дальнейшем формируют тетрамер, т. е. полноценную каспазу с двумя каталитическими участками. Именно эти каспазы и совершают гибель клетки.

Митохондриальный сигнальный путь является основным путем активации апоптоза. Он проявляется в том, что из межмембранного пространства митохондрий в цитоплазму выходят растворимые апоптогенные белки. Среди них — цитохром С, прокаспаза-2, -9 (инициаторные) и каспаза-3 (эффекторная), а также фактор, индуцирующий апоптоз (Apoptosis Inducing Factor, или AIF). Выход этих белков из митохондрий происходит за счет разрыва митохондриальной мембраны или за счет открытия высокопроницаемых каналов, расположенных на внешней мембране митохондрий. Повышение проницаемости наружной мембраны митохондрий (Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization, MOMP) является ключевым моментом индукции апоптоза, в котором принимают участие апоптотические белки (точнее, проапоптические белки), в том числе Bcl-2, Bax и Bak — из семейства белков cl-2. Эти проапоптические белки встраиваются в наружную мембрану митохондрий, олигомеризуются и нарушают ее целостность, образуя поры диаметром 2,6—2,9 нм. Это создает возможность выхода апоптогенных белков (цитохром С, прокаспазы-2, -3 и -9 и белка AIF) в цитоплазму. Одновременно разрыв наружной мембраны митохондрий снижает мембранный потенциал митохондрий и приводит к набуханию митохондрий вследствие осмотического дисбаланса.

Чрезвычайно важно, что образованию митохондриальных пор способствуют активные формы кислорода, процесс разобщения окислительного фосфорилирования, неорганический фосфат, каспазы, SH-реагенты, церамид, а также соединения, увеличивающие содержание Ca^{2+} в цитоплазме, истощение митохондриального пула АТФ и другие факторы. По этой причине гипоксия, недостаток глюкозы, повышение свободных радикалов в клетке, выход ионов Ca^{2+} из цистерн эндоплазматического ретикулюма, блокада окислительного фосфорилирования, например, цианидами — все это способствует активации митохондриального пути индукции апоптоза. Выйдя из митохондрий, цитохром С формирует апоптосому совместно с белком APAF-1, или «активирующим фактором апоптотической протеазы-1» (Apoptosis Protease Activating Factor-1), который предварительно активируется. К этому комплексу подсоединяется прокаспаза-9. Такая апоптосома активирует каспазу-9. Зрелая каспаза-9 связывает и активирует прокаспазу-3, в результате чего образуется эффекторная каспаза-3. Вышедший из митохондрий белок AIF, сам по себе, т. е. без участия каспаз является эффектором апоптоза, вызывая конденсацию ДНК, о чем говорилось выше.

Другие пути индукции апоптоза. Возможно сочетание внешнего и внутреннего (митохондриального) пути инициации апоптоза, а также индукция с участием прокаспазы-12, локализованной в эндоплазматическом ретикулюме (она активируется при истощении запасов ионов Ca^{2+} в этом Са-депо). Индуктором апоптоза может быть процесс нарушения адгезии клеток, а также высвобождение лизосомальных протеаз — катепсинов.

Белки семейства Bcl-2. Белки семейства Bcl-2 -это разновидность G-белков. Они являются основными регуляторами митохондриального пути апоптоза. В этом семействе имеются проапоптотические белки и антиапоптотические белки. На основании структурных и функциональных различий выделяют три подсемейства белков Bcl-2:

1) антиапоптотические Bcl-2-белки, содержащие четыре BH-домена, т. е. BH1- ... BH4. В эту группу входят такие белки как Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1, A1, Boo/Diva;

2) проапоптотические Bcl-2-белки, содержащие три BH-домена, т. е. BH1- BH3. В эту группу входят белки Bax, Bak, Bok/Mtd;

3) Bcl-2-белки, содержащие только один BH-домен (BH3), которые могут исполнять роль активаторов или репрессоров. В эту группу входят белки Bid, Bad, Bim, Bmf, Bik, Hrk, Blk, Nip3, BNip3/Nix, Puma, Noxa.

Деятельность белков семейства Bcl-2 в целом позволяет тонко регулировать процесс апоптоза. Белок Bid является связующим звеном между рецептор-зависимым и митохондриальным путями апоптоза. Действительно, активированная через рецепторы клеточной гибели

инициирующая каспаза-8 способна активировать белок Bid. Далее Bid участвует в активации белков.

Блокаторы апоптоза, или антиапоптозные белки — это антиапоптотические белки Bcl-2, содержащие четыре BH-домена, т. е. BH1-4. В эту группу входят такие белки как Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1, A1, Boo/Diva. Все они блокируют повышение проницаемости митохондрий. Эти антиапоптотические белки могут блокироваться белками-депрессорами (например, Bad), относящимися к подсемейству BH3-белков. Кроме того, имеются ингибиторы белков апоптоза (Inhibitors of Apoptosis Proteins, IAPs), которые подавляют активность эффекторных каспаз (-3, -7) и инициаторных каспаз (-9). В то же время ингибирующее действие IAP подавляется белками Smac/DIABLO и Omi/HtrA2, которые высвобождаются из межмембранного пространства митохондрий. Эффекторные каспазы (-3,-6,-7) помимо того, что непосредственно осуществляют апоптоз, тормозят деятельность белков, блокирующих апоптоз (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-W, Mcl-1, A1, Boo/Diva) и тем самым создают условия для эффективного апоптоза.

Апоптоз может быть заблокирован также за счет альтернативного пути передачи сигнала от рецепторов смерти, т. к. активация рецепторов смерти TNFR1 или DR3 ведет к равновероятному запуску двух путей. Один из них — активирует апоптоз, а другой препятствует его развитию. Дело в том, что адаптер TRADD, связанный с рецепторами TNFR1 и DR3, наряду с активацией прокаспазы-8, участвует в активации ядерного фактора транскрипции каппа B (Nuclear Factor kappa B, NF-kB) и Jun-N-концевой киназы (JNK/AP-1), которая является компонентом митоген-активируемого киназного пути, ведущего к активации фактора транскрипции AP-1. Факторы NF-kB и JNK/AP-1 в свою очередь контролируют синтез белковых регуляторов, которые блокируют TNF- или Apo3L-индуцированную активацию каспазы-8, вследствие чего подавляется опосредованный рецепторами апоптоз. Это означает, что NF-kB и Jun-N-концевая киназа (JNK/AP-1), будучи активированными под влиянием адаптерного белка TRADD, блокируют апоптоз. Некоторые вирусы способны продуцировать ингибиторы апоптоза. Например, бакуловирус экспрессирует белок p35, который связывает и ингибирует активные каспазы.

Активаторы апоптоза, или проапоптозные белки (факторы). К ним относятся апоптотические Bcl-2-белки, содержащие три BH-домена. Среди них — белки Bax и Bak. Они активируются белками Bid и Bim, которые также относятся к подсемейству BH3-белков. Эффект активированных Bax и Bak обусловлен тем, что они встраиваются в наружную мембрану митохондрий и повышают ее проницаемость. Однако активность Bax и Bak может подавляться антиапоптотическими белками семейства Bcl-2: Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 и др.

Индуцируют апоптоз большинство ростовых факторов, которые активируют рецепторы смерти (FAS-R, CD95, APO-1) и реализуют апоптоз с участием семейства генов BCL-2. Индукция апоптоза также может быть обусловлена увеличением эндогенного уровня глюкокортикоидов — мощного проапоптического фактора, продукция которого повышается при стрессе.

Роль белка p53 в регуляции апоптоза. В нормальных клетках белок p53, как правило, находится в неактивной форме. Активация p53 происходит в ответ на повреждения ДНК, вызванные ультрафиолетовым или гамма-излучением, гиперэкспрессией онкогенов, вирусной инфекцией, оксидативным стрессом, гипо- и гипертермией и др. Активированный p53 координирует процесс репарации ДНК. Однако при неудачной репарации ДНК, т. е. при необратимом ее повреждении, либо при нарушении клеточного цикла, белок p53 усиливает транскрипцию генов белков, активирующих апоптоз, т. е. усиливает вероятность развития апоптоза. Одновременно, совместно с Bax, белок p53 непосредственно активирует рецепторы смерти, т. е. индуцирует запуск апоптоза.

Патологии, обусловленные недостаточностью или гиперкативностью апоптоза. При недостаточности апоптоза повышается вероятность развития вирусных заболеваний, аутоиммунных процессов и злокачественных новообразований. Это связано с тем, что в норме инфицированные клетки погибают в результате активации рецептор-зависимого апоптоза. Это препятствует распространению вируса.

Однако некоторые вирусы способны нарушать нормальную регуляцию механизма программируемой клеточной гибели или даже активно блокировать апоптоз, например за счет синтеза ингибиторов апоптоза — IAP, гомологов белка Bcl-2 и др. В итоге, жизнеспособность зараженной вирусами клетки поддерживается, что усиливает образование вирусных частиц. Так, вирусы позвоночных способны блокировать апоптоз путем синтеза антиапоптотических белков семейства Bcl-2, например E1B19K и белок BHRF вируса Эпштейна — Барр.

Кроме того, вирусы позвоночных блокируют апоптоз, который в норме индуцирует иммунная система. Например, вирус ветряной оспы продуцирует серпины, блокирующие гранзим B и каспазу-8. Тем самым инфицированная клетка избегает воздействия со стороны цитотоксических лимфоцитов, а также избегает апоптоза. Вирус герпеса продуцирует белок v-FLIP, который блокирует апоптоз, реализуемый с участием рецепторов клеточной гибели.

Другую группу заболеваний, развитие которых связано с ослаблением апоптоза, составляют злокачественные опухоли. Одной из причин этого являются соматические мутации гена, кодирующего белок p53, в результате чего около 50—70 % трансформированных

клеток экспрессируют мутантную форму p53. Она блокирует апоптоз. Кроме того, опухоли также могут продуцировать белки Bcl-2, блокирующие апоптоз.

Аутоиммунные заболевания представляют третью группу патологий, обусловленных низкой скоростью апоптоза. При этих заболеваниях В-клетки под влиянием Т-клеток начинают продуцировать антитела против собственных клеток и тканей организма. Однако в силу блокировки апоптоза эти Т-клетки не уничтожаются, а продолжают индуцировать синтез аутоантител В-лимофцитами. Подобная ситуация характерна для шизофрении.

При избыточной активности апоптоза возникают аплазии и дегенеративные процессы (боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия, дегенерация сетчатки).

Некроз или омертвение. Это патологический процесс, выражающийся в гибели клетки, связанный с нарушением целостности плазматической мембраны, деградацией органелл, набуханием и вакуолизацией клетки, конденсацией и неспецифической деградацией ДНК. Некроз возникает в результате какого-либо экзо- или эндогенного повреждения — прекращения кровоснабжения, воздействия патогенными продуктами бактерий или вирусов, в том числе токсинами (токсигенный некроз), белками, вызывающими аллергию (аллергический некроз). Однако есть данные о том, что некроз может регулироваться и генетически. В этом случае его называют программируемым некрозом. Поэтому в целом некроз рассматривают как разновидность программированной гибели клетки (ПГК).

Нейроны ЦНС также могут подвергаться некрозу, который протекает как коагуляционный некроз, например, после остановки кровотока или при кровоизлиянии. Скорость некротических процессов зависит от локализации нейронов. Корковые нейроны подвергаются некрозу (необратимому повреждению) уже через 4—5 мин после остановки кровотока, в то время как нейроны ствола мозга способны переносить ишемию длительностью до 30 мин. При ишемии происходят следующие структурные изменения нейронов: тигролиз, т. е. распад вещества Ниссля, который возникает в нейронах коры через 20 мин после 4-минутной остановки кровотока; сморщивание нейронов — через 12 ч ишемии; микровакуолизация вследствие набухания митохондрий нейронов; цитолиз — побледнение окраски, а затем исчезновение нейрона. Клетки микроглии фагоцитируют остатки погибших нейронов. При гибели нейронов происходит гиперплазия астроцитов с увеличением количества волокон (глиоз).

Эксперименты показали, что самыми эффективными направлениями предотвращения некроза являются торможение высвобождения глутамата во внеклеточное пространство, применение

антагонистов глутаматных рецепторов, активация тормозной (ГАМК- и глициновой) нейротрансмиссии, использование модуляторов обмена окиси азота (NO).

Валлеровское перерождение (дегенерация Тюрка — Валлера, или антероградная дегенерация) — представляет собой процесс разрушения участка аксона, отделенного от нейрона при разрыве. После повреждения в месте разрушенного аксона размножаются шванновские клетки, а с центрального конца поврежденного аксона начинается рост вдоль этих клеток (начало регенеративных процессов). В основе этого процесса лежит распад аксона и миелиновой оболочки под действием протеаз, высвобождающихся из шванновских клеток под действием ионов Ca^{2+}. Происходит перемещение моноцитов из кровотока в эндоневрий, их трансформация в макрофаги и фагоцитоз фрагментов аксона и миелина, длящийся не более 6 дней. Одновременно происходит стимуляция макрофагами митотической активности шванновских клеток, в результате чего формируется «бугристый» цитоскелет нерва, в котором сохранный эндоневрий окружают делящиеся шванновские клетки.

3.7. Патология нейронов и их отростков

В данном разделе, который не претендует на полноту изложения, приводятся данные об основных формах патологии, связанной с нарушением деятельности нейронов и его отростков.

Патология тела нейрона. Общеизвестно (Шутов А. А. и соавт, 1994; Semenza G., Prabhakar N., 2018; Turlova E. et al., 2018; Turner S. et al., 2018; Iturriaga R., Castillo-Galán S., 2019), что тело нейрона (перикарион) подвержено действию многих неблагоприятных факторов независимо от локализации нейрона (в головном мозге, в спинном мозге или в узлах). Среди этих факторов наиболее опасными для нейронов являются острая и хроническая гипоксия, т. е. недостаток кислорода, а также гипогликемия (понижение уровня глюкозы в крови).

Гипоксия нейронов мозга. Гипоксия — это состояние кислородного голодания как всего организма в целом, так и отдельных органов. По механизму возникновения выделяют как минимум четыре ее вида. Среди них:

1) гипоксическая гипоксия (гипоксемия) — обусловлена низким содержанием кислорода в артериальной крови из-за низкого парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, например, в горах;

2) анемическая, или гемическая, гипоксия — обусловлена уменьшением кислородной емкости крови в результате снижения содержания гемоглобина, что наблюдается при анемии;

3) застойная, или циркуляторная, гипоксия — развивается вследствие недостаточного поступления артериальной крови к тканям, например при закупорке артерий сгустком крови (тромбом);

4) гистотоксическая гипоксия — обусловлена блокадой дыхательных ферментов в митохондриях, например при отравлении цианидами.

У нейронов единственным источником энергии является АТФ, которая образуется в процессе окислительного фосфорилирования, т. е. в цикле Кребса при окислении глюкозы или жирных кислот до H_2O и CO_2 при наличии достаточного количества кислорода. Поэтому любой вид гипоксии, т. е. независимо от его происхождения, опасен для нейрона. Нейроны головного мозга, особенно коры больших полушарий, очень чувствительны к недостатку кислорода. Им требуется постоянная доставка кровью большого количества кислорода в связи с тем, что в нейронах происходят интенсивные процессы обмена, требующие больших энергетических затрат. Недаром мозг, составляя 2—2,5 % от массы тела, поглощает до 20 % циркулирующего в крови кислорода. Из этого количества большую часть (9/10) используют для своей жизнедеятельности именно нейроны, поскольку интенсивность обменных процессов в сером веществе мозга, как и потребность в кислороде, у нейронов существенно выше, чем у нейроглии. Доставка кислорода к нейронам должна происходить непрерывно, т. к. нейроны не имеют структур, запасающих энергию.

Все процессы, ведущие к нарушению кровоснабжения мозга, приводят к гипоксии. Если это происходит внезапно (например, при полной остановке работы сердца), то тогда развивается острая гипоксия. При этом существенные деструктивные изменения нейрона наблюдаются уже после 2—5-минутного отсутствии тока крови — происходит деструкция ядра (кариорексис) и даже полное его разрушение (кариолизис). Однако даже после 4—5-минутной остановки сердца еще возможно полное восстановление функций мозга при обычной температуре тела.

Период гипоксии, равный 6—8 мин, считается максимальным, при котором мозг сохраняет жизнеспособность, но у человека возникают стойкие нарушения интеллектуальной, эмоциональной и поведенческой деятельности. Более продолжительная гипоксия вызывает тяжелые, несовместимые с осуществлением специфических функций мозга деструктивные изменения нейронов. Наступает смерть мозга, которая и определяет смерть человека. Концепция мозговой смерти принята современной медициной в качестве критерия смерти человека. Для констатации смерти мозга в условиях реанимации регистрируют биоэлектрическую активность мозга, а также мозговой кровоток (например, путем введения рентгеноконтрастного вещества в сонную артерию). Отсутствие активности на ЭЭГ, т. е. «биоэлектрическое молчание», свидетельствующее о гибели нейронов, а также отсутствие мозгового кровотока (ангиографический «стоп-сигнал»), дает юридическое право консилиуму компетентных врачей принять решение о прекращении реанимационных мероприятий.

Частота гипоксического состояния нейронов высокая, судя по тому, что инсульт головного мозга, т. е. острое развитие циркуляторной гипоксии, занимает 3-е место среди всех заболеваний после инфаркта миокарда и онкологических заболеваний. При обширных кровоизлияниях или при закупорке крупных артерий такие пациенты быстро погибают, а у выживших (примерно 85 %) после мозгового инсульта часто развивается энцефалопатия и хроническая ишемия, т. е. хроническая циркуляторная гипоксия головного мозга. У них происходит массовая гибель (путем апоптоза, некроза или аутофагии) нейронов, находящихся в очаге нарушения циркуляции, и обладающих низкой устойчивостью к гипоксии, что особенно характерно для нейронов гиппокампа и неокортекса. Эта гибель нейронов нарушает работу двигательных (апраксия, афазия) и сенсорных систем и резко снижает когнитивные процессы (память, мышление, способность к обучению).

В хирургии сердца нередко приходится проводить оперативные вмешательства в условиях полной остановки кровообращения в течение 20—25 мин. В этих случаях с целью предотвращения гибели нейронов мозга используется гипотермия, т. е. снижение температуры тела. Для этого на фоне использования курареподобных веществ (миорелаксантов), исключающих мышечные сокращения, в кровеносное русло вводят охлаждающие растворы, а также осуществляют местную гипотермию головы (пузыри со льдом и различные приспособления). Подобная гипотермия применяется и в условиях реанимации. Кроме того, в последние годы с целью повышения устойчивости нейронов мозга к гипоксии широко используют введение веществ-протекторов, уменьшающих потребность нейронов в кислороде, например барбитураты (барбитуратовая защита мозга), этиловый спирт. В наших исследованиях (Власова И. Г., Циркин В. И., 2000) было показано, что аминокислота гистидин повышает устойчивость нейронов мозжечка к гипоксии. Не исключено, что гистидин также можно будет использовать в качестве протектора.

Хроническая гипоксия мозга возникает при недостаточности мозгового кровообращения (в том числе при сердечной недостаточности, при пороках сердца, при гипертонической болезни, при атеросклеротическом поражении сосудов мозга), при хронической легочной недостаточности, а также при низком содержании гемоглобина в крови (анемия) или при хронических интоксикациях (например, угарным газом). При хронической гипоксии мозга развиваются процессы, ухудшающие работу нейронов — снижается об-

разование АТФ и нейрон вынужден переходить на анаэробный гликолиз, который слабо выражен в нейронах. В результате гликолиза увеличивается концентрация лактата, который провоцирует внутриклеточный ацидоз, и, как следствие, формирование зерен в цитоплазме и денатурацию некоторых белков. Происходит помутнение цитоплазмы («мутное набухание», «зернистая дистрофия»). Адаптивные механизмы не справляются, и дальше гипоксия принимает патологический характер. Происходит инактивация Na-K-насоса, утрата калиевого и натриевого градиентов, выход ионов K^+ из клетки, вход ионов Ca^{2+} в клетку, что в итоге деполяризует нейрон, выброс из синапса глутамата, высокие концентрации которого (за счет возбуждения глутаматных NMDA-, AMPA- и mClu- рецепторов) проявляют эксайтотоксичность, что индуцирует апоптоз.

Апоптозу также способствует индуцированное гипоксией образование NO, пероксинитрита, супероксидного радикала, других свободных радикалов, активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), выход из митохондрий факторов, индуцирующих апоптоз, в том числе цитохрома С. В этих условиях снижается активность антиоксидантной системы, в том числе супероксиддисмутазы.

В целом считается, что ведущая роль в разрушительных патологических процессах, возникающих при хронической гипоксии нейронов, принадлежит нарушению внутриклеточного Са-гомеостаза, избыточному выделению глутамата, гиперпродукции свободных радикалов. Все это приводит к гибели нейронов путем запрограммированной смерти, в том числе путем апоптоза, некроза или аутофагии. Поэтому при хронической гипоксии в нейронах мозга нарушаются процессы возбуждения и торможения, возрастает их истощаемость. Поскольку имеет место гипоксия нейронов различных отделов мозга, то в этих условиях нарушается интегративная деятельность нейронов, что ведет к нарушению фундаментальных механизмов работы всего мозга.

Ранними симптомами дезинтеграции являются нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, неустойчивость эмоций, быстрая интеллектуальная утомляемость, нарушение сна и бодрствования. Если дегенеративно-дистрофические процессы охватывают обширные области мозга, то в зависимости от их функциональной специализации (двигательная или чувствительная функция, функция речи, зрения и т. д.) развиваются симптомы локального (очагового) поражения мозга. В частности, при повреждении нейронов коры полушарий головного мозга могут наблюдаться эпилептические припадки, расстройство речи, письма, счета, а при повреждении нейронов мозжечка — нарушение координации движений и равновесия, при дисфункции нейронов черной субстанции среднего мозга — болезнь Паркинсона, при нарушении нейронов таламуса — расстройство болевой, температурной чувствительности и мышечно-суставного чувства, при нарушении нейронов гипоталамуса — тяжелые вегетативные нарушения, при нарушении мотонейронов спинного мозга — параличи и парезы конечностей.

В то же время на фоне хронической гипоксии развивается ряд процессов, направленных, главным образом, на улучшение циркуляции крови и на повышение устойчивости нейронов к гипоксии. В основе этого процесса лежит выработка **гипоксия-индуцированных факторов (HIFs).** Они представляют собой транскрипционные факторы, индуцирующие экспрессию генов белков, необходимых для выживания и функционирования нейронов, т. е. регулирующие процесс ангиогенеза, вазомоторный контроль, энергетический метаболизм, эритропоэз и апоптоз. Среди них — ростовые факторы, например инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), инсулиноподобный фактор роста-2 (IGH-2), эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиотензин II, инсулин, трансферрин, эритропоэтин, ферменты гликолиза, транспортеры глюкозы, антиоксиданты. Одновременно происходит активация взрослого нейрогенеза, т. е. пролиферация нейрональных стволовых клеток, благодаря чему часть погибших нейронов и глиальных клеток замещаются новыми клетками, которые постепенно встраиваются в нейронные сети и восполняют утраты.

Прекондиционирование и посткондиционирование. Исследования процесса адаптации организма к гипоксии, в том числе мозга, выявили важную закономерность — возможность повысить устойчивость клеток, в том числе нейронов мозга, к гипоксии путем гипоксических тренировок, т. е. путем искусственного создания легкой гипоксии (нормированную по времени воздействия и по степени гипоксии), которая не повреждает нейроны, но индуцирует экспрессию генов белков, необходимых для выживания нейронов в условиях глубокой гипоксии. Считается, что тем самым индуцируется генетически детерминированная программа защиты, выработанная в процессе длительной эволюции живых организмов. Такие гипоксические тренировки, получившие название прекондиционирование, уменьшают риск гибели нейронов при выраженной гипоксии.

Чаще всего прекондиционирование проводится с использованием гипобарической гипоксии, т. е. вдыхание воздуха при сниженном атмосферном давлении (например, при снижении давления до 360 мм рт. ст., что соответствует подъему на высоту 5000 м), реже — при вдыхании воздуха при нормальном атмосферном давлении, но с пониженным содержанием кислорода (с 21 %, например, до 16 %), либо при использовании анаэробных тренажеров, например, тренажера новосибирского исследователя В. Ф. Фролова, позволяющего дышать при снижении содержания кислорода до 18 %, либо применение дыхательной гимнастики К. П. Бутейко, при кото-

рой также создаются гипоксические условия на фоне гиперкапнии, т. е. на фоне повышенного содержания углекислого газа. Во всех этих случаях повышается продукция гипоксия-индуцированных факторов (HIFs), что и взывает положительный эффект гипоксической тренировки.

Другим способом, смягчающим негативные последствия глубокой гипоксии, является **посткондиционирование**, т. е. применение легкой степени гипоксии на фоне перенесенной глубокой гипоксии. В основе его также лежит попытка индуцировать синтез белков, способствующих восстановлению функций нейронов. Отметим, что в 2019 г. за изучение реакций клеток на гипоксию Уильяму Кэлину (William Kaelin), Питеру Рэтклиффу (Peter Ratcliffe) и Грегу Семензу (Gregg Semenza) была присуждена Нобелевская премия.

Внутриутробная гипоксия плода. Это явление достаточно широко распространено — до 30 % плодов испытывают внутриутробную гипоксию или гипоксию во время родов. Во время беременности внутриутробная гипоксия возникает при наличии у матери плацентарной недостаточности, анемии беременных, гипертонической болезни, при умеренной или тяжелой преэклампсии и других состояниях, а в родах — при слабой или при дискоординированной родовой деятельности, при клинически узком тазе (несоответствие размеров плода размерам таза матери), т. е. в условиях затяжного течения I-го или II-го периода родов. В настоящее время интенсивно изучаются отдаленные последствия антенатальной и интранатальной гипоксии на физическое и интеллектуальное развитие ребенка, на его соматическое и психическое здоровье (Booij L. et al., 2012).

Наряду с выраженными повреждениями отдельных структур головного и спинного мозга, приводящими к инвалидизации и резко выраженному снижению интеллекта, имеются ситуации, при которых негативные последствия гипоксии и/или недоношенности выражены не так ярко, в связи с чем часть таких детей внешне, т. е. по физическим качествам и поведению, мало чем отличаются от своих сверстников, сохраняют способность к обучению в общеобразовательной школе, но их успешность обучения в школе, как показали наши исследования (Трухина С. И. и соавт., 2017, 2018), снижена (особенно у мальчиков) на протяжении всего периода обучения, т. е. с 1 по 11 класс, а в их поведении часто наблюдаются симптомы, характерные для синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Все это указывает на снижение когнитивных способностей у таких детей.

Современными методами исследования, в частности методами МРТ показано, что последствия неблагоприятного течения внутриутробного развития сохраняются длительное время. Например, у однояйцовых близнецов, рожденных при доношенной беременности, при разнице в массе тела в 200 г, даже в 25 лет, рожденный

с меньшей массой тела имел более тонкий слой коры и имел меньше IQ (Raznahan A. et al., 2012).

Предполагается, что характер течения внутриутробного развития эпигенетически модулирует геном человека, т. е. формирует его «медицинский портрет», определяет уровень его интеллекта, тип высшей нервной деятельности, его темперамент и наклонность к определенным видам социально-трудовой деятельности. Подобные данные получены и в опытах на крысах (Тюлькова Е. И., 2015; Симанкова А. А., 2016), которым на последней трети беременности (с 15-го до 21-го дня) создавали тяжелую гипобарическую гипоксию, т. е. ежедневно на 3 или 4 ч помещали в барокамеру, в которой снижали давление до 160—180 или до 224 мм рт. ст. (что эквивалентно подъему на высоту 11 000 или 9000 м), при котором парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе снижалось со 159 до 40 мм рт. ст. Самки и их потомство выживали в таких условиях, но потомство на первых этапах постнатального периода и в период половой зрелости отличалось по многим качествам (двигательная активность, эмоциональное состояние, способность к обучению, процессы долгосрочной и рабочей памяти) от потомства контрольных самок, т. е. у которых беременность протекала без искусственной гипоксии. Это указывает на то, что внутриутробная гипоксия существенно снижает когнитивные способности мозга, а ее негативные последствия сохраняются на протяжении всей жизни животного. Аналогичные данные получены при создании других моделей внутриутробной гипоксии у животных, например, путем лигирования (перевязки) маточной артерии (Basilious A. et al., 2015; Thakor A. et al., 2015; Camprubí Camprubí M. et al., 2017).

Сведения, касающиеся механизмов негативного влияния на развитие мозга плода человека и его когнитивные способности на постнатальном периоде развития, пока малочисленны. В частности, для плодов человека от матерей, имеющих плацентарную недостаточность, выявлено увеличение относительных размеров головного мозга (феномен асимметричного роста плода), что отражается в повышении цефалического коэффициента, т. е. отношения окружности головы к массе тела. Это трактуется как следствие перераспределения кровотока (сердечного выброса) при данном осложнении у матери, т. е. как механизм компенсации, направленной на снижение негативного последствия гипоксии мозга. Однако, несмотря на такое перераспределение кровотока, у этих детей имеет место уменьшение общего объема мозга, уменьшение объема и структуры коры, уменьшение общего количества нейронов и астроцитов в коре, дефицит миелинизации, нарушение организации нервных волокон и связей между нейронами различных регионов мозга. И такая ситуация сохраняется длительное время. А в неокортексе и в гиппокампе (как наиболее уязвимых структурах мозга) разви-

вается ацидоз, окислительный стресс, глутаматергическая эксайтотоксичность.

При внутриутробной гипоксии у человека происходит так называемое метаболическое программирование (с участием эпигенетических механизмов), что приводит к формированию в постнатальном периоде метаболического синдрома, который связан с высоким риском развития гипертонии, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Для этих детей характерно развитие психических нарушений — от ее легких форм (СДВГ) до выраженных (аутизм, шизофрения, биполярные расстройства, депрессии). В опытах на животных установлено, что у такого потомства (особенно, у плодов мужского пола) основные изменения касаются неокортекса и гиппокампа, т. е. тех структур, которые ответственны за реализацию когнитивных функций и в которых находятся нейрональные стволовые клетки (НСК). У потомства повышен цефалический индекс, но снижена абсолютная масса полушарий головного мозга, уменьшена толщина коры, подавлена ДНК-синтетическая активность нейронов неокортекса и гиппокампа, а многие нейроны имеют признаки повреждения. При этом имеют место:

1) аномальный рост аксонов и дендритов;
2) снижение интенсивности синаптогенеза и плотности синапсов;
3) в нейронах на протяжении всей жизни повышено образование свободных радикалов, усилено перекисное окисление липидов (ПОЛ), но снижена антиоксидантная активность;
4) повышено содержание фосфоинозитидов, т. е. семейства минорных мембранных фосфолипидов, которые играют важную роль во многих сигнальных путях в клетке, в том числе в процессах роста, пролиферации, апоптоза, изменениях цитоскелета, в частности, повышено содержание инозитолтрифосфата ($ИТФ_3$) и диацилглицерола (ДАГ);
5) снижена метаболическая активность нейронов;
6) уменьшена экспрессия рецепторов глюкокортикоидных гормонов;
7) снижена продукция нейротрофических факторов;
8) снижена интенсивность взрослого нейрогенеза, т. е. образование новых нейронов из стволовых клеток, нарушено созревание дофаминергических и ГАМК-ергических нейронов;
9) повышено эксайтотоксическое действие глутамата, изменена структура глутаматных NMDA-рецепторов (снижено отношение его субъединиц, т. е. NR2A-NR2B, и содержание нейронного белка PSD95, необходимого для закрепления глутаматных AMPA- и NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране, что является отражением снижения когнитивных способностей);
10) изменена цитоархитектоника коры;

11) снижена выживаемость нейронов;
12) повышена интенсивность апоптоза (вследствие избыточного накопления в нейронах ионов Ca^{2+}, повышенной экспрессии проапоптического белка p53 и сниженной экспрессии антиапоптического белка Bcl-2);
13) повышена проницаемость ГЭБ, что способствует попаданию в системный кровоток мозговых антигенов, стимулирующих иммунную систему на выработку аутомозговых антител;
14) снижено содержание белого вещества (за счет снижения доли олигодендроцитов и астроцитов);
15) снижена миелинизация волокон во многих регионах спинного и головного мозга.

Относительно конкретных механизмов, вызывающих отмеченные изменения, высказано представление о том, что гипоксия вызывает плацентарный стресс, при котором в плаценте меняется набор микроРНК, участвующих в формировании структур мозга, и среди них появляются такие микроРНК, которые тормозят правильное развитие мозга; у крыс, например, гестационная гипоксия вызывает изменение мРНК 510 генов (Curtis D. et al., 2014; Miller S. et al., 2016; Phillips T. et al., 2017). Плацента плодов женского пола, в связи с наличием Х-хромосомы, продуцирует такие микроРНК, которые устойчивы к плацентарному стрессу, поэтому негативные изменения состояния их мозга выражены в меньшей степени, чем у плодов мужского пола. У мальчиков же ситуацию усугубляет высокая продукция тестостерона, характерная для внутриутробного периода (у людей существует сильная корреляция между уровнями эмбрионального тестостерона и риском нарушения нейроразвития), и отсутствие эстрогенов, которые обладают высокой репаративной (по отношению к нейронам мозга) способностью.

Таким образом, вероятнее всего, эпигенетические факторы играют важную роль в формировании негативных последствий для мозга под влиянием внутриутробной гипоксии, в связи с чем можно ожидать, что у потомков (внуков) также будут рождаться плоды с негативными следами от внутриутробной гипоксии. Все это порождает вопрос о необходимости профилактики негативного влияния внутриутробной гипоксии на мозг, и о целесообразности процедуры абилитации (доразвития) когнитивных функций, сниженных под влиянием гипоксии.

Предложено в качестве профилактики плацентарного стресса вводить беременным женщинам митохондриальный антигипоксант, например препарат MitoQ, соединенный с наночастицами, которые препятствуют его прохождению к плоду (Phillips T. et al., 2017), а в качестве медикаментозной абилитации — введение ряда опиоидов, например, даларгина, или неопиоидного его аналога препарата НАЛЭ, лишенного способности активировать мю-рецепторы,

т. е. не вызывать наркоманию (Симанкова А. А., Сазонова Е. Н., 2015). Очевидно, очень перспективно направление, связанное с повышением интенсивности нейрогенеза, т. е. формирования новых нейронов из нейрональных стволовых клеток (НСК), расположенных в субвентрикулярной зоне коры (боковые желудочки мозга) и в субгранулярной зоне гиппокампа, о чем изложено выше. Одним из путей повышения нейрогенеза могут быть методы физической культуры, т. к. при систематическом выполнении физических упражнений увеличивается продукция миокинов, имеющих прямое отношение к продукции нейротрофических факторов, а тем самым к индукции нейрогенеза.

Таким образом, ситуация с внутриутробной гипоксией плода напоминает ситуацию, касающуюся резус-конфликта матери и плода, отсутствие решения которой долгое время препятствовало рождению здоровых детей.

Гипогликемические состояния. Нейроны подвергаются морфофункциональному повреждению и при недостатке в крови глюкозы — основного энергетического источника нейронов. Как известно, головной мозг утилизирует до 45 % находящейся в крови глюкозы и рано реагирует на ее дефицит, т. е. на снижение концентрации глюкозы в крови ниже 3,5 мМ. Острая гипогликемия может развиваться при наличии инсулиномы — опухоли поджелудочной железы, при которой продуцируется большое количество инсулина, под влиянием чего уровень глюкозы в крови снижается, что связано с увеличением входа глюкозы в скелетно-мышечные волокна, а также в клетки печени, сердца и жировой ткани. Кроме того, острая гипогликемия может наблюдаться при избыточном введении инсулина больным с сахарным диабетом.

При острой гипогликемии, прежде всего, нарушается функциональное состояние нейронов, что проявляется в дезинтеграции мозговой деятельности — наблюдается нарушение сознания — от легкой спутанности, дезориентировки в месте и времени, повышенной сонливости (гиперсомния) до глубокой, запредельной, не совместимой с жизнью комы. Тяжесть этого состояния соответствует продолжительности и уровню гипогликемии: чем ниже содержание глюкозы и продолжительнее состояние гипогликемии, тем тяжелее кома, тем более грубые деструктивные процессы развиваются в телах нервных клеток. Своевременное внутривенное введение глюкозы, как правило, приводит к быстрому («на кончике иглы») восстановлению функций нейронов — к больному возвращается сознание, исчезает повышенная потливость, нормализуются дыхание и артериальное давление. При частых повторениях гипогликемических состояний происходит структурная деформация нейронов, при которой наблюдается стойкое нарушение функций нейронов и развитие тяжелых невропатологических симптомов.

При продолжительных перерывах в приеме пищи может также развиваться незначительная по интенсивности гипогликемия, которая, тем не менее, вызывает выраженные изменения функционального состояния нейронов мозга. Симптомами нетяжелой гипогликемии обычно являются чувство дурноты, головокружение, тяжесть в голове, обмороки. Срочный прием кусочка сахара или принятие пищи восстанавливает уровень глюкозы в крови и обрывает это патологическое состояние.

Эпилепсия как проявление патологии нейронов мозга. Эпилепсия проявляется в развитии мышечных судорог (эпилептический припадок) и обусловлена спонтанным появлением эпилептического очага возбуждения в коре больших полушарий (особенно часто в височной и лобной долях полушарий) или в других структурах мозга. Эпилепсия известна с глубокой древности, название болезни дал знаменитый Гиппократ (до него ее называли падучей болезнью). Этим заболеванием болели Цезарь, Наполеон, Гельмгольц, Ф. М. Достоевский и другие известные люди. В настоящее время эпилепсией страдает около 1 % людей в мире.

Наличие эпилепсии связывают с нарушением функции нейронов мозга, в результате которого нейрон (а точнее, группа нейронов) приобретает способность к спонтанной генерации ПД. Такие нейроны получили название гиперреактивных нейронов, или эпилептогенных нейронов. Объединившись в единый ансамбль (так называемый генератор патологически усиленного возбуждения, или ГПУВ, эпилептический очаг), эти нейроны становятся очагом мощного потока импульсов, способного преодолеть механизмы регуляции и тормозного контроля других отделов мозга и вызвать их патологическую реакцию.

В основе эпилептических припадков лежит триггерный механизм (от англ. триггер — переключательное устройство, сколь угодно долго сохраняющее одно из двух своих состояний устойчивого равновесия и скачкообразно переключающееся по сигналу извне из одного состояния в другое), характерный для эпилептогенных нейронов. Суть триггерного процесса заключается в том, что ряд раздражителей могут запустить спонтанную импульсную активность таких нейронов, которая длительное время не может быть заторможена с помощью имеющихся в мозге механизмов торможения. Появление эпилептогенных нейронов в головном мозге (чаще всего — в височной и лобной долях коры большого мозга), вероятнее всего, связано с такими явлениями, как черепно-мозговая травма, в том числе родовая травма мозга, воспалительные и дегенеративные заболевания мозга, гипоксия мозга любой этиологии, в том числе вызванная нарушением мозгового кровообращения. Большое значение имеет наследственная предрасположенность, что подтверждают семейные наблюдения этого заболевания.

Современные исследования показывают, что нейроны эпилептического очага структурно и, главным образом, функционально аномальны. В центральной зоне этой популяции наблюдается гибель и полная инактивация нейронов. Промежуточную зону составляют частично сохранившиеся нейроны. А в периферической зоне сосредоточены эпилептогенные нейроны, чередующиеся с нормальными клетками. Для эпилептогенных нейронов характерны такие морфологические изменения, как отсутствие дендритных шипиков, сглаженность поверхности дендритов, выпадение ГАМК-ергических синаптических терминалей (а, следовательно, и тормозного влияния со стороны ГАМК-ергических нейронов). При электронной микроскопии выявлены признаки массовой активации аксодендритических синапсов.

С функциональной точки зрения для эпилептогенных нейронов характерно развитие так называемого пароксизмального деполяризационного сдвига (ПДС) мембранного потенциала и постоянно повышенная готовность к такой спонтанной деполяризации (термин «пароксизмальный» подчеркивает приступообразность процесса и внезапность его развития). Такая способность к ПДС объясняется дефицитом прямых тормозных влияний на нейрон со стороны ГАМК-ергических и глицинергических нейронов, а также недостаточностью опосредованного тормозного влияния адренергических и дофаминергических нейронов и повышенным воздействием на нейроны со стороны возбуждающих глутаматергических нейронов.

Отметим, что в медицине давно известен «синдром китайского ресторана» — возникновение эпилептических припадков после обильного употребления блюд китайской кухни, богатых глутаматом. Полагают также, что способность к спонтанной деполяризации эпилептогенных нейронов усиливается тем, что глиальные клетки (в том числе астроциты), расположенные вокруг этих нейронов, перестают выполнять свою буферную функцию, т. е. поглощать ионы K^+, выходящие из нейрона во время его возбуждения. Это нередко становится одной из причин дальнейшей эпилептизации нейронов и прогрессирования заболевания.

Возникающая в эпилептическом очаге спонтанная деполяризация, или спонтанная электрическая активность, распространяется на соседние территории, возбуждая двигательные нейроны коры больших полушарий, а также нейроны подкорковых ядер и ствола мозга. Все это приводит к развитию эпилептического судорожного припадка. Таким образом, эпилептический очаг можно рассматривать в качестве пейсмекера (от англ. pacemaker — задающий темп), т. е. задающего ритмику самовозбуждений. Во время эпилептического приступа на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) появляется типичная картина — спайки, острые высокоамплитудные волны и разряд

пик-волн (последний признак присущ только для эпилепсии, т. е. является характерным ее ЭЭГ-симптомом). Все эти феномены являются результатом синхронизации ПД многих нейронов, вовлеченных в возбуждение благодаря эпилептическому очагу.

Эпилептический очаг — генератор аномальной активности нейронов — обладает рядом неблагоприятных свойств, влияющих на клинические проявления и течение эпилепсии. Дело в том, что один очаг способен навязывать режим и специфику своей работы другим, здоровым нейронам мозга. Поэтому (с участием межнейрональных ассоциативных связей) он формирует дочерние (вторичные и третичные) эпилептические очаги в своем полушарии, а также (с участием комиссуральных волокон) зеркальные очаги в противоположном полушарии.

В целом в мозге образуется целое созвездие эпилептических очагов, которые начинают изменять информационную функцию нейронов всего мозга. Постепенно весь мозг становится эпилептическим, что существенно облегчает генерацию припадков. В результате этого если в начале заболевания эпилепсия проявляет себя только судорожными (или бессудорожными) припадками (неврологическая стадия), то с формированием эпилептической системы заболевание переходит в психиатрическую стадию. У больных снижается память, развиваются сложные расстройства эмоций (взрывчатость, равнодушие, черствость и др.), прогрессируют деменция и своеобразные изменения личности. У таких больных формируется так называемый эпилептический характер, который проявляется конфликтностью, жестокостью, злопамятностью, озлобленностью, обидчивостью, педантичностью, льстивостью и другими малопривлекательными свойствами личности, существенно затрудняющими социальные контакты и жизнь больных.

Эпилептический очаг (и вся эпилептическая система) генерирует патологическую гиперсинхронизированную активность все 24 часа в сутки. Очаг образно сравнивается с тлеющим камином, незатухающим углем, несмолкающим барабанщиком. Однако припадки развиваются периодически. Это происходит потому, что одновременно с формированием эпилептической активности формируются механизмы противоэпилептической защиты нейронов. Они подразделяются на внутриклеточные, клеточные и системные.

Внутриклеточные механизмы связаны с процессом реполяризации мембраны самого эпилептического нейрона. Клеточные механизмы реализуются с участием пула нейронов, окружающих эпилептический очаг. Эти нейроны подавляют триггерную импульсацию очага, ограничивают ее пределами очага. Иначе говоря, эти нейроны создают своеобразный противоэпилептический вал. Системные механизмы противоэпилептической защиты связаны с деятельностью нейронных ансамблей в различных структурах мозга.

В этом аспекте очень важное значение придается хвостатому ядру стриопаллидарной системы.

Однако, несмотря на формирование механизмов противоэпилептической защиты, приступы эпилепсии периодически возникают, т. е. происходит прорыв блокады. Провоцируют эти приступы такие факторы, как недосыпание (депривация сна), алкоголь, эмоциональный стресс, некоторые лекарства (амидопирин, антибиотики), повышение температуры тела. Кроме того, провоцируют приступы эпилепсии воздействие сильных и сверхсильных раздражителей любой модальности, например световых, слуховых или болевых сигналов. Это явление было известно давно. Еще в Древнем Риме при покупке раба рабовладелец принуждал его долго смотреть на ярко освещенный вращающийся гончарный круг, для того чтобы решить, не болен ли раб падучей болезнью, т. е. эпилепсией.

В настоящее время способность сильных раздражителей провоцировать гиперсинхронную активность мозга используется в диагностических целях для выявления очага эпилептической активности при ЭЭГ-исследованиях. Для этого исследуемому подается сильный звуковой или световой сигнал (фоно- и фотостимуляция), который у больного вызывает на ЭЭГ всплеск типичных для эпилепсии волн.

Патология аксона. Любое повреждение аксона приводит к нарушению проведения нервного импульса, что неизбежно сопровождается расстройством функции ЦНС, в том числе деятельности вегетативной нервной системы (ВНС), а также двигательных и сенсорных систем мозга. Аксон может повреждаться под влиянием черепно-мозговых травм, опухоли, воспалительного процесса (под влиянием микроорганизмов), гипоксии, в том числе вызванной недостаточностью мозгового кровообращения.

Черепно-мозговые травмы, особенно обширные, вызывают разнообразные повреждения паренхимы мозга, сосудов и оболочек мозга, а также диффузное аксональное повреждение головного мозга, в основе которого лежат натяжение и разрыв аксонов в белом веществе полушарий мозга и в стволе мозга. В связи с множественным характером разрыва аксонов происходит дезинтеграция деятельности различных отделов мозга и, прежде всего, коры больших полушарий и мозгового ствола. Это проявляется длительной и глубокой потерей сознания — травматической комой. Развивается хаотичная активизация деятельности оставшихся сохранными подкорковых и стволовых образований, проявляющаяся комплексом самых разнообразных познотонических реакций, генерализованных двигательных феноменов, сложных патологических рефлексов, нарушений движений глаз и реакций зрачков. Кроме того, наблюдаются выраженные расстройства ВНС, приводящие к нарушению функций сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма.

Обычно стойкие симптомы дезинтеграции мозга являются прогностически неблагоприятными, т. к. они указывают на высокую вероятность развития тяжелой инвалидизации пострадавшего.

Болезни, связанные с нарушением миелиновой оболочки нервных волокон (миелинопатии). Существует большая группа заболеваний, при которых основным субстратом повреждения является миелин аксонов ЦНС. Они характеризуются распадом миелина и обнажением осевого цилиндра (демиелинизацией), поэтому называются демиелинизирующими заболеваниями нервной системы. Конечным итогом заболеваний является нарушение проводимости по аксонам с нарушением их функций. К таким видам болезни относится рассеянный склероз, а также лейкоэнцефалиты и лейкодистрофии.

Рассеянный (множественный) склероз — это распространенная патология нервной системы. Она вызывается разрушением миелина (под влиянием аутоантител к белковым компонентам миелина), в результате чего наблюдается оголение осевого цилиндра. Провоцирующим фактором этого аутоиммунного заболевания являются вирусы, в том числе вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Заболевание чаще всего начинается в возрасте 16—40 лет.

Поскольку преимущественно поражаются аксоны нейронов двигательных систем мозга, то характерными симптомами рассеянного склероза являются слепота на один или оба глаза, нарушение подвижности глазных яблок, нистагм (колебательные движения глаз), параличи конечностей, расстройство походки и равновесия. При рассеянном склерозе наблюдается своеобразный феномен, который называется положительным тепловым тестом, или тестом горячей ванны, т. е. усиление имеющихся у больных симптомов или появление новых при действии высоких температур — принятии горячей ванны или душа, горячей пищи или чая, повышении температуры окружающего воздуха и др. Происхождение этого феномена связывают с тем, что скорость проведения импульса по аксонам зависит от температуры тела: снижение или повышение температуры тела на один градус, соответственно, замедляет или увеличивает ее на 2,5 м/с. При повышении температуры тела состояние больных рассеянным склерозом ухудшается потому, что демиелинизированные волокна, в которых отсутствуют или повреждены перехваты Ранвье, не в состоянии обеспечить высокую скорость проведения нервного импульса.

Обычно рассеянный склероз протекает с ремиссиями (затуханием или полным регрессом симптомов) и обострениями, но неуклонно прогрессирует, т. к. процессы ремиелинизации выражены слабо, и поэтому выключение из нормальной деятельности все большего числа нейронов продолжается. Лечение направленно, с одной стороны, на торможение аутоиммунных реакций (с помощью иммунодe-

прессантов), а с другой — на восстановление миелиновой оболочки аксонов, т. е. на ремиелинизацию (с использованием липотропных и фосфорсодержащих средств).

Лейкоэнцефалиты и лейкодистрофии (от греч. λευκός — белый) относятся к разряду наследственных и вирусных заболеваний, при которых происходит множественная демиелинизация аксонов ЦНС и периферической нервной системы вследствие недостаточности продукции миелина глиальными клетками (олигодендроцитами и шванновскими клетками). Иногда этот вид патологии наблюдается после прививок различными вакцинами. Симптоматика болезни связана с нарушениями деятельности сенсорных и двигательных систем мозга, а также ВНС, т. к. в состав почти каждого периферического нерва входят аксоны чувствительных, двигательных и вегетативных нейронов. В частности, при данных формах миелопатии наблюдаются параличи конечностей, расстройство всех видов чувствительности, нарушение кровоснабжения и трофики (питания) тканей.

Регенерация нервных волокон в периферической нервной системе. После травматического повреждения нервных волокон во многих случаях может происходить восстановление их функции. Это обусловлено физиологическим процессом, получившим название регенерация нервных волокон.

Полагают (Быков В. Л., 1999), что регенерация нервных волокон в периферической нервной системе включает ряд процессов, в ходе которых отросток нейрона активно взаимодействует с глиальными клетками. Регенерация волокон начинается после появления реактивных изменений нервных волокон, возникающих в ответ на повреждение. Они проявляются в том, что в течение первой недели после перерезки нервного волокна развивается восходящая дегенерация проксимальной (ближайшей к телу нейрона) части аксона. На конце этого проксимального участка формируется расширение, или ретракционная колба. Миелиновая оболочка в области повреждения распадается, тело нейрона набухает, ядро смещается к периферии, вещество Ниссля растворяется. В дистальной части волокна после его перерезки происходит нисходящая дегенерация с полным разрушением аксона, распадом миелина и последующим фагоцитозом детрита макрофагами и глией.

Регенерация начинается спустя 4 недели после перерезки нерва. В этот период от ретракционной колбы в направлении к иннервируемому органу начинают отрастать тонкие веточки (конусы роста). Шванновские клетки в проксимальной части волокна пролиферируют (размножаются), образуя ленты (Бюнгнера), параллельные ходу будущего нервного волокна. В дистальной части волокна шванновские клетки также сохраняются и митотически делятся, формируя ленты, соединяющиеся с аналогичными структурами проксимальной части нерва.

Регенерирующий аксон растет в дистальном направлении со скоростью 3—4 мм/сут. вдоль лент Бюнгнера, которые играют опорную и направляющую роль, а шванновские клетки образуют новую миелиновую оболочку. Коллатерали и терминали аксона восстанавливаются в течение нескольких месяцев. Условиями успешной регенерации являются: отсутствие повреждения тела нейрона, небольшое расстояние между частями поврежденного нервного волокна, отсутствие соединительной ткани, которая может заполнить промежуток между частями волокна. При возникновении преграды на пути регенерирующего аксона формируется травматическая (ампутационная) неврома, которая состоит из разрастающихся аксона и шванновских клеток, впаивающихся в соединительную ткань. В ЦНС регенерация нервных волокон не происходит. Это связано, вероятно, с наличием неблагоприятного влияния микроокружения. После повреждения нейрона в ЦНС (например, при черепно-мозговой травме) микроглия, астроциты и гематогенные макрофаги фагоцитируют детрит в участке разрушения волокна, а на его месте пролиферирующие астроциты образуют плотный глиальный рубец.

Тема 4
МОРФОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОГЛИИ

Общее представление о нейроглии. Нейроглия — это обширная разнородная группа клеток (глиоцитов, или глиальных клеток) нервной ткани, обеспечивающая деятельность нейронов и выполняющая опорную, трофическую, разграничительную, барьерную, секреторную и защитную (иммунологическую) функции. Становится все очевиднее, что без нейроглии нейроны не могут существовать и функционировать. При этом взаимоотношения между нейронами и нейроглией складываются, начиная с раннего эмбриогенеза нервной ткани. На первом этапе развития глиальные клетки вытягивают свои отростки перпендикулярно к плоскости зоны размножения и поэтому называются радиальными глиальными клетками. Нейрон обхватывает своим телом отросток глиальной клетки и медленно как бы взбирается по нему, все более удаляясь от места своего первоначального возникновения к месту своего окончательного расположения (так эквилибрист взбирается по канату под купол цирка).

Происхождение термина «нейроглия» (от др.-греч. νεῦρον — волокно, нерв + γλία — клей) связано с первоначальным представлением о наличии некоего вещества, заполняющего пространство между нейронами и нервными волокнами и связывающего их воедино наподобие клея. Нейроглия была открыта в 1846 г. немецким ученым Рудольфом Вирховым (Virchow R.). Он назвал ее межуточным веществом, содержащим веретенообразные и звездчатые клетки, трудно отличимые от мелких нейронов. Он же впервые увидел, что нейроглия отделяет нервную ткань от кровеносного русла.

Глиальные клетки по размерам в 3—4 раза меньше, чем нейроны. В мозге человека содержание глиоцитов — в 5—10 раз превышает число нейронов, причем все глиоциты занимают около половины объема мозга. Соотношение между числом глиоцитов и нейронов у человека выше, чем у животных. Это означает, что в ходе эволюции количество глиальных клеток в нервной системе увеличилось более значительно, чем число нейронов. Глиоциты взрослого, как и нейроны, способны к пролиферации. В поврежденных участках мозга они размножаются, заполняя дефекты и образуя глиальный рубец (глиоз). С возрастом у человека в мозге число нейронов уменьшается, а число глиальных клеток увеличивается.

Опухоли из глиоцитов (глиомы) составляют 50 % внутричерепных образований.

Классификация нейроглии. Нейроглия включает макроглию и микроглию. Макроглия в эмбриональном периоде, подобно нейронам, развивается из эктодермы. Основу макроглии составляют астроциты, олигодендроциты и эпендимоциты. В свою очередь астроциты подразделяются на протоплазматические (плазматические) и волокнистые (фиброзные, фибриллярные). Олигодендроциты подразделяются на три типа — крупные светлые клетки, мелкие темные и клетки промежуточной величины и электронной плотности (в раннем возрасте численность их одинакова, но у взрослого встречаются лишь темные олигодендроциты). Эпендимоциты делятся на три вида — собственно эпендимоциты, хороидные эпендимоциты и таницитты.

Микроглия, развивающаяся из мезенхимы, представлена микроглиоцитами, которые, по своим морфологическим и функциональным признакам, вероятнее всего, тоже неоднородны. Кроме того, к глиальным структурам, находящимся в составе периферической нервной системы относят клетки-сателлиты, или мантийные клетки, находящиеся в спинальных, черепно-мозговых и вегетативных ганглиях, а также леммоциты, или шванновские клетки.

4.1. Астроциты

На долю астроцитов (или звездчатых глиальных клеток) приходится около 40 % от всех глиоцитов. Астроциты — это многоотросчатые клети, их размеры колеблются от 7 до 25 мкм. Это самые крупные формы глиоцитов. Они встречаются во всех отделах ЦНС, но их количество различно: в коре больших полушарий их содержится 61,5 %, в мозолистом теле — 54 %, в стволе мозга — 33 %.

Астроциты характеризуются овальным ядром, которое содержит ДНК, цитоплазмой и умеренно развитыми важнейшими органеллами (включая аппарат Гольджи и митохондрии), многочисленными гранулами гликогена и промежуточными филаментами. Эти филаменты из тела астроцитов проникают в отростки и содержат особый глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ), который служит маркером астроцитов. На концах отростков имеются пластинчатые расширения, или «ножки», которые, соединяясь друг с другом в виде мембран, окружают сосуды и нейроны. Астроциты образуют щелевые соединения между собой, а также с клетками олигодендроглии и эпендимной глии.

Астроциты делят на две подгруппы: протоплазматические (плазматические) и волокнистые, или фиброзные (фибриллярные). Протоплазматические астроциты встречаются преимущественно

в сером веществе ЦНС. Для них характерны многочисленные разветвления коротких, сравнительно толстых отростков, а также невысокое содержание ГФКБ. Волокнистые астроциты располагаются в основном в белом веществе ЦНС. От них отходят длинные тонкие незначительно ветвящиеся отростки. Волокнистые астроциты характеризуются высоким содержанием ГФКБ.

Астроциты выполняют четыре основные функции: опорную, разграничительную (транспортную и барьерную), метаболическую (регуляторную) и защитную (иммунную и репаративную).

1. **Опорная функция астроцитов.** Она заключается в формировании опорного каркаса ЦНС, внутри которого располагаются другие клетки и волокна. Иначе говоря, в спинном и головном мозге именно астроциты берут на себя функцию, которую в других органах выполняют клетки соединительной ткани. В ходе эмбрионального развития именно астроциты служат опорными и направляющими элементами, вдоль которых происходит миграция развивающихся нейронов. Направляющая функция связана также с секрецией ростовых факторов и продукцией определенных компонентов межклеточного вещества, распознаваемых эмбриональными нейронами и их отростками.

2. **Разграничительная функция астроцитов.** Она включает транспортную и барьерную функции, направлена на создание оптимального микроокружения нейронов. Эта функция, прежде всего, заключается в том, что астроциты участвуют в образовании периваскулярных пограничных мембран вокруг капилляров. С этой целью уплощенные концевые участки отростков астроцитов охватывают снаружи капилляры (в виде футляра). Тем самым они формируют основу гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), благодаря которому из крови в ткань мозга не проникают многие вещества.

Кроме того, астроциты (совместно с олигодендроцитами и другими элементами глии) участвуют в образовании поверхностной пограничной глиальной мембраны, или краевой глии мозга. Эта структура расположена под мягкой мозговой оболочкой. Аналогично, отростки астроцитов (совместно с эпендимоцитами) участвуют в формировании пограничной глиальной мембраны под слоем эпендимы. Эта мембрана является компонентом нейроликворного барьера, который отделяет нейроны от спинномозговой жидкости, т. е. от ликвора.

Наконец, отростки астроцитов участвуют в образовании перинейрональных оболочек. Такие оболочки окружают тела нейронов, а также области синапсов. При этом отростки астроцитов изолируют тела нейронов и их дендриты, а также аксонные окончания, предотвращая тем самым влияние на них других нервных структур. Подобная изолирующая функция астроцитов в сочетании с другими их функциями обеспечивает оптимальное микроокружение нейронов.

Во всех случаях разграничительная, или барьерная, функция астроцитов реализуется следующим образом. Отростки астроцитов своими расширенными участками распластываются на поверхности кровеносных капилляров или на поверхности нейрона, покрывая значительную часть той или иной морфологической структуры и образуя так называемую астроцитарную ножку. Эта ножка расширяется до тех пор, пока не приблизится к другой такой же ножке, вступив с ней в контакт. Тем самым ножки астроцитов образуют почти полную обертку вокруг капилляра, лишь иногда прерываемую глиальными клетками или отростками других клеток. Ножки астроцитов целиком обертывают многие нейроны, оставляя свободными только область синапсов. Астроцитарные ножки располагаются также на базальной мембране, которая отделяет мозговую ткань от окружающей ее мягкой мозговой оболочки. Астроциты образуют мостики между капиллярами и эпендимой, выстилающей полости желудочков головного мозга.

В рамках рассмотрения вопроса о барьерной функции астроцитов отметим, что в последние годы большое внимание уделяется ГЭБ, о чем более подробно говорится в теме 9.

3. **Метаболическая функция астроцитов.** Это одна из наиболее важных функций астроцитов, которая включает также и регуляторную функцию. Именно с участием астроцитов осуществляется поддержание определенных концентраций ионов K^+ и медиаторов в микроокружении нейронов. Астроциты (совместно с олигодендроцитами) принимают участие в метаболизме медиаторов (норадреналина, адреналина, дофамина, ГАМК, пептидов, аминокислот). В частности, именно с помощью своих отростков астроциты активно захватывают медиаторы из синаптической щели после того, как они выделятся в эту щель и осуществят синаптическую передачу. Медиаторы и продукты их переработки после захвата возвращаются в нейрон также с участием астроцитов.

4. **Защитная (иммунная и репаративная) функция астроцитов.** Она заключается в формировании различных защитных реакций при повреждении нервной ткани. Прежде всего, это выражается в том, что астроциты (подобно клеткам микроглии) обладают выраженной фагоцитарной активностью. Подобно моноцитам крови и тканевым макрофагам, астроциты могут после переработки чужеродного вещества произвести его процессинг и тем самым представить антиген Т- и В-лимфоцитам. Астроциты, подобно моноцитам и Т-лимфоцитам, способны вырабатывать цитокины, т. е. модуляторы и регуляторы иммунных реакций. На завершающих этапах воспалительных реакций в ЦНС астроциты, разрастаясь, формируют на месте поврежденной ткани глиальный рубец — тем самым они выполняют репаративную (восстановительную) функцию. Например, при поверхностном повреждении головного мозга

пролиферирующие астроциты образуют рубец, который изолирует нервную ткань от структур мягкой мозговой оболочки. При этом астроциты проявляют фагоцитарную активность, поглощая внеклеточные продукты распада.

4.2. Олигодендроциты

Олигодендроциты — это обширная группа разнообразных мелких клеток с короткими немногочисленными отростками. Олигодендроцитов в коре больших полушарий содержится 29 %, в мозолистом теле — 40 %, в стволе головного мозга — 62 %. Они встречаются в белом и сером веществе ЦНС. В белом веществе ЦНС олигодендроциты располагаются рядами, вплотную к проходящим здесь нервным волокнам (интерфасцикулярно). В сером веществе они расположены вдоль миелинизированных нервных волокон (перифасцикулярно). Кроме того, в сером веществе они также располагаются вокруг тел нейронов, образуя с ними тесный контакт, и выступают здесь в роли клеток-сателлитов — перинейрональных клеток. Таким образом, олигодендроциты окружают тела нейронов, а также входят в состав нервных волокон и нервных окончаний. В целом олигодендроциты изолируют эти образования от соседних структур и тем самым способствуют проведению возбуждения.

Различают три типа олигодендроцитов: крупные светлые клетки, мелкие темные и клетки промежуточной величины и электронной плотности. В раннем возрасте численность их одинакова, но у взрослого встречаются лишь темные олигодендроциты. Вероятнее всего, что продолжительность жизни светлых олигодендроцитов мала (не более нескольких недель). Постепенно они превращаются в промежуточные (между светлыми и темными) по величине и плотности. Через несколько недель олигодендроцит трансформируется в темный олигодендроцит, который и является последней стадией его созревания. По объему темная клетка составляет 25 % светлой клетки. В мозге взрослого организма темные олигодендроциты видны как мелкие клетки с темным круглым ядром. Они встречаются в большом количестве, как в сером, так и в белом веществе мозга.

Олигодендроциты (зрелые формы) имеют округлые многоугольные тела и радиально отходящие от них тонкие (2—3) отростки. Клетки характеризуются темным ядром (их ядра основными красителями окрашиваются ярче, чем ядра других глиоцитов), плотной цитоплазмой с хорошо развитым цитоплазматическим аппаратом, высоким содержанием митохондрий, лизосом, микротрубочек, гранулярного и агранулярного ретикулюма, полисом и гранул гликогена. Но отростки олигодендроцитов бедны фибриллами, микротрубочками и гранулами гликогена, что отличает их от астроцитов.

Олигодендроциты выполняют две основные функции — они образуют миелин как компонент, изолирующей оболочки у нервных волокон в ЦНС, и выполняют трофическую функцию, регулируя при этом метаболизм нейронов.

Образование миелина олигодендроцитами. Это интенсивно проявляется уже в эмбриональном периоде. Дело в том, что олигодендроциты в эмбриогенезе появляются раньше, чем возникают миелинизированные оболочки у отростков нейронов. После рождения олигодендроциты также продолжают выполнять эту функцию. Именно с участием олигодендроцитов происходит формирование изолирующего слоя у аксонов нейронов ЦНС, что отличает процесс миелинизации нервных волокон в периферической нервной системе, который совершается с помощью шванновских клеток.

Если на периферии шванновские клетки в процессе миелинизации образуют вокруг аксона сплошную трубку, которая прерывается перехватами Раньве, то олигодендроциты образуют лишь узкий гребешок миелина (рис. 4.1). В местах активной миелинизации аксонов нейронов ЦНС светлые олигодендроциты встречаются в изобилии, поэтому считается, что они играют главную роль в образовании миелиновых оболочек. Вероятно, олигодендроциты реализуют эту функцию к моменту, когда достигают промежуточной стадии. На конечной стадии, т. е. после уменьшения и превращения в темные клетки, они остаются соединенными с миелиновыми оболочками с помощью тонких отростков и играют роль в поддержании целостности оболочек. Благодаря выработке миелина и использованию его в качестве изолирующего вещества олигодендроциты обеспечивают изолированное проведение нервного импульса по нервным волокнам в головном и спинном мозге (тема 3).

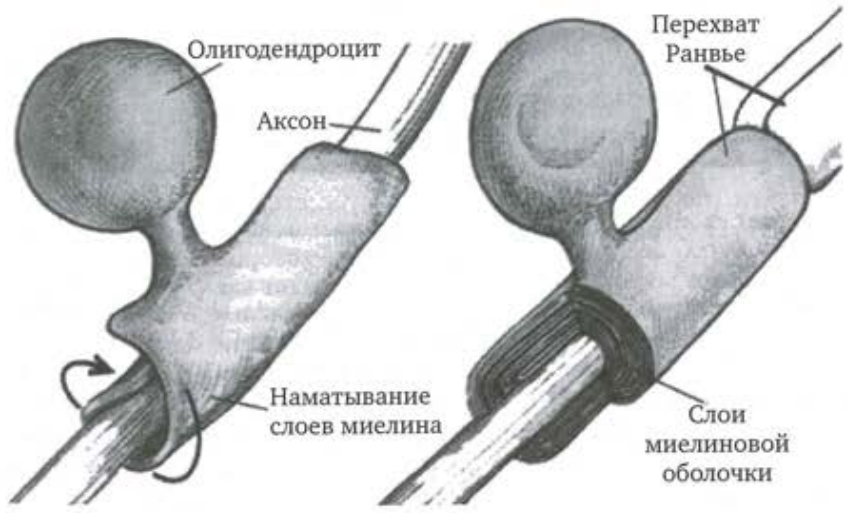


Рис. 4.1. **Образование миелина олигодендроцитами**

Трофическая функция олигодендроцитов. Она состоит в том, что олигодендроциты способствуют питанию нейронов, т. к. часто становятся клетками-сателлитами тел нейронов. Не исключено, что олигодендроциты участвуют и в регенерации (восстановлении) аксонов и дендритов нейронов.

4.3. Эпендимоциты

Эпендимоциты — это еще одна разновидность глиоцитов. Они образуют эпендимную глию, или эпендиму (от др.-греч. ἐπένδυμα — эпендима (род верхней одежды); от ἐπι- — приставка, обозначающая пребывание на чем-либо или помещение на что-либо + ἔνδυμα — одеяние, покров). Эпендима — это однослойная выстилка полостей желудочков мозга и центрального канала спинного мозга, в которых содержится спинномозговая жидкость, или ликвор. Эпендима состоит из эпендимоцитов (по сути, это аналог эндотелиоцитов сосудов).

Эпендимоциты представляют собой клетки кубической или цилиндрической формы. Ядро эпендимоцитов округлой или овальной формы. Оно содержит плотный хроматин. Цитоплазма содержит умеренно развитые органоиды и включения. Апикальная поверхность эпендимоцитов несет реснички, которые своими движениями перемещают ликвор, а от базального полюса некоторых клеток отходит длинный отросток, протягивающийся до поверхности мозга и входящий в состав поверхностной пограничной глиальной мембраны (краевой глии). Некоторые авторы предлагают эпендимную глию рассматривать как эпителий (эпендимо-глиального типа по Н. Г. Хлопину), т. к. эпендимоциты, образуя пласты клеток, своими боковыми поверхностями связаны между собой таким же способом, как и клетки эпителия. Помимо типичных эпендимоцитов выделяют еще две их разновидности — хороидные (хориоидные) эпендимоциты и танициты.

Хороидные, или хориоидные, эпендимоциты (от греч. chorioidea — ткань, содержащая сосуды) — это эпендимоциты, локализованные в области сосудистых сплетений. Эти сплетения непосредственно причастны к образованию ликвора. Хороидные эпендимоциты имеют кубическую форму. Эти клетки покрывают выпячивания мягкой мозговой оболочки, которые вдаются в просвет I, II, III и IV желудочков головного мозг. На выпуклой апикальной поверхности хороидных эпендимоцитов имеются многочисленные микроворсинки. Латеральные поверхности связаны комплексами соединений, а базальные образуют выпячивания (ножки), которые переплетаются друг с другом, формируя базальный лабиринт. Слой хороидных эпендимоцитов располагается на базальной мембране, которая отделяет этот слой от подлежащей рыхлой соединительной ткани мягкой мозговой оболочки. В этой оболочке находится сеть фенестрированных капилляров, которые благодаря многочисленным порам в цитоплазме эндотелиальных клеток обладают высокой проницаемостью. Таким образом, хороидные (хориоидные) эпендимоциты являются барьером, через который фильтруются вещества, поступающие из кровеносных капилляров в ликвор. Поэтому они являются составной частью гематоликворного барьера (тема 9).

Таниципы — это специализированные клетки эпендимы в латеральных участках стенки III желудочка, инфундибулярного кармана, срединного возвышения. Таниципы имеют кубическую или призматическую форму. Их апикальная поверхность покрыта микроворсинками и отдельными ресничками, а от базальной мембраны отходит длинный отросток, который оканчивается пластинчатым расширением на кровеносном капилляре гипофиза. Таниципы поглощают вещества из ликвора и транспортируют их по своему отростку в просвет сосудов гипофиза, обеспечивая тем самым связь между ликвором, находящимся в просвете желудочков мозга, и кровью. Ряд авторов полагает, что таниципы обладают секреторной активностью.

Функции эпендимной глии. Эпендима выполняет такие функции, как:

1) опорная (за счет базальных отростков), которая проявляется в эмбриональном периоде, когда стенка нервной трубки утолщается, выстилающие ее полость клетки выпускают длинные отростки, которые достигают ее наружной поверхности и какое-то время способствуют образованию наружной пограничной мембраны, окружающей нервную трубку; но позже эти клетки постепенно перестают выполнять опорную функцию и в основном образуют непрерывную выстилку желудочков мозга — эпендиму;
2) образование барьеров — нейроликворного (с высокой проницаемостью) и гематоликворного;
3) участие в образовании ликвора путем ультрафильтрации крови;
4) образование выстилки мозговых оболочек, т. е. менинготелия;
5) участие в репаративных (пролиферативных) процессах ЦНС, в реализации трофической и защитной функции.

4.4. Микроглия

Микроглия — это мелкие удлиненные звездчатые клетки (микроглиоциты) с плотной цитоплазмой и сравнительно короткими немногочисленными ветвящимися отростками. Микроглиоциты располагаются преимущественно вдоль мозговых капилляров серого и белого вещества. Микроглия — это вариант блуждающих клеток. Количество микроглиоцитов в разных отделах головного мозга относительно невысокое: в коре больших полушарий — 9,5 %, в мозолистом теле — 6 %, в стволе головного мозга — 8 % от всех видов

глиоцитов. В отличие от клеток макроглии, они имеют мезенхимное происхождение, развиваясь непосредственно из моноцитов крови (или периваскулярных макрофагов мозга) и относятся к макрофагально-моноцитарной системе. Поэтому микроглиоциты нередко называют глиальными макрофагами. Для них характерны ядра (неправильной треугольной или овальной формы) с преобладанием гетерохроматина и высокое содержание лизосом в цитоплазме.

Основная функция микроглии — защитная (в том числе иммунная). Клетки микроглии — это, по сути, специализированные макрофаги ЦНС, обладающие значительной подвижностью. Они могут активироваться и размножаться при воспалительных и дегенеративных заболеваниях нервной системы. Для выполнения фагоцитарной функции микроглиоцты утрачивают отростки и увеличиваются в размерах. Они способны фагоцитировать остатки погибших клеток (детрит). Активированные клетки микроглии ведут себя подобно макрофагам — они представляют антигены для Т- и В-лимфоцитов, секретируют ряд цитокинов. Таким образом, мозг, отделившись от «общей» иммунной системы за счет ГЭБ (поэтому мозг рассматривается как забарьерный в отношении иммунной защиты орган), имеет собственную автономную иммунную систему, которая представлена микроглиоцитами, а также лимфоцитами ликвора. Именно эти клетки становятся активными участниками всех патологических процессов, сопровождающихся деструкцией мозговой ткани с образованием субстрата, который становится антигеном для соответствующих тканей мозга. Например, детрит миелина способствует еще большей демиелинизации аксонов.

Полагают (Быков В. Л., 1998), что клетки микроглии играют очень важную роль в поражении нервной системы при СПИДе. Им приписывают роль «троянского коня», разносящего (совместно с гематогенными моноцитами и макрофагами) вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) по ЦНС. Предполагается, что именно за счет микроглиоцитов, выделяющих значительные количества цитокинов и токсических радикалов, при СПИДе происходит усиленная гибель нейронов за счет активации механизма апоптоза, который индуцируется в них вследствие нарушения нормального баланса цитокинов.

4.5. Мантийные клетки, леммоциты (шванновские клетки) и нейропиль

Мантийные клетки, или клетки-сателлиты, охватывают тела нейронов в сенсорных (спинальных и черепно-мозговых) ганглиях и ганглиях вегетативной нервной системы (ВНС). Для них характерна уплощенная форма. Они обеспечивают барьерную функцию, регулируют метаболизм нейронов и захватывают нейромедиаторы, завершая терминацию их действия.

Леммоциты (шванновские клетки) в периферической нервной системе (подобно олигодендроцитам ЦНС) участвуют в образовании нервных волокон, изолируя отростки нейронов за счет продукции миелина (рис. 4.1), о чем детально говорилось в теме 3.

Нейропиль. Нейропиль — это морфофункциональное понятие, которое отражает пространство мозговой ткани, расположенное между телами нейронов, отростками нейронов, глиальными клетками и кровеносными сосудами, включая капилляры. По сути — это межклеточное пространство мозга. На его долю приходится около 10—20 % от всего мозга. В этом пространстве содержатся гликозаминогликаны, в том числе гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат и гепаринсульфат. Именно эти вещества обеспечивают подобно гелю диффузный обмен между капиллярами кровеносного русла и нейронами. При различного рода физиологических и патологических состояний организма, которые сопровождаются недостатком кислорода или низкой концентрацией сахара в крови, нейропиль как целостная система реагирует раньше, чем тела нервных клеток, и даже независимо от них.

4.6. Некоторые физиологические характеристики глиальных клеток

Глиальные клетки имеют мембранный потенциал, величина которого равна 70—90 мВ. Его величина непостоянна, т. е. имеют место медленные изменения, которые зависят от активности нервной системы и, вероятно, обусловлены изменениями химического состава межклеточной среды. Это объясняется тем, что при возбуждении нейронов выходящие из нейронов ионы K^+ приводят к деполяризации нейроглиоцитов, а усиленный вход ионов K^+ в нейрон во время его реполяризации приводит к восстановлению мембранного потенциала глиоцитов. Однако, несмотря на высокий уровень мембранного потенциала, нейроглиоциты не обладают импульсной активностью, т. е. они не способны генерировать потенциал действия (ПД). В тоже время глиальные клетки могут распространять деполяризационный сигнал по декрементному типу, т. е. электротонически, подобно тому, как распространяются токи в безмякотных нервных волокнах. Так, при расстоянии между раздражающими и отводящими электродами, равном 50 мкм, распространение электротонического сигнала происходит в течение 60—330 мс. Распространению сигнала способствует наличие специальных щелевых контактов между глиальными клетками.

Пульсация размеров глиоцитов — еще одно их важное свойство. При этом изменение размера глиальных клеток носит ритмический характер, например, фаза «сокращения» продолжается около 90 с, а фаза «расслабления» — в пределах 240 с, т. е. это очень медлен-

ный процесс. Средняя частота ритмических изменений варьирует от 2 до 20 в час. При этом отростки клеток набухают, но не изменяются в длине. Способность к пульсации изменяется под влиянием различных биологически активных веществ. Например, серотонин тормозит эту «пульсацию», а норадреналин — усиливает ее.

Полагают, что физиологическая роль «пульсации» глиальных клеток состоит в проталкивании аксоплазмы нейрона и влиянии на ток жидкости в межклеточном пространстве.

4.7. Патология нейроглии

Известно (Шутов А. А. и соавт., 1994), что существуют различные заболевания, в основе которых лежит нарушение функции нейроглии. Среди них — нейроСПИД и опухоли мозга (глиомы).

НейроСПИД. Как уже отмечалось выше, нейроглия имеет отношение к развитию ВИЧ-инфекции. Известно, что один из подтипов возбудителя ВИЧ-1 имеет высокую тропность к иммунной системе мозга. Он проходит ГЭБ и внедряется в моно- и мультинуклеарные макрофаги и в клетки глии, прежде всего, олигодендроглии и астроцитарной глии. Этому способствует то обстоятельство, что на мембране клеток нейроглии имеются специфические CD4-рецепторы, которых, кстати, нет на теле нейронов. Поэтому вначале воспалительный и иммунопатологический процессы разыгрываются преимущественно в нейроглии головного и спинного мозга. Это проявляется в виде нейроСПИДа.

Клиническая картина нейроСПИДа обусловлена цитопатическими (дегенеративно-дистрофическими) повреждениями клеток, изменениями в мозге, распадом миелина с накоплением в мозге продуктов его распада — детрита, нарушением функции трансмиттерных систем мозга и многими другими патологическими явлениями. Они формируют картину подкоркового энцефалита (воспаления мозга) или подкорковой энцефалопатии (дегенеративно-дистрофических его изменений).

Симптомы нейроСПИДа очень разнообразны. Наиболее ранним является симптомокомплекс СПИД-деменции. СПИД-деменция вначале проявляется апатией, снижением социальной активности, нарушением эмоций, внимания, памяти. В дальнейшем присоединяется и прогрессирует мышечная слабость, нарушение координации движений, дрожание, параличи, разнообразные нарушения поведения. Формируется комплекс познавательно-двигательных и поведенческих нарушений. Неуклонно нарастают спутанность сознания, деменция и кома. Вторично в патологический процесс вовлекаются нейроны различных отделов мозга, а также кровеносные сосуды, что часто осложняется мозговыми инсультами. Снижение иммунологической реактивности мозга ведет к оживлению сапрофитной (условно патогенной) флоры и развитию вторичных энцефалитов различной этиологии (туберкулезных, токсоплазмозных, герпетических и др.). В мозге развиваются злокачественные опухоли — лимфомы и метастатические саркомы Капоши. Таким образом, прогрессирование нейроСПИДа связано с неуклонным развитием иммунопатологических реакций, активным участником которых является глия.

Глиомы. В ряде случаев глиоциты приобретают свойства безудержного хаотического деления с появлением все новых клеток с аномальными свойствами, т. е. возникают опухоли мозга — глиомы. Они составляют почти половину всех опухолей головного мозга.

В зависимости от изначального элемента («родоначальника») атипичного размножения глиомы делятся на мультиформные глиобластомы (источник роста и основную массу опухоли составляют спонгиобласты); медуллобластомы (из медуллобластов), астроцитомы (из астроцитарной глии), олигодендроглиомы (из олигодендроцитов), эпендимомы (из клеток эпендимы желудочков мозга). При этом отдельные виды глиом имеют излюбленную локализацию. Например, мультиформная глиобластома очень часто поражает мозолистое тело и лобную долю мозга, астроцитома — височную долю и ствол мозга, медуллобластома — мозжечок, эпендимомы имеют направление роста в желудочковую систему мозга. Но все глиомы обладают инфильтрирующим (проникающим, просачивающимся) ростом, вовлекая в процесс все новые области мозга и нередко поражая все полушарие. С учетом быстрых темпов роста свойственных глиомам этот тип роста дает основание рассматривать их в разряде злокачественных опухолей головного мозга.

Клиническая картина опухолей мозга формируется из нескольких симптомокомплексов (синдромов). Первую группу составляют общемозговые симптомы: головная боль, рвота, головокружение, различной степени нарушения сознания (от оглушения до комы), застойные явления на сетчатой оболочке глаз и др. Вторая группа симптомов связана с очаговыми поражениями ткани мозга и проявляется в нарушении специализированных функций отдельных мозговых структур. Третья группа симптомов возникает как следствие дислокации (смещения) отдельных структур под влиянием опухоли. Например, глиома затылочной доли мозга за счет своих больших размеров оказывает давление на мозжечковый намет и через него — на мозжечок, поэтому в клинической картине заболевания помимо очагового поражения затылочной доли (расстройство остроты зрения и полей зрения) появляются признаки нарушения координации движений. Четвертая группа симптомов связана с тем, что злокачественные глиомы вызывают соматическое неблагополучие, например, снижение массы тела, нарушение сердечной деятельности, изменение функций печени и почек, формулы крови и др.

Тема 5
ФИЗИОЛОГИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Синапс — это морфофункциональное образование ЦНС, которое обеспечивает передачу сигнала с нейрона на другой нейрон или с нейрона на эффекторную клетку (мышечное волокно, секреторную клетку). Термин «синапс» («синаптическая передача») ввел в физиологию Чарльз Шеррингтон (Sherrington C.) в 1897 г. Исследуя деятельность ЦНС, он предположил, что между собой нейроны сообщаются с помощью специального, так называемого синаптического механизма. Последующие годы подтвердили его предположение. В разработке учения о синапсах большую роль сыграли Отто Леви (Loewi O.), Генри Дейл (Dale H.), Джон Ленгли (Langley J.), Сантьяго Рамон-и-Кахаль (S. Ramón y Cajal), Камилло Гольджи (Golgi C.), Джон Экклс (Eccles J.), Бернард Катц (Katz B.), а также многие отечественные физиологи — А. Ф. Самойлов, А. В. Кибяков, Х. С. Коштоянц, Л. Г. Магазанник, Г. И. Полетаев, Е. Е. Никольский, А. Л. Зефиров, Р. А. Гиниатуллин и др.

Классификация синапсов. Все синапсы ЦНС можно классифицировать следующим образом.

1. По локализации — центральные (головной и спинной мозг) и периферические (нервно-мышечный, нейросекреторный, синапс вегетативной нервной системы, или ВНС). Центральные синапсы можно в свою очередь разделить на аксо-аксональные, аксо-дендритические (дендритные), аксо-соматические, дендро-дендритические, дендро-соматические и т. п. Согласно Г. Шеперду, в ЦНС различают также реципрокные синапсы, последовательные синапсы и синаптические гломерулы (различным способом соединенные через синапсы клетки).
2. По развитию в онтогенезе — стабильные (например, синапсы дуг безусловного рефлекса) и динамичные, появляющиеся в процессе индивидуального развития.
3. По конечному эффекту — тормозные (тормозящие) и возбуждающие.
4. По механизму передачи сигнала — электрические, химические, смешанные.

Химические синапсы можно классифицировать:

а) по форме контакта — терминальные (колбообразные соединения) и проходящие (варикозные расширения аксона);

б) по природе медиатора — холинергические (медиатор — ацетилхолин), адренергические (норадреналин, в отдельных случаях — адреналин), дофаминергические (дофамин), серотонинергические (серотонин), ГАМК-ергические (медиатор — гамма-аминомасляная кислота, или ГАМК), глицинергические (глицин), глутаматергические (глутамат), пептидергические (медиатор — пептиды, например, вещество Р), пуринергические (медиатор — АТФ), газоергические (медиаторы — NO, или H_2S, или CO) и др.

5.1. Электрические синапсы (эфапсы)

Электрические синапсы (эфапсы). Сообщают (Alcamí P., Pereda A., 2019), что примерно 1 % всех синапсов в ЦНС являются, электрическими. В частности, они выявлены в таких структурах мозга, как неокортекс, гиппокамп, обонятельная луковица, базальные ядра, мозжечок, супрахиазматическое ядро гипоталамуса, голубое пятно, вестибулярное ядро Дейтерса, нижнее оливарное ядро, мезенцефалическое ядро тройничного нерва, спинной мозг.

С точки зрения морфологии электрический синапс представляет собой щелевидное образование (размеры щели до 2 нм), которое имеет мостики-каналы между двумя контактирующими нейронами. Эти мостики получили название полуканалов, или коннексонов. Они образованы белком коннексином. Каждый полуканал принадлежит одному из контактирующих нейронов. Коннексоны содержат ионные каналы, проводят петли тока, а также пропускают через себя небольшие по размерам молекулы и ионы. Петли тока, в частности при наличии потенциала действия (ПД), почти беспрепятственно проходят через такой щелевидный контакт и возбуждают соседний нейрон. Гиперполяризационные токи одного нейрона могут также электротонически передаваться на соседний нейрон и тем самым вызывать гиперполяризаицю соседнего нейрона.

В целом эфапсы обеспечивают очень быструю передачу электрического сигнала, т. е. либо деполяризацию, либо гиперполяризацию. Но в отличие от химического синапса, эфапсы не обладают односторонней проводимостью. Поэтому в эволюции электрические синапсы, которые наиболее характерны для низкоорганизованных животных, были заменены на химические синапсы. Это хотя и снизило скорость передачи сигнала между нейронами, но повысило точность и адресность его передачи. Сообщают (Alcamí P., Pereda A., 2019), что подобно химическим синапсам электрические соединения могут подвергаться модификации, что обеспечивает механизм реконфигурации нейронных цепей.

Щелевидные контакты, или нексусы, подобные эфапсу, широко представлены за пределами ЦНС, в том числе в гладких мышцах

висцеральных органов, например, в миометрии, а также в сердечной мышце, где они обеспечивают проведение возбуждения между клетками. Поэтому эфапсы можно рассматривать в качестве предшественника химического синапса. Частным случаем электрического синапса является **аутапс** (autapse), в образовании которого принимают участие аксон и дендрит одного и того же нейрона.

5.2. Строение и механизм функционирования химического синапса

Химические синапсы (далее — синапсы) представляют собой окончания аксона (терминальные синапсы) или его варикозную часть (проходящие синапсы). В ряде случаев синапсы называют синаптической бляшкой (синапс между нейронами) или концевой пластинкой (постсинаптическая мембрана мионеврального синапса).

Химический синапс состоит из трех компонентов: пресинаптической части, постсинаптической части и синаптической щели (рис. 5.1). В пресинаптической части содержится медиатор (трансмиттер), который под влиянием нервного импульса выделяется в синаптическую щель и, связываясь с рецепторами в постсинаптической части, вызывает ряд физиологических эффектов, в том числе изменение ионной проницаемости постсинаптической мембраны, что приводит к ее деполяризации (в возбуждающих синапсах) или гиперполяризации (в тормозных синапсах).

Пресинаптическая часть (пресинпас) образуется аксоном по его ходу (проходящий синапс) или представляет собой расширенную конечную часть аксона (концевой бутон). В пресинапсе содержатся митохондрии, агранулярная эндоплазматическая сеть, нейрофиламенты, нейротрубочки и синаптические пузырьки диаметром 20—65 нм, в которых находится медиатор и/или комедиатор. Форма и характер содержимого пузырьков зависят от находящихся в них компонентов.

Если медиатор вырабатывается в теле нейрона, то механизмом быстрого аксонного транспорта он переносится в окончание аксона, где происходит его депонирование. Если же медиатор синтезируется в пресинапсе, то сюда из тела нейрона аксонным транспортом переносятся предшественник медиатора и ферменты, участвующие в его синтезе. Частично синаптические пузырьки образуются в самом пресинапсе путем отщепления от цистерн агранулярной эндоплазматической сети. На внутренней стороне плазмолеммы, обращенной к синаптической щели, т. е. на пресинаптической мембране имеется пресинаптическое уплотнение, образованное фибриллярной гексагональной белковой сетью, ячейки которой способствуют равномерному распределению синаптических пузырьков по поверхности мембраны.

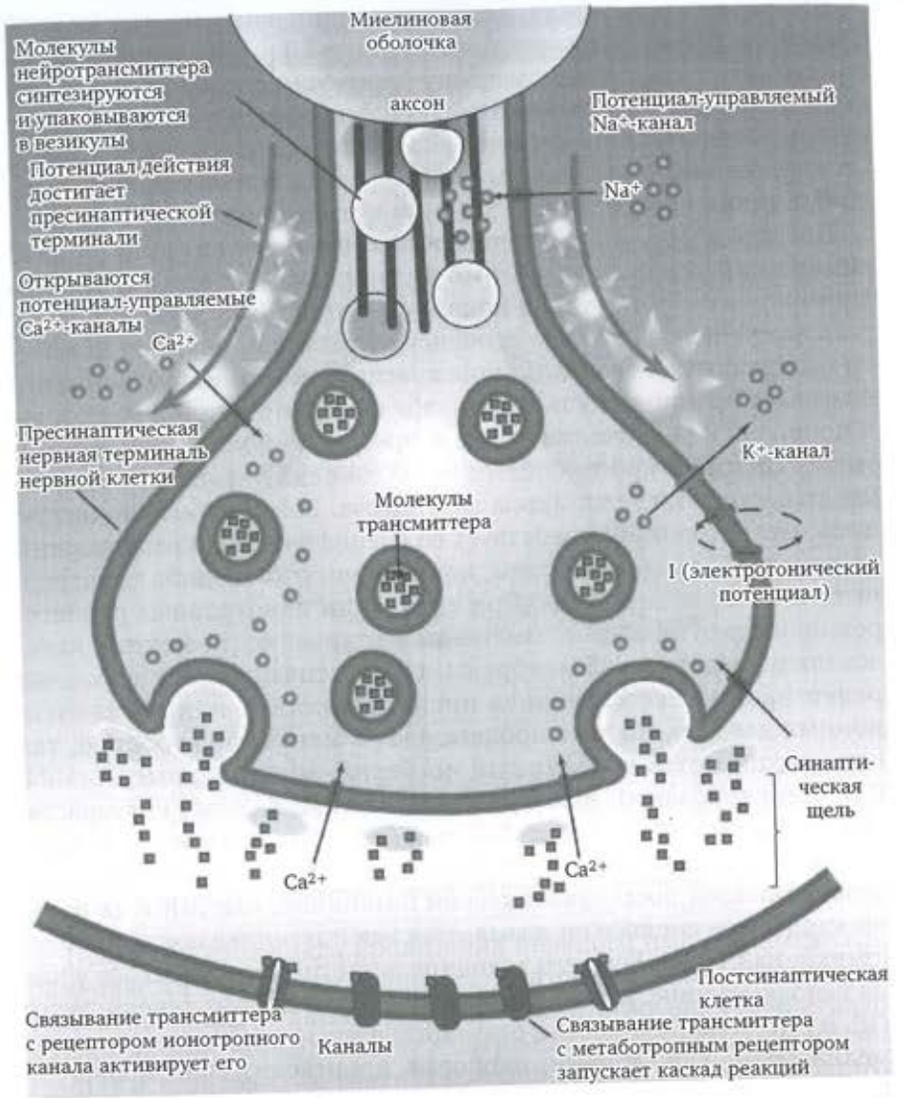


Рис. 5.1. **Химический синапс**

Постсинаптическая часть представлена постсинаптической мембраной, содержащей особые комплексы интегральных белков — синаптические рецепторы (мембранные рецепторы), связывающиеся с медиатором. Мембрана утолщена за счет скопления под ней плотного филаментозного белкового материала (постсинаптическое уплотнение, постсинаптическая плотность, PSD). По обе стороны от постсинаптической мембраны располагаются внесинаптические области, которые играют исключительно важную роль в процессах дальнейшего проведения возбуждения от постсинаптической мембраны.

Синаптическая щель — это еще один компонент синапса. Ее ширина обычно варьирует от 20—30 до 50 нм. Во многих синапсах синаптическая щель содержит поперечно расположенные гликопротеиновые интрасинаптические филаменты толщиной 5 нм, которые являются элементами специализированного гликокаликса. Они обеспечивают адгезивные связи пре- и постсинаптических частей, а также направленную диффузию медиатора.

Принцип функционирования химического синапса. Любой химический синапс, независимо от природы медиатора и хеморецептора, активируется под влиянием потенциала действия (ПД), распространяющегося к пресинапсу от тела нейрона. Под влиянием ПД происходит деполяризация пресинаптической мембраны, что повышает проницаемость Са-каналов пресинаптической мембраны и приводит к увеличению входа в пресинапс ионов Ca^{2+}. Это вызывает выход из пресинапса 100—200 порций (квантов) медиатора, что осуществляется путем экзоцитоза. Войдя в синаптическую щель, медиатор взаимодействует со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны, которые могут быть либо ионотропные, либо метаботропные. При активации ионотропных рецепторов происходит быстрое изменение проницаемости ионных каналов постсинаптической мембраны, а при активации метаботропных рецепторов меняется ионная проницаемость и/или активность ионных насосов, но этот процесс идет с меньшей скоростью, так как индуцируется вторичными посредниками (например, цАМФ и протеинкиназами). В возбуждающих синапсах обычно возрастает проницаемость для ионов Na^+ или Ca^{2+}, что вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны (рис. 5.2), т. е. генерируется возбуждающий постсинаптический потенциал, или ВПСП (в нервно-мышечном синапсе он называется как потенциал концевой пластинки, или ПКП). Если его величина достигает критического уровня деполяризации, то во внесинаптических областях генерируется ПД. В тормозных синапсах в результате взаимодействия тормозного медиатора с рецепторами, наоборот, происходит гиперполяризация (за счет, например, увеличения проницаемости для ионов K^+ и/или Cl^-). Этот вид изменения мембранного потенциала получил название тормозной постсинаптический потенциал, или ТПСП) (рис. 5.3). В гиперполяризованном состоянии клетка снижает свою возбудимость и благодаря этому прекращает отвечать на внешние раздражители или (если она обладала свойством автоматии) уменьшает спонтанную активность. Одновременно, выделившийся в синаптическую щель медиатор может взаимодействовать с рецепторами, расположенными на пресинаптической мембране. Таким способом регулируется интенсивность последующего высвобождения медиатора, т. е. процесс экзоцитоза. Это получило название антидромного эффекта, или явления обратной связи, а рецепторы, активация которых вызывает этот эффект — положительными (если выделение возрастает) или отрицательными (если выделение снижается) ауторецепторами.

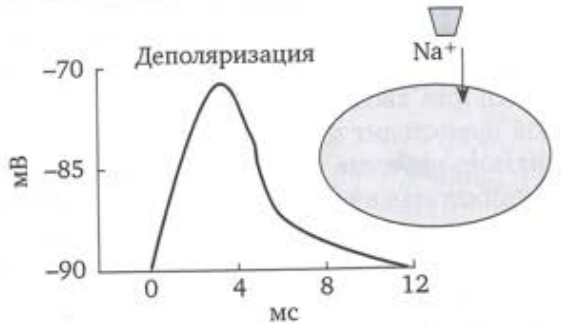


Рис. 5.2. **Возбуждающий постсинаптический потенциал**

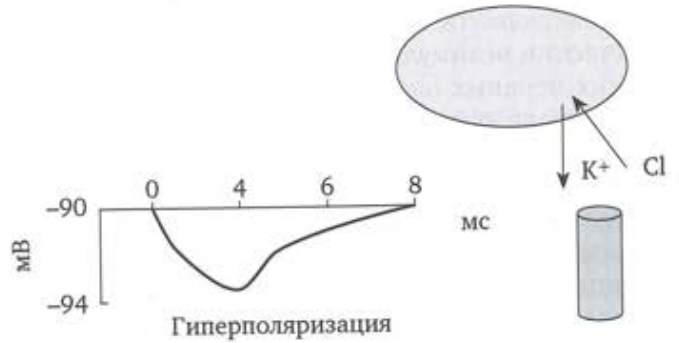


Рис. 5.3. **Тормозной постсинаптическаий потенциал**

После каждого цикла проведения нервного импульса медиатор разрушается с участием специфического фермента и/или подвергается удалению. Например, ацетилхолин разрушается ацетилхолинэстеразой, норадреналин и дофамин — моноаминоксидазой (МАО) и катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ). Помимо этого, происходит обратный захват медиатора (например, норадреналина) или продуктов его расщепления (например, холина при разрушении ацетилхолина) в пресинаптическую структуру (это называется «нейрональный захват») либо во внесинаптические структуры (экстранейрональный захват). Кроме того, снижение концентрации медиатора в синаптической щели достигается путем его простой диффузии во внесинаптические пространства.

Рассмотрим более подробно процессы, происходящие в химическом синапсе.

Синтез медиатора совершается в пресинаптическом элементе, куда из крови или из ликвора попадают исходные продукты (предшественники медиаторов) и ферменты, необходимые для его синтеза,

которые образуются в соме нейрона и по аксону (примерно со скоростью 6 мм/сутки) транспортируются в пресинаптическое окончание аксона, где участвуют в синтезе медиатора. Угнетение активности этих ферментов фармакологическим путем может привести к истощению запасов медиатора в синапсе и, следовательно, к снижению функции данного синапса. Затем образовавшийся медиатор путем активного транспорта вводится в синаптические везикулы. Синтез нейропептидов происходит подобно синтезу пептидных гормонов, т. е. первоначально крупные аминокислотные последовательности образуются на рибосомах и перемещаются в эндоплазматический ретикулюм. В цистернах аппарата Гольджи осуществляется протеолитический процесс расщепления крупных полипептидов на фрагменты с образованием активных пептидов, которые включаются в отпочковавшиеся крупные везикулы. Разные пептидные фрагменты могут оказаться в различных везикулах, которые транспортируются в нервные окончания нейрона. Синтез и упаковка в везикулы классических медиаторов и нейропептидов в нейроне происходят параллельно.

Синаптические везикулы и их типы. Любой медиатор в пресинаптических нервных окончаниях содержится в везикулах. Существует два основных типа везикул — мелкие и крупные. Мелкие синаптические везикулы имеют диаметр около 50 нм, они однородны по размерам и содержат классический медиатор. Крупные электронноплотные везикулы имеют диаметр около 100 нм, по размерам неоднородны и содержат пептиды, которые помимо медиаторной функции могут модулировать, т. е. изменять, синаптическую передачу, выполняя роль комедиатора и/или модулятора, в том числе положительного или отрицательного (соответственно, усиливающего или уменьшающего эффект основного медиатора).

Синаптические везикулы, образующиеся в теле нервной клетки, транспортируются по аксону в нервные окончания. Крупные везикулы заполняются медиатором (пептидом) непосредственно в соме нейрона. Мелкие везикулы содержат АТФ, ионы, ферменты, а их мембрана имеет протоновые насосы. Именно с участием этих насосов (главным образом, в пресинаптическом окончании) происходит наполнение мелких везикул медиатором, концентрация которого достигает в них высоких значений (около 100 ммоль/л).

Пулы везикул. Синаптические везикулы в пресинаптическом окончании формируют два основных пула: пул 1 и пул 2. Пул 1 — это относительно небольшой пул, готовый к немедленному экзоцитозу. Иначе говоря, это запас медиатора, способного освободиться в течение короткого промежутка времени (рис. 5.4). Пул 1 содержит около 10—50 везикул и при истощении пополняется в течение 5—12 с из пула 2. Вероятность освобождения кванта из пула 1 пропорциональна количеству везикул в пуле. Размер пула является постоянной величиной и определяет эффективность работы синапса.

Пул 2 — это относительно большой пул, везикулы которого «ждут» своего участия в секреции, но для этого они должны занять свободные места в пуле 1. Иначе говоря, пул 2 — это мобилизационный запас везикул медиатора. Переход везикул из пула 2 в пул 1 регулируется внутриклеточной концентрацией ионов Ca^{2+}.



Рис. 5.4. **Активные зоны нервно-мышечного синапса**

Механизмы освобождения медиатора из синапса. В основе освобождения медиатора лежит процесс экзоцитоза, который представляет собой разновидность активного транспорта, предназначенного в живых системах для выделения в окружающую среду гормонов, медиаторов, модуляторов и других веществ. Существуют два принципиальных механизма освобождения медиатора и всего содержимого везикулы в синаптическую щель.

Первый механизм представляет собой классический экзоцитоз, при котором происходит полное слияние везикулы с пресинаптической мембраной. В этом случае все содержимое везикулы (медиатор, АТФ, ионы, ассоциированные белки и ферменты) оказывается в синаптической щели. Второй механизм — это экзоцитоз, протекающий без полного слияния везикулы с пресинаптической мембраной и при котором происходит лишь частичное освобождение медиатора. Он характеризуется формированием временной поры (канала) в пресинаптической мембране, которая обладает селективностью (поэтому другие ингредиенты, находящиеся в везикуле, не выходят в синаптическую щель). За счет этой поры полость везикулы сообщается с синаптической щелью: при открытии поры (в момент контакта с пресинаптической мембраной) медиатор по градиенту концентрации частично диффундирует в синаптическую щель. Следовательно, везикула при каждом контакте с пресинаптической мембраной теряет только часть своего содержимого. Поэтому при

таком способе функционирования она может участвовать в экзоцитозе многократно.

Организация секреции медиатора. Активная зона. Процессы экзоцитоза в синапсе осуществляются в специализированных пресинаптических структурах, которые получили название активных зон (рис. 5.4). Каждый синапс имеет от 1 до 5 зон. Активная зона имеет длину 1—3 мкм, ширину — 0,1 мкм. Расстояние до соседней зоны составляет всего 1—2 мкм. Каждая активная зона состоит из пресинаптической плотной полоски, около которой рядами расположены Са-каналы (белки), два ряда синаптических везикул, а также специализированные белки экзоцитоза (в том числе соединяющие везикулу с пресинаптической мембраной) и элементы цитоскелета, т. е. сеть актиновых филаментов и микротрубочек. Везикулы связываются с элементами цитоскелета и между собой с участием белка синапсина I. Элементы цитоскелета удерживают синаптические везикулы в пуле 1 (и/или в пуле 2, т. е. в резервном пуле), ограничивают их избыточную мобилизацию, регулируют процессы освобождения, обеспечивают характерную пространственную организацию активных зон и рециркулирование мембраны синаптической везикулы после экзоцитоза.

Синаптический эндоцитоз (реинтернализация и рециклизация везикул). После того, как везикула избавляется от своего содержимого, ее мембрана полностью сливается с мембраной нервного окончания, а затем вновь реинтернализируется (т. е. возвращается в пресинаптическое окончание) через стадию «покрытых» молекул. Этот процесс совершается вне места освобождения везикулы. Кроме того, существует еще один вариант эндоцитоза, т. е. возвращения везикулы в пресинапс. Он заключается в том, что при экзоцитозе мембрана везикулы не сливается с пресинаптической мембраной, поэтому после выброса медиатора везикула быстро реинтернализируется в том же самом месте. Оба варианта эндоцитоза и рециклизации синаптической везикулы осуществляются одновременно.

Полагают, что популяция немедленно готовых к освобождению синаптических везикул и быстро восстанавливающаяся в результате рециклизации по первому пути отвечает за передачу возбуждения в синапсе при редкой активности, а вторая популяция (в которой везикулы не сливаются) обеспечивает массивное освобождении медиатора.

Функционирование активной зоны. В ней происходят последовательно 5 процессов:

1) транспорт (мобилизация) везикулы из пула 2 в пул 1 за счет элементов цитоскелета;

2) стыковка (докирование) везикулы с местом освобождения в активной зоне;

3) подготовка (прайминг) везикулы к экзоцитозу, которая заключается в комплексной трансформации белкового комплекса экзоцитоза (в результате такой подготовки везикула готова к выбросу своего содержимого и ожидает лишь входа в пресинапс ионов Ca^{2+}). На стадии прайминга везикулы должны быть предохранены от немедленного слияния и в то же время они должны быть готовы быстро излить свое содержимое в синаптическую щель в ответ на вход ионов Ca^{2+} в пресинаптическое окончание;

4) экзоцитоз — слияние мембраны везикул с плазматической мембраной. Для осуществления этого процесса необходимо открытие потенциал-зависимых Са-каналов и увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в области везикулы;

5) рециклизация везикулы посредством эндоцитоза с последующим заполнением медиатором и включением ее в пулы 1 или 2.

Секретосома. Будучи главным элементом системы секреции медиатора, секретосома представляет собой синаптическую везикулу, докированную в области активной зоны, а также Са-канал (каналы) и белки, ответственные за экзоцитоз и эндоцитоз, т. е. белковый комплекс. Область, в которой повышена концентрация ионов Ca^{2+}, и где происходит экзоцитоз, называется кальциевым микродоменом. Таким образом, секретосомы представляют собой функциональную единицу активной зоны, или пула 1. Количество секретосом в отдельной активной зоне определяется размерами активной зоны (обычно оно равно нескольким десяткам). Каждая секретосома может участвовать в вызванном и спонтанном высвобождении медиатора.

Белковый аппарат экзоцитоза и эндоцитоза. Различают ряд белков, имеющих отношение к процессам экзоцитоза медиатора (рис. 5.5 и 5.6). Среди них:

1) синаптотагмин (65 кД) — белок, встроенный в везикулу и предназначенный для связывания ионов Ca^{2+}, т. е. является сенсором ионов Ca^{2+};

2) синаптобревин, или VAMP (vesicle-attached membrane proteins), или v-SNARE (soluble NSF attachment receptor), — везикулярный рецептор (18 кД) — белок, находящийся на везикуле и предназначенный для образования комплекса «везикула + пресинаптическая мембрана», или «v-SNARE + t-SNARE». При заболевании столбняком тетанотоксин, продуцируемый анаэробной бактерией Clostridium tetani, вызывает разрушение синаптобревина. Это приводит к спазмам и неконтролируемому мышечному сокращению;

3) синтаксин — это компонент мембранного рецептора t-SNARE (35 кД), т. е. это белок, находящийся на пресинаптической мембране и который предназначен для связывания с везикулой, т. е. синаптобревином;

4) SNAP-25 — растворимый цитозольный белок, связывающий N-этил-малеимид (NSF); подобно синтаксину он является компонентом мембранного рецептора t-SNARE;

5) синапсин I, или альфа-SNAP, (86 кД) — белок, связывающий везикулу с цитоскелетом, т. е. он докирует везикулу и тем самым участвует в мобилизации везикулы; является компонентом секретосомы;

6) NSF, или N-этил-малеимид — чувствительный фактор — это цитозольный белок, состоящий из 4 субъединиц (76 кД); обладает АТФазной активностью и обеспечивает энергией различные внутриклеточные процессы, во время которых происходит слияние мембран и процессы экзо- и эндоцитоза. Совместно с синапсином (альфа-SNAP) является компонентом секретосомы;

7) Rab3A (20—25 кД) — белок, препятствующий освобождению медиатора из активной зоны.

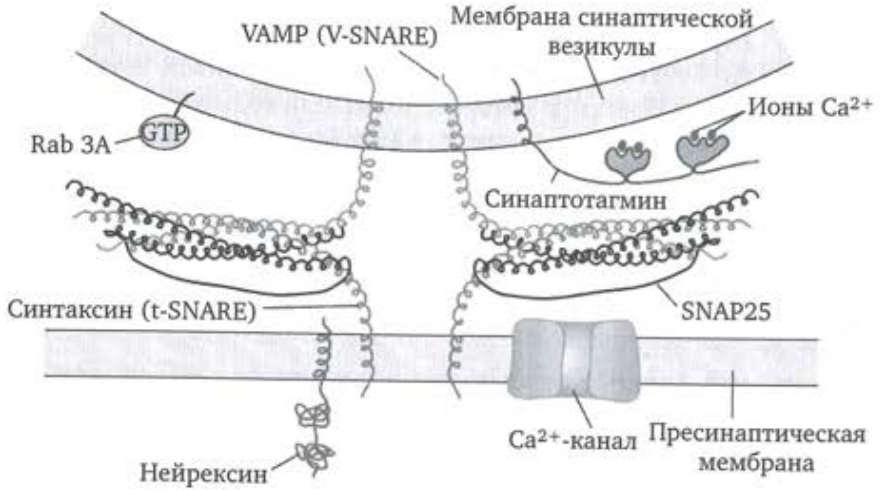


Рис 5.5. **Белковый аппарат экзоцитоза медиатора:**
t-SNARE, или синтаксин, — мембранный рецептор, предназначенный для связывания везикулярного рецептора, т. е. VAMP, или v-SNARE, или синаптобревина; SNAP25 — белок, связанный с секретосомой; Rab3A — белок, препятствующий освобождению медиатора из активной зоны;

Рисунок 5.6 демонстрирует шесть этапов экзоцитоза, в том числе:

1) приближение везикулы с медиатором к пресинаптической мембране;

2) докирование за счет взаимодействия везикулярного рецептора (v-SNARE) с мембранным рецептором (t-SNARE);

3) праймирование, т. е. полная готовность к экзоцитозу;

4) экзоцитоз, индуцированный ионами Ca^{2+}, который протекает либо в виде полного слияния везикулы с пресинаптической мембраной (4а), либо без полного слияния везикулы (4б; kiss and-run, поцелуй и беги);

5) разборка SNARE-комплекса;

6) подготовка везикулы для нового цикла.

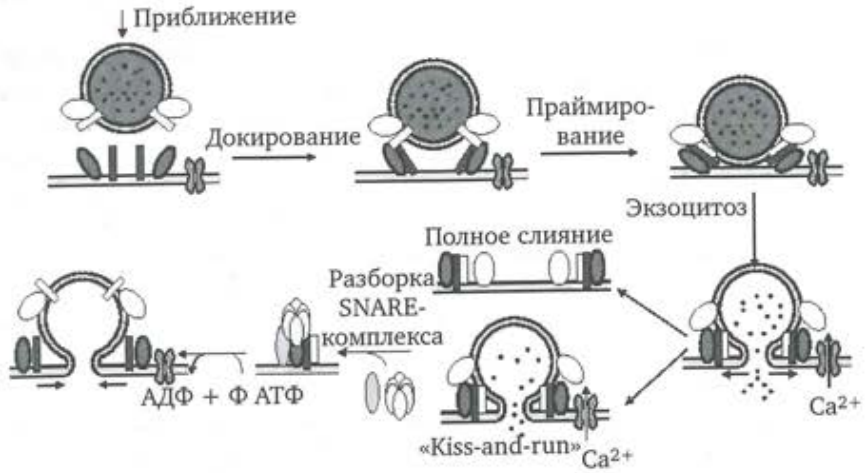


Рис. 5.6. **Экзоцитоз синаптической везикулы (по Sollner T. et al., 1993)**
Обозначения: белый овал — синаптотагмин (сенсор ионов Ca^{2+}), желтый столбец — синаптобревин (v-SNARE, т. е. везикулярный рецептор); красный овал — синтаксин (t-SNARE, т. е. мембранный рецептор, связывающий везикулу), синий столбец — SNAP (компонент мембранного рецептора, т. е. t-SNARE; комплекс желтых овалов — NSF, или N-этил-малеимид чувствительный фактор, или АТФаза; зеленый овал — SNAP-25 — растворимый цитозольный белок, связывающий N-этил-малеимид (NSF); вместе с ионами Ca^{2+} и NSF образуют секретосому; X — Са-канал; точка — медиатор

Функция белкового аппарата, ответственного за экзоцитоз (SNARE-гипотеза). Для объяснения экзоцитоза в 1993 г. была предложена SNARE-гипотеза, или гипотеза об универсальной «единице докирования и слияния» (SNARE — это soluble NSF attachment receptor). Согласно этой гипотезе (Sollner T. et al., 1993; Зефиров А. Л., Петров А. М., 2010; Ramakrishnan S. et al., 2019), в процессе докирования и слияния участвуют такие белки, как v-SNARE (или везикулярный SNARE-рецептор), t-SNARE, или мембранный рецептор SNARE (он является мишенью для v-SNARE), цитозольные белки NSF и SNAP-25 (адаптор к NSF). Докирование везикулы осуществляется благодаря комплементарности v-SNARE и t-SNARE. Эти два белка-рецептора взаимодействуют друг с другом по принципу «антиген-антитело». После контакта, т. е. когда они свяжутся между собой, оба этих белка становятся рецепторами для SNAP, который в свою очередь присоединяет NSF. При этом комплекс v-SNARE +

+ t-SNARE + Ca-канал является осью, на которую нанизываются другие молекулы, участвующие в экзоцитозе. Гидролиз АТФ с участием NSF ведет к пространственной реорганизации SNARE-комплекса, что приводит синаптическую везикулу в состояние прайминга. Вход ионов Ca^{2+} дестабилизирует SNARE-комплекс везикулы и приводит к экзоцитозу.

В целом последовательность событий от момента прихода везикулы в пул 1 до момента ее прайминга можно представить следующим образом: v-SNARE + t-SNARE → докирование везикулы → v-SNARE + + t-SNARE + SNAP-25 → прайминг везикулы → повышение уровня ионов Ca^{2+} → выброс медиатора в синаптическую щель (рис. 5.6).

Роль ионов Ca^{2+} в экзоцитозе. Нейрональные Ca-каналы являются гетерометрическими белками, которые состоят из трех основных субъединиц. В условиях покоя с участием Ca-каналов осуществляется докирование синаптической везикулы в активной зоне (это реализуется совместно с белковым аппаратом экзоцитоза, т. е. синтаксином и SNAP-25). За счет такого докирования предотвращаются процессы случайного экзоцитоза синаптических везикул. При деполяризации пресинаптической мембраны под влиянием ПД Ca-каналы открываются, ионы Ca^{2+} входят в пресинаптическое окончание, взаимодействуют с белковым аппаратом экзоцитоза и тем самым инициируют высвобождение медиатора в синаптическую щель.

Детальное изучение этого процесса показало, что для осуществления экзоцитоза необходимо создание высокой концентрации ионов Ca^{2+} у везикулы в очень короткий промежуток времени. Короткоживущее «облако» ионов Ca^{2+} около внутреннего устья канала в цитоплазме (с концентрацией более 100 мкмоль/л) получило название Ca-микродомена. Везикулы могут подвергаться экзоцитозу только в том случае, если их Ca-сенсор (т. е. белок синаптотагмин) находится внутри кальциевого микродомена. Это достигается за счет связи Ca-каналов с докированными синаптическими везикулами. При деполяризации ионы Ca^{2+} через большое количество близко расположенных Ca-каналов входят внутрь пресинаптического окончания и создают область повышенной концентрации ионов Ca^{2+} в определенном участке пресинапса, тем самым формируя кальциевый микродомен. Этот домен может включать и несколько соседних, близко расположенных активных зон.

В поддержании внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} принимают участие различные буферные системы, которые действуют очень эффективно и оставляют только 0,1—2,0 % вошедших ионов Ca^{2+} свободными. Подобную функцию выполняют митохондрии и эндоплазматический ретикулюм везикулы. Эти структуры способны не только быстро утилизировать ионы Ca^{2+}, но и некоторое время поддерживать его высокую локальную внутриклеточную концентрацию за счет освобождения в цитоплазму. Поэтому Ca-микродомен существует более длительно, чем длится входящий Ca-ток и обеспечивает более высокий уровень освобождения медиатора в этом месте, что имеет значение в механизмах краткосрочной памяти. Ионы Ca^{2+} активируют АТФазную активность NSF, т. е. N-этил-малеимид-чувствительный фактор, благодаря чему совершается контакт везикулы с пресинаптической мембраной и выброс медиатора в синаптическую щель.

5.3. Рецепторы постсинаптической мембраны, их синтез и механизм передачи сигнала на клетку-эффектор

Рецепторы — это белковые структуры, которые являются интегральными белками плазматической мембраны. Они синтезируются в рибосомах эндоплазматического ретикулюма постсинаптической клетки. После предварительной «сортировки» в аппарате Гольджи они встраиваются в постсинаптическую мембрану. Детально процесс сборки, экзоцитоза, эндоцитоза и позиционирования рецепторов рассмотрены на примере глутаматергических (тема 12) и ГАМК-ергических (тема 14) рецепторов.

Синтез рецепторов контролируется йодсодержащими гормонами щитовидной железы и, вероятно, другими гормонами, к которым имеются соответствующие гормонсвязывающие сайты на генах соответствующего вида рецепторов. Кроме того, синтез рецепторов определяется наличием медиатора. Например, если мышца денервирована, то число холинорецепторов в области постсинаптической мембраны снижается, но одновременно во внесинаптических областях возрастает концентрация холинорецепторов, что делает мышцу более чувствительной в отношении циркулирующего в крови ацетилхолина. При нарушении синтеза рецепторов или при наличии антител к ним, их концентрация на постсинаптической мембране может существенно снижаться, что уменьшает функциональные возможности синаптической передачи.

Активация постсинаптических рецепторов. Вторичные посредники. Каждый рецептор постсинаптической мембраны имеет сайт (активный центр) для связывания медиатора (агониста). Кроме того, рецептор может иметь сайты для связывания модуляторов или комедиаторов, благодаря чему сродство данного рецептора к медиатору может существенно изменяться. Например, в крови и ликворе есть эндогенный сенсибилизатор бета-адренорецепторов, или ЭСБАР (его функцию выполняют гистидин, триптофан, тирозин), повышающий в 10—100 раз чувствительность этих рецепторов к норадреналину и адреналину, а также эндогенный бло-

катор М-холинорецепторов (ЭБМХР), снижающий чувствительность М-холинорецепторов к ацетилхолину и функцию которого, вероятно, выполняет лизофосфатидилхолин (Циркин В. И. и соавт., 2016). Для активации большинства рецепторов необходимо более одной молекулы агониста (медиатора). Например, для активации одного никотинового холинорецептора нужны две молекулы ацетилхолина, что объясняется наличием двух симметричных агонист-связывающих альфа-субъединиц в составе этого рецептора.

Процесс взаимодействия рецептора и медиатора-агониста можно представить в виде схемы: $A + P \leftrightarrow AP + A \leftrightarrow A_2P \leftrightarrow A_2P^*$, где A — агонист, например ацетилхолин, P — рецептор в покоящемся состоянии, AP — рецептор, связавший одну молекулу агониста, A_2P — рецептор, связавший две молекулы медиатора, но пока с закрытым состоянием канала, A_2P^* — рецептор с открытым (проводящим) ионным каналом.

При активации ионотропных рецепторов, содержащих внутри себя ионные каналы, происходит изменение проницаемости этих каналов, что в конечном итоге приводит к деполяризации или гиперполяризации постсинаптической мембраны. При активации метаботропных рецепторов происходит опосредованное изменение проницаемости ионных каналов, изменение активности ионных насосов или ферментов метаболических процессов в данной клетке. При активации метаботропных рецепторов передача сигнала внутрь клетки осуществляется с участием вторичных посредников — мелких, подвижных молекул (цАМФ, цГМФ, инозитол-3-фосфат, диацилглицерол), способных активировать протеинкиназы, т. е. ферменты, переносящие фосфатную группу от АТФ на белок-мишень. Фосфорилированный белок (ионный канал, ионный насос, фермент метаболической цепочки и др.) меняет свою активность и тем самым обеспечивает передачу синаптического сигнала. Образованию вторичных посредников предшествует передача сигнала от мембранного рецептора через ГТФ-связывающий белок (G-белок) к внутриклеточному примембранному ферменту (аденилатциклазе или гуанилатциклазе). При этом G-белок может активировать или ингибировать этот фермент (разновидности этого белка обозначают соответственно как G_S-белок и G_i-белок).

Для различных синапсов существует своя последовательность передачи сигнала (медиатор → активация G-белка → появление вторичного посредника → изменение активности протеинкиназы → изменение активности белка-эффектора, например, ионного насоса). Так, для моноаминов (адреналина, норадреналина, серотонина) цепь событий выглядит так: G_s → активация аденилатциклазы → повышение уровня цАМФ → активация протеинкиназы А → изменение активности ионных каналов, ферментов, ионных насосов и др. Для ацетилхолина: G_s → активация гуанилатциклазы → повышение

уровня цГМФ → активация протеинкиназы G → изменение проницаемости К-каналов и активности Са-насосов. Для моноаминов и пуринов: Gq → активация фосфолипазы С → повышение уровня инозитол-3-фосфата и диацилглицерола → повышение активности протеинкиназы С и активация инозитол-3-фосфатных рецепторов → повышение уровня Ca^{2+} внутри клетки.

Медиатор. В роли медиатора в ЦНС выступают десятки и даже сотни химических веществ. Для того чтобы назвать вещество медиатором, используют следующие критерии.

1) вещество выделяется из клетки при ее активации;
2) в клетке имеются ферменты для синтеза данного вещества;
3) в соседних клетках имеются белки-рецепторы, активируемые данным медиатором;
4) фармакологический (экзогенный) аналог имитирует действие медиатора.

Наряду с медиаторами в синапсе есть модуляторы, т. е. вещества, которые прямо не участвуют в процессе передачи сигнала от нейрона к нейрону, но могут, однако, этот процесс существенно усиливать или ослаблять. Как правило, они действуют аллостерически, т. е. меняют конформационное состояние рецептора. Если они повышают эффективность взаимодействия медиатора с рецептором, то их называют положительными аллостерическими модуляторами (ПАМ), либо сенсибилизаторами, а если они снижают эффективность, то их называют отрицательными, или негативными аллостерическими модуляторами (НАМ), или аллостерическими блокаторами. Часть ПАМ и НАМ могут быть эндогенными, а часть — экзогенными.

Локализация медиаторов и соответствующих нейронов ЦНС. В разных отделах ЦНС расположены нейроны, имеющие различные медиаторы. Ацетилхолин является медиатором альфа-мотонейронов спинного мозга и ствола (их аксоны заканчиваются нервно-мышечным синапсом), нейронов коры больших полушарий, ретикулярной формации мозга, преганглионарных нейронов вегетативной (симпатической и парасимпатической) нервной системы, ганглионарных нейронов парасимпатической нервной системы, а также нейронов сетчатки. Дофамин является медиатором нейронов, сконцентрированных в среднем мозге (черная субстанция, покрышка мозга), в гипоталамусе, в симпатических ганглиях и в сетчатке. Аксоны дофаминергических нейронов достигают нейронов базальных ганглиев, лимбической системы, коры больших полушарий. Норадреналин является медиатором нейронов, локализованных в голубом пятне ствола мозга (с проекцией в кору мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг), а также ганглионарных нейронов симпатической нервной системы. Серотонин является медиатором серотонинергических нейронов, локализованных, главным обра-

зом, в ядрах шва ствола мозга (проекция аксонов в кору головного мозга, гипоталамус, мозжечок, спинной мозг) и в сетчатку. Гистамин является медиатором нейронов туберомаммиллярного ядра гипоталамуса. Аксоны гистаминергических нейронов проецируются в кору мозга, таламус, базальные ганглии, мозжечок, спинной мозг. Глутамат является медиатором возбуждающих нейронов, локализованных в различных отделах коры больших полушарий, в таламусе, базальных ганглиях, мозжечке, гипоталамусе, стволе мозга, спинном мозге, а также в сетчатке. Глицин является медиатором тормозных нейронов, расположенных главным образом в спинном мозге и в сетчатке. ГАМК является медиатором тормозных нейронов коры мозга, мозжечка, ствола мозга, спинного мозга (совместно с глицином) и сетчатки. Пептидные медиаторы (окситоцин, вазопрессин, нейротензин, опиоидные пептиды, орексин, меланин-концентрирующий гормон, агути и другие нейропептиды) являются медиаторами нейронов, локализованных преимущественно в ядрах гипоталамуса. Более детально эти сведения приводятся в темах 10—20.

Принцип Дейла. Английский нейрофизиолог Дж. Дейл еще в 1930—1950-е гг. сформулировал принцип «Один нейрон — один медиатор». Он полагал, что каждый нейрон выделяет один и тот же медиатор из всех своих окончаний. Доказательством тому служили данные о том, что медиатор ацетилхолин выделяется как из окончаний длинного аксона альфа-мотонейрона, так и из короткого ответвления, которое, не покидая спинного мозга, активирует клетку Реншоу. Однако уже в 1960—1980-е гг. было показано, что выделение многих классических медиаторов (ацетилхолина, норадреналина, ГАМК) сопровождается одновременным высвобождением веществ — комедиаторов и, прежде всего, нейропептидов. Например, в симпатических нервных окончаниях наряду с норадреналином выделяется нейропетид Y, а в парасимпатических окончаниях одновременно с ацетилхолином выделяется вазоактивный интестинальный пептид, или ВИП. При этом медиатор обычно оказывает быстрое действие, а комедиатор — медленное или даже только модулирующее. Поэтому было предложено правило Дейла видоизменить: «Один нейрон — один быстрый медиатор».

Анализ тормозной передачи в спинном мозге вскоре заставил пересмотреть и это положение. Оказалось, что в большинстве тормозных синапсов спинного мозга одновременно из одного нейрона выделяются две быстрых тормозных аминокислоты — ГАМК и глицин. Новая редакция принципа Дейла стала звучать так: «Один нейрон — один быстрый синаптический эффект». Таким образом, можно полагать, что число и вид медиаторов, а также комедиаторов и модуляторов, в синапсе может быть различным.

Недавно нами была предложена гипотеза о возможности конверсии медиатора, например, при развитии беременности у женщин.

В частности, не исключается, что в адренергическом синапсе при беременности в миометрии вместо норадреналина медиатором становится тирозин, который оказывает бета-адреносенсибилизирующее действие в отношении миоцитов матки, а накануне родов медиатором становится вначале дофамин, блокирующий бета-адренорецепторы (тем самым снимается тормозное влияние катехоламинов на миоциты матки), а затем — норадреналин, благодаря чему восстанавливается способность симпатических волокон повышать сократительную деятельность матки. В последние годы многие авторы поддерживают гипотезу о возможности переключения медиатора в процессе жизнедеятельности организма в зависимости от ситуации (Bonnavion P. et al., 2016; de Lecea L., 2020).

Детерминация синаптической передачи. После того, как медиатор провзаимодействовал с рецептором, т. е. выполнил свою функцию, он должен быть удален из синапса. Это происходит либо за счет разрушения медиатора, либо за счет его обратного транспорта в пресинапс, либо за счет диффузии за пределы синапаса. При рассмотрении основных нейротрансмиттеров этому вопросу, также как и многим другим аспектам синаптической передачи (рецепторы, физиологические эффекты, агонисты, антагонисты, блокаторы и модуляторы, причастность к формированию психических и/или соматических заболеваний), уделено внимание в главах 10—20.

5.4. Свойства химических синапсов

Механизм функционирования химических синапсов обеспечивает реализацию ряда свойств, характерных для ЦНС.

1. **Односторонняя проводимость** — одно из важнейших свойств химического синапса. Морфологическая и функциональная асимметрия синапса является предпосылкой для существования односторонней проводимости.

2. **Наличие синаптической задержки** — для того, чтобы в ответ на генерацию ПД в области пресинапса выделился медиатор и произошло изменение постсинаптического потенциала (ВПСП или ТПСП), требуется определенное время (синаптическая задержка). В среднем ее продолжительность составляет 0,2—0,5 мс. Это очень короткий промежуток времени, но когда речь идет о рефлекторных дугах (нейронных сетях), состоящих из множества нейронов и синаптических связей, это латентное время суммируется и превращается в ощутимую величину, достигающую 300—500 мс. В ситуациях, встречающихся на автомобильных дорогах, это время может обернуться трагедией для водителя или пешехода.

3. **Способность оказывать различные эффекты**, например, возбуждение или торможение, что определяется видом медиатора и рецептором, который он активирует.

4. **Наличие в синапсах отрицательной обратной связи**, т. е. антидромного эффекта, — выделяемый в синаптическую щель медиатор может регулировать выделение следующей порции медиатора из этого же пресинаптического элемента путем воздействия на специфические рецепторы пресинаптической мембраны (ауторецепторы). Например, в норадренергических синапсах имеются альфа$_2$- и бета$_2$-адренорецепторы, активация которых соответственно снижает или, наоборот, повышает выделение норадреналина.

5. **Эффективность передачи в синапсе. Потенциация, депрессия.** Эффективность передачи в синапсе зависит от интервала следования сигналов через синапс. Если этот интервал до некоторых пор уменьшать (при учащении подачи импульса по аксону), то на каждый последующий ПД ответ постсинаптической мембраны (величина ВПСП или ТПСП) будет возрастать (до некоторого предела). Это явление облегчает передачу в синапсе, усиливает ответ постсинаптического элемента (объекта управления) на очередной раздражитель. Оно получило название «облегчение», или «потенциация», которая бывает кратковременной и долговременной. В основе потенциации лежит накопление ионов Ca^{2+} внутри пресинапса и изменение состава рецепторов. Если частота следования сигнала через синапс очень большая, то из-за того, что медиатор не успевает разрушиться или удалиться из синаптической щели, возникает стойкая деполяризация, или катодическая депрессия, — снижение эффективности синаптической передачи. Это явление называется депрессией, которая также бывает кратковременной и долговременной. Эти процессы лежат в основе процессов памяти.

6. **Синапсы подвержены процессу десенситизации и утомлению.** Если через синапс проходит много импульсов, то в конечном итоге постсинаптическая мембрана может уменьшить ответ на выделение очередной порции медиатора. Это называется явлением десенситизации. В определенной мере десенситизация похожа на процесс рефрактерности (утрата возбудимости). Синапсы также подвержены процессу утомления. Возможно, что в основе утомления, т. е. временного падения функциональных возможностей синапса, лежат такие процессы, как: а) истощение запасов медиатора, б) затруднение выделения медиатора, в) десенситизация постсинаптических рецепторов. С этой точки зрения утомление в синапсах можно рассматривать как интегральный показатель их функционирования.

Патология, связанная с дисфункцией химических синапсов. Многие психические, неврологические и соматические заболевания обусловлены дисфункцией синаптической передачи. Наиболее частой причиной является нарушение продукции медиатора, при этом основные симптомы, наблюдаемые в условиях дефицита медиатора, определяются его функцией. Так, при нарушении синтеза ацетилхолина развивается миастения и старческая деменция (болезнь Альцгеймера). Нарушение продукции дофамина вызывает развитие болезни Паркинсона и шизофрении. При нарушении продукции норадреналина и серотонина наблюдаются депрессии, галлюцинации, нарушения сна. Снижение выработки гистамина вызывает вегетативные нарушения. Более детально эти сведения приводятся в темах 10—20.

5.5. Возрастные особенности синапсов

В синапсах в процессе развития повышается интенсивность образования медиатора, возрастает число рецепторов на постсинаптической мембране, увеличивается скорость синаптической передачи (поэтому снижается длительность ТПСП и ВПСП, растет амплитуда этих потенциалов), повышается лабильность. Вначале формируются синапсы спинного мозга, в последующем — синапсы других отделов, включая кору больших полушарий. В процессе онтогенеза возможно изменение физиологического эффекта медиатора. Например, в процессе внутриутробного развития ГАМК вызывает деполяризацию нейронов, после рождения и до конца жизни — торможение, что обусловлено изменением механизма транспорта ионов хлора.

На протяжении всей жизни совершается синаптогенез, т. е. созревание новых синапсов, что наиболее интенсивно происходит в пренатальный и в ранний постнатальный период. Однако в пожилом и старческом возрасте более интенсивно идет процесс дегенерации синапсов, что снижает эффективность почти всех функций мозга, о чем более детально сообщается в темах 10—20.

Тема 6
ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦНС

В предыдущих главах были рассмотрены физиологические особенности нейрона и его отростков, нейроглии, синапсов. В них также сообщалось, что при объединении нейронов в нейронные цепи, рефлекторные дуги, нервные центры, нейронные сети и нейронные ансамбли возникают новые свойства, не характерные для отдельных нейронов и их элементов. Однако в настоящее время общая физиология ЦНС еще не готова к анализу данных, касающихся такого рода объединений.

До настоящего времени накоплен экспериментальный и клинический материал, позволяющий сформулировать в наиболее общем виде основные принципы функционирования нейронных объединений разного уровня (в том числе объединений, известных как рефлекторная дуга и нервный центр). По сути речь идет о таких разделах общей физиологии ЦНС, как основы рефлекторной теории, учение о процессах торможения в ЦНС, учение об общих свойствах нервных центров и основных принципах координационной деятельности мозга.

6.1. Основы рефлекторной теории

Исторические аспекты рефлекторной теории. Идею о том, что организм, наделенный нервной системой, способен отвечать на действие внешних раздражителей по типу «кнопка — ответ», высказал еще в XVII в. французский философ и врач Рене Декарт (Descartes R.). Термин «рефлекс» предложил в 1784 г. чешский физиолог Йиржи (Георг) Прохазка (Prochάska J.) в «Трактате о функциях нервной системы», который по существу был одним из первых учебников по физиологии. Многие физиологи XIX—XX вв. разрабатывали теорию рефлекторной деятельности. Огромный вклад в ее создание внесли выдающиеся российские физиологи — Иван Михайлович Сеченов, Иван Петрович Павлов, Алексей Алексеевич Ухтомский, Петр Кузьмич Анохин и ряд других ученых.

В книге «Рефлексы головного мозга» И. М. Сеченов в 1863 г. утверждал, что все сознательное и бессознательное совершается

по типу рефлекса (рефлекс — отражение), и обосновал идею о том, что рефлекторная деятельность осуществляется, в том числе, с участием тормозных процессов в ЦНС, существование которых он доказал экспериментально. И. П. Павлов в начале XX в. сделал решающий шаг в понимании сущности рефлекторной деятельности ЦНС. Разделяя идею о рефлексе как основе деятельности ЦНС, он выделил особый класс рефлексов, названый им «условными рефлексами». На протяжении более трех десятилетий совместно со своими учениками И. П. Павлов подробно изучил условные рефлексы и сформулировал важное положение о том, что в основе высшей нервной деятельности человека и животных лежат условные рефлексы, которые формируются на базе безусловных рефлексов за счет появления временных связей.

А. А. Ухтомский в 1923 г. создал учение о доминанте — это одно из самых фундаментальных представлений, позволяющих понять принцип рефлекторной деятельности мозга. Многие современные физиологи утверждают, что представление о доминанте — это путь к глубокому осмыслению механизмов работы мозга. В работах И. М. Сеченова, И. П. Павлова и А. А. Ухтомского были сформулированы и обоснованы основные принципы рефлекторной теории, в том числе принцип детерминизма (причинности), принцип анализа и синтеза и принцип единства структуры и функции. Согласно этим принципам, любой рефлекс возникает под влиянием определенной причины (стимула), т. е. он причинно обусловлен. Рефлекс представляет собой внешнее отражение процессов анализа и синтеза сенсорных сигналов, происходящих в соответствующих отделах спинного или головного мозга. Для формирования и реализации рефлекса необходимо наличие в нервной системе определенных структур (нейронов), объединенных соответствующим образом друг с другом и имеющих необходимое функциональное состояние, обеспечивающее их взаимодействие.

П. К. Анохин считал, что все многообразие деятельности человека и животного можно объяснить на основе созданной им концепции функциональных систем (ФС), механизмы которых лежат в основе целенаправленной деятельности человека. Эта концепция представляет собой следующий этап в развитии рефлекторной теории, т. к. позволяет понять, каким образом используется и организуется тот огромный запас сформированных в процессе филогенеза и онтогенеза рефлексов. Ему принадлежит идея о существовании в мозговых структурах таких функциональных блоков, как блок афферентного синтеза, блок принятия решения, блок эфферентного синтеза, блок акцептора результата действия (тема 1). И сегодня идет активный поиск иных форм деятельности ЦНС, позволяющих объяснить принципы работы мозга. С этих позиций постулировано, например, представление о существовании комплекса фиксиро-

ванных действий, т. е. об объединении нейронов (нервный центр), в которых отсутствует (или может отсутствовать) афферентный нейрон, но обязательно есть пейсмекерный и эфферентный нейроны (Sheperd G., 1987). Независимо от наличия во внешней среде стимула этот центр работает в автоматическом режиме: пейсмекер задает последовательность возбуждений эфферентному нейрону, а тот посылает в соответствии с заданным тактом сигналы-команды к эффектору.

Очевидно, такая ситуация имеет место в дыхательном центре и в спинальных механизмах, обеспечивающих шаговые движения. Полагают, что комплексы фиксированных действий контролируются другими отделами ЦНС. Предполагается (Sheperd G., 1987), что имеются и так называемые «центральные системы», которые осуществляют сложные регуляторные процессы ради получения определенной цели. Эта гипотеза во многом перекликается с концепцией П. К. Анохина о функциональных системах.

Итак, сегодня становится все очевидней, что вряд ли ЦНС «справляется» со своими управленческими задачами только с помощью рефлекса. Однако до настоящего времени можно с достаточной степенью объективности говорить о деятельности ЦНС в рамках представления о рефлексе как закономерной реакции организма на действие раздражителя при обязательном участии ЦНС.

Определение термина «рефлекс». В основе функциональной организации деятельности ЦНС лежит рефлекторный (отражательный) принцип: любые проявления работы мозга, по существу, можно расценивать как ответы на те, или иные внешние и внутренние воздействия. В настоящее время существуют различные варианты определения термина «рефлекс». Так, во многих руководствах по физиологии рефлекс (от лат. reflexus — повернутый назад, отраженный) рассматривается как закономерная ответная реакция организма на действие раздражителя, возбуждающего сенсорные рецепторы, которая осуществляется при обязательном участии ЦНС.

Согласно определению, данному в «Словаре физиологических терминов» (1987), рефлекс — это возникновение, изменение или прекращение функциональной активности органов, тканей или целостного организма, осуществляемое при участии ЦНС в ответ на раздражение рецепторов организма. Приведем пример одного из самых известных рефлексов, который в эксперименте вызывается по методике Тюрка. При погружении левой лапки спинальной лягушки, т. е. животного с удаленным головным мозгом, в 0,1 % раствор серной кислоты возникает сгибание в коленном суставе левой лапки. Удаление следов серной кислоты (промывание водой) приводит к разгибанию конечности. Повторные погружения лапки (с последующим удалением серной кислоты) вызывают сгибание в коленном суставе. Однако удаление кожи с левой лапки, перереза

ка двигательного нерва (седалищного нерва), который иннервирует сгибательную мускулатуру левой лапки, или разрушение спинного мозга — любая из этих процедур вызывает прекращение реализации сгибательного рефлекса, но сохраняет реакцию сгибательных мышц на прямое раздражение электрическим током. Это пример классического безусловного (врожденного) спинального двигательного защитного рефлекса, реализация которого направлена на удаление конечности от повреждающего фактора. Как видно из этого примера, для осуществления даже простого рефлекса необходима целостность всех компонентов рефлекторной дуги, т. е. объединения нейронов.

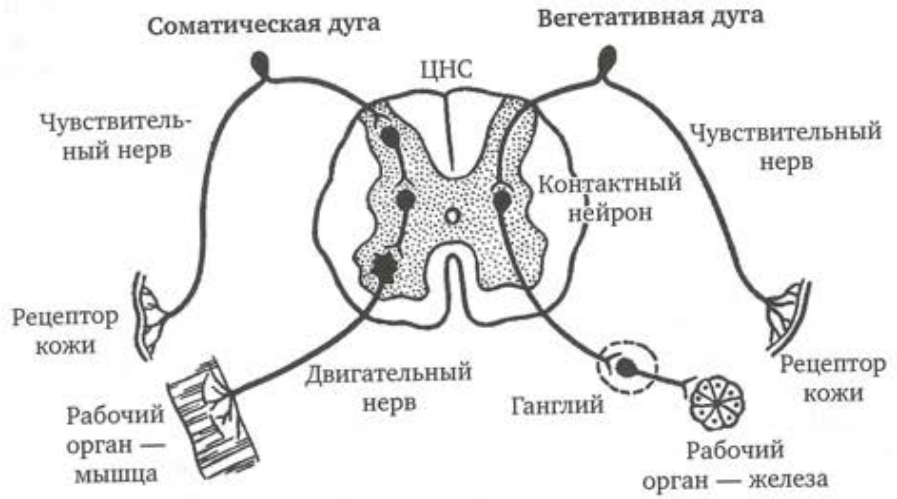


Рис. 6.1. **Рефлекторная дуга соматического и вегетативного рефлексов**

Время рефлекса и центральное время рефлекса. Вернемся еще раз к описанному выше опыту. Замеры показывают, что время от момента погружения лапки до появления ответной реакции составляет в среднем (в зависимости от состояния животного) 1—5 с. В физиологии это промежуток времени называется латентным (скрытым) периодом, или временем рефлекса. Оно складывается из многих компонентов: восприятие раздражителя, проведение возбуждения по афферентному пути, передача возбуждения на эфферентный нейрон, проведение возбуждения от этого нейрона к мышце, переход возбуждения через нервно-мышечный синапс, инициация сокращения (рис. 6.1). Время, в течение которого происходит передача возбуждения в структурах ЦНС, получило название центрального времени рефлекса (ЦВР). Это важный показатель, т. к. он отражает число синаптических переключений, участвующих в реализации данного рефлекса, т. е. число нейронов, входящих в состав данной рефлекторной дуги.

Показано, что обычно у теплокровного животного на прохождение каждого синапса в ЦНС требуется 1,5 мс, а еще 2 мс затрачивается на остальные процессы в ЦНС. Таким образом, ЦВР = 2 + 1,5 × n, где n — число синапсов в ЦНС, участвующих в реализации данного рефлекса. Так, если имеет место 1 синапс, то ЦВР составляет 3,5 мс, а при 2 синапсах — 5 мс. Следовательно, данные о величине ЦВР позволяют с большой точностью установить число синаптических переключений в ЦНС, необходимых для реализации данного рефлекса.

Основные физиологические процессы, необходимые для реализации рефлекса. Многочисленные исследования проявления рефлекторных реакций показывают, что осуществление любого рефлекса — от простейшего отдергивания руки от горячего предмета до сложной сознательной деятельности человека — требует обязательного выполнения четырех основных операций:

1) прием информации от рецептора;

2) расшифровка этой информации и программирование адекватного ответа;

3) реализация ответа путем передачи сигнала к исполнительным органам (мышцам, железам);

4) контроль за правильностью осуществления программы.

Последний этап замыкает круг непрерывной циркуляции нервных импульсов, формируя так называемое рефлекторное кольцо. Рецепторы воспринимают не только раздражения, но и ответ на них. Рецепторный контроль за ходом реализации запрограммированного ответа позволяет ЦНС своевременно зарегистрировать отклонения от намеченного плана и внести нужные поправки (тема 1).

Рефлекторная дуга и ее основные звенья. Структурной основой рефлекса является рефлекторная дуга, или рефлекторный путь (рис. 6.1). Только при наличии рефлекторной дуги возможна реализация рефлекса. Рефлекторная дуга — это совокупность образований, необходимых для осуществления рефлекса, или это последовательно соединенная цепь нейронов, по которой проводится возбуждение при осуществлении рефлекса. В случае безусловных рефлексов рефлекторная дуга формируется независимо от жизненного опыта индивидуума, т. е. ее становление генетически запрограммировано. Условно-рефлекторный процесс требует создания новых рефлекторных дуг на базе дуги безусловного рефлекса. Иначе говоря, генетически запрограммированная цепь нейронов является лишь компонентом вновь создаваемой цепи нейронов.

Элементарная рефлекторная дуга безусловного соматического рефлекса состоит из пяти основных звеньев (рис. 6.1). Она начинается сенсорными рецепторами, которые трансформируют энергию внешнего раздражения в энергию нервного импульса. Импульс с участием афферентного нейрона поступает в ЦНС, где непосредственно или опосредовано (через вставочный нейрон) передается на эфферентный нейрон, аксон которого передает команду в виде потенциала действия (ПД) эффектору (мышечному волокну).

В зависимости от сложности рефлекторной дуги (о чем можно, в частности, судить по величине центрального времени рефлекса, ЦВР) различают моно- и полисинаптические рефлекторные дуги. Самая простая рефлекторная дуга — моносинаптическая. Она состоит из двух нейронов — афферентного и эфферентного. Обычно латентный период (время от момента нанесения раздражителя до конечного эффекта) составляет в таком случае 50—100 мс, а центральное время рефлекса — 3,5 мс.

Моносинаптические рефлексы — это сравнительно ограниченное число рефлексов. Классическим примером моносинаптического рефлекса являются спинальные миотатические рефлексы, возникающие в ответ на растяжение мышцы, например, коленный рефлекс. Значительно чаще дуга рефлекса представлена 3 и более последовательно соединенными нейронами: афферентным, вставочными и эфферентным. Их называют полисинаптическими рефлексами. Центральное время рефлекса у них больше 3,5 мс (например, если два синаптических переключения — то около 5 мс).

Полисинаптические рефлексы — широко распространенные виды соматических рефлексов. Примером таких рефлексов является сгибательный рефлекс, возникающий при раздражении рецепторов кожи серной кислотой (рефлекс Тюрка). Все дуги условных рефлексов являются полисинаптическими, причем часть нейронов, входящих в состав их дуги, обязательно находятся в коре большого мозга.

Рефлекторное кольцо, или рефлекторный путь. Представление о рефлексе как о целесообразной реакции организма заставляет дополнить рефлекторную дугу еще одним звеном — обратной связью (обратной афферентацией), призванной установить связь между эффектором и нервным центром, который выдает исполнительные команды. Обратная связь превращает рефлекторную дугу в замкнутое рефлекторное кольцо. Такая структура рефлекторной дуги формирует самонастраивающийся нервный контур регуляции физиологической функции, что совершенствует рефлекторную реакцию и, в целом, оптимизирует поведение организма. Таким образом, рефлекторное кольцо — это совокупность образований для осуществления рефлекса и передачи информации о характере и силе рефлекторного действия в различные отделы ЦНС.

Считается, что представление о рефлекторном кольце является дальнейшим развитием представлений о рефлекторной дуге. В то же время это понятие более простое, чем понятие «функциональная система», предложенное П. К. Анохиным.

Рецептивное поле рефлекса, или рефлексогенная зона. В естественных условиях рефлекторная реакция происходит при поро-

говом или сверхпороговом раздражении рецептивного поля, т. е. определенного участка тела с расположенными здесь сенсорными рецепторами, раздражение которых вызывает рефлекс. У каждого рефлекса есть свое рецепторное поле или рецептивные поля.

Рецепторы как начальное звено рефлекторной дуги. В зависимости от локализации различают следующие виды сенсорных рецепторов:

1) экстероцепторы (или экстерорецепторы), воспринимающие раздражение из внешней среды (от лат. externus — наружный); они расположены в наружных покровах тела (коже, слизистых оболочках, на сетчатке глаза, во внутреннем ухе); они возбуждаются под воздействием изменения температуры среды, атмосферного давления, механического воздействия, освещенности сетчатки, звуковых волн; при изменении положения головы и тела;

2) проприоцепторы, или проприорецепторы (от лат. proprius — собственный), располагающиеся в опорно-двигательном аппарате, в частности, в суставных капсулах, связках, фасциях, сухожилиях, скелетных мышцах и воспринимают изменения состояния мышц и суставов;

3) интероцепторы (от лат interior — внутренний), расположенные во внутренних органах, воспринимающие изменения химического состава внутренней среды организма (pH, pCO_2, pO_2, осмотического давления, давления в кровеносных сосудах).

Все виды сенсорных рецепторов преобразуют соответствующий раздражитель в нервный импульс (потенциал действия, ПД), который по нервным волокнам поступает к вставочному или эфферентному нейрону, что вызывает ответную реакцию, то есть рефлекс. Более детально о рецепторах и рецептивных полях сообщается в нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

Эволюционные аспекты рефлекторной деятельности человека и животных. С учетом уровня эволюционного развития, совершенствования сложности нервного субстрата, обеспечивающего соответствующую рефлекторную реакцию, физиологического значения и уровня интегративной деятельности организма известный российский физиолог А. Б. Коган предложил выделить 6 основных видов рефлексов, или уровней рефлекторных реакций: элементарные безусловные рефлексы, координационные безусловные рефлексы, интегративные безусловные рефлексы, сложнейшие безусловные рефлексы (инстинкты), элементарные условные рефлексы, сложные формы высшей нервной деятельности.

1. **Элементарные безусловные рефлексы** — это рефлекторные реакции, осуществляемые на уровне отдельных сегментов спинного мозга. Они имеют местное значение, вызываются локальным раздражением рецепторов данного сегмента тела и проявляются в виде

локальных сегментарных сокращений поперечнополосатой мускулатуры или висцерального органа. Элементарные безусловные рефлексы осуществляются по жестко детерминированным программам и имеют четкую определенную структурную основу в виде сегментарного аппарата спинного мозга (рис. 6.1). Такие рефлекторные реакции отличаются высокой степенью автоматизма и стереотипности. Функциональная роль этой категории рефлексов заключается в обеспечении простейших приспособительных реакций к внешним воздействиям местного значения, а также в приспособительных изменениях деятельности отдельных внутренних органов.

2. **Координационные безусловные рефлексы** представляют собой согласованные акты локомоторной деятельности и/или реакции внутренних органов в ответ на активацию сенсорных рецепторов, однако их эффект не ограничивается локальной реакцией, а представляет собой сложные координационные акты сокращения и расслабления скелетных мышц и усиления либо угнетения деятельности ряда внутренних органов. При реализации этих рефлекторных реакций важную роль играет явление реципрокной иннервации мышц-синергистов и мышц-антагонистов. Функциональное назначение координационных безусловных рефлексов состоит в том, что на базе локальных элементарных безусловных рефлексов реализуются целенаправленные локомоторные акты или гомеостатические вегетативные рефлексы.

3. **Интегративные безусловные рефлексы** представляют собой дальнейший шаг в интеграции отдельных безусловных рефлексов, осуществляющих сложные двигательные локомоторные акты организма в тесной связи с вегетативным обеспечением, формируя тем самым комплексные поведенческие акты, имеющие определенное биологическое значение. Рефлекторные реакции этого типа инициируются такими биологически важными стимулами, как пищевые или болевые раздражители. Определяющим на входе этих рефлекторных актов становятся не физико-химические свойства стимулов, а в первую очередь их биологическое значение. Интегративные безусловные рефлексы всегда носят целостный системный характер, включая достаточно выраженные соматические и вегетативные компоненты. Примером такого рефлекса является ориентировочный рефлекс, благодаря которому обеспечивается оптимальная подготовка организма к восприятию нового неизвестного сигнала в целях организации рационального ответа, направленного на сохранение жизни. Интегративные безусловные рефлексы требуют для своей реализации надсегментарных механизмов, регулирующих поведение организма. Эти рефлексы означают переход от сравнительно простых безусловных рефлексов к поведенческим актам.

4. **Сложнейшие безусловные рефлексы (инстинкты)** представляют собой видовые стереотипы поведения, организующиеся

на базе интегративных рефлексов по генетически заданной программе. В качестве запускающих стереотипные поведенческие реакции раздражений выступают стимулы (релизоры), имеющие отношение к питанию, защите, размножению и другим биологически важным потребностям организма. Сложнейшие безусловные рефлексы образованы последовательными интегративными реакциями, построенными таким образом, что завершение одной реакции становится началом следующей. Эффективность инстинктов усиливается благодаря наслоению на сложнейшие безусловные рефлексы условных рефлексов, приобретаемых на ранних этапах онтогенеза. Нервный субстрат, ответственный за физиологические механизмы инстинктивного поведения, представляет иерархическую систему соподчиненных центров интегративных, координационных и элементарных безусловных рефлексов.

5. **Элементарные условные рефлексы** проявляются в интегративных реакциях, вызываемых ранее индифферентными раздражителями, приобретающими сигнальное значение в результате жизненного опыта или подкрепления их безусловными стимулами (сигналами), имеющими биологическое значение. Основным принципиальным отличием этой категории рефлекторных реакций является то, что они образуются в процессе индивидуального развития, т. е. генетически запрограммирована способность к выработке условного рефлекса, а не сам рефлекс. Условно-рефлекторные реакции формируются, усложняются и видоизменяются на протяжении всей жизни. Нервным субстратом, отвечающим за осуществление условно-рефлекторных реакций, является филогенетически наиболее молодая структура головного мозга — кора больших полушарий. Многоканальность и взаимозаменяемость путей реализации условно-рефлекторного механизма лежат в основе высокой пластичности и надежности условно-рефлекторных реакций. В системе рефлекторных реакций появление способности к выработке условного рефлекса означает качественно новый скачок в приспособительном поведении животных и человека. Условно-рефлекторные реакции дают возможность организму заблаговременно отвечать на ожидаемые жизненно важные ситуации. В психической сфере деятельности человека условные рефлексы закладывают начало ассоциативному способу мышления.

6. **Сложные формы высшей нервной деятельности** представлены психическими реакциями, возникающими на основе интеграции элементарных условных рефлексов и аналитико-синтетических механизмов абстрагирования. Абстрагирование от конкретного содержания безусловных подкрепляющих раздражителей обеспечивает возможность более полного и целостного восприятия окружающего мира, адекватного прогнозирования и программирования поведения. В качестве вызывающих подобные реакции стимулов обычно выступают сложные комплексные раздражители. Сложные

формы высшей нервной деятельности обеспечивают формирование целостных субъективных образов внешнего мира, программы целенаправленного поведения, различные проявления абстрактной мыслительной деятельности человека.

Таким образом, резюмируя взгляды А. Б. Когана, можно утверждать, что в процессе эволюции животного мира повышение адаптивных возможностей организма обусловлено, прежде всего, усложнением рефлекторной деятельности мозга. Эти представления лежат в основе и классификации рефлексов.

Классификация рефлексов человека и животных. Любые классификации предназначены для того, чтобы дать общую картину обсуждаемой проблемы, что в значительной степени облегчает ее восприятие и понимание. За вековой период систематического изучения рефлексов накопилось много вариантов их классификации, но до настоящего времени нет общепризнанной. В основу различных классификаций рефлексов положены самые разнообразные критерии. Этот же принцип использован и в нашей классификации (табл. 6.1), которую, скорее всего, следует рассматривать как вариант учебной классификации, не претендующей на полноту и окончательную завершенность.

Все рефлексы в зависимости от их происхождения, или способа формирования в процессе индивидуального развития, вероятно, следует разделить на три группы: А — простые безусловные рефлексы; Б — сложные безусловные рефлексы, или инстинкты, и В — условные рефлексы (табл. 6.1). Первые две группы рефлексов являются врожденными, т. е. передающиеся по наследству и характерными только для данного вида, а рефлексы третьей группы приобретаются в процессе индивидуального развития. Внутри каждой группы все рефлексы можно разделить в зависимости от того, какие потребности они удовлетворяют (биологические, социальные и идеальные), какие органы и системы участвуют в ответной реакции организма при реализации данного рефлекса, возбуждение каких сенсорных рецепторов приводит к развитию этих рефлексов и т. д.

Таблица 6.1

Классификация рефлексов

Критерий классификации	Виды рефлексов
А. Безусловные, или врожденные, рефлексы	
Появление в филогенезе (по А. Б. Когану)	Элементарные, координационные, интегративные, а также сложнейшие безусловные рефлексы (инстинкты)
Изменение в онтогенезе	Постоянные, рудиментарные, исчезающие с определенного периода онтогенеза, возникающие в период полового созревания

Продолжение табл. 6.1

Критерий классификации	Виды рефлексов
Состояние здоровья	Рефлексы здорового организма, патологические рефлексы (возникающие, например, при нарушении функции спинного мозга)
Число синапсов	Моносинаптические, полисинаптические
Тип рецепторов, активация которых вызывает рефлекс	Экстероцептивные (болевые, температурные, тактильные), интероцептивные (хеморецепторные, барорецепторные, осморецепторные), проприоцептивные (с рецепторов мышц, сухожилий и суставов)
Локализация рефлексогенных зон, т. е. скопление рецепторов	Аортальные, каротидные (с зоны сонной артерии), кожные, сухожильные, сердечные, сосудистые, висцеральные, мышечные
Отдел мозга, необходимый для реализации рефлекса	Спинномозговые, стволовые (бульбарные, мезенцефальные, понтийные), диэнцефальные, мозжечковые
Системы мозга, ответственные за реализацию рефлекса	Вегетативные (симпатические, парасимпатические, метасимпатические), двигательные (соматические), сенсорные
Эффекторный орган, деятельность которого изменяется при реализации рефлекса	Сердечные, сосудистые, дыхательные, бронхиальные, мышечные, слюноотделительные, желчеотделительные, терморегуляционные и другие
Эффект, возникающий при реализации рефлекса	Дыхательный, чихательный, кашлевой, сосательный, жевательный, слюноотделительные, желчеотделительные, сокоотделительные, всасывательные, хватательный, локомоторные, статокинетические, статические, миотатические, разгибательные, сгибательные, нистагм глаз, эрекционный, эякуляционный, дефекационный, мочеиспускательный, ортостатический, клиностатический и другие
Биологическое значение	Пищевые, питьевые, оборонительные, защитные половые, родительские и т. д.
Потребности, удовлетворяемые при реализации рефлекса (по П. В. Симонову)	Витальные, или биологические (питьевые, пищевые, рефлексы цикла бодрствование — сон, оборонительные, рефлекс экономии сил), зоосоциальные, или ролевые (половые, родительские, рефлексы лидера в стае и подчиненного самца, рефлексы хозяина занимаемой территории, рефлексы пришельца), рефлексы саморазвития (рефлекс свободы, или рефлекс рабства, подражательные, игровые, ориентировочные)

Продолжение табл. 6.1

Критерий классификации	Виды рефлексов
Б. Инстинкты (сложные безусловные рефлексы)	
Потребности, удовлетворяемые при реализации инстинкта (по П. В. Симонову)	Витальные, или биологические (пищевые, питьевые, оборонительные, регулирующие цикл бодрствование — сон, экономии сил), зоосоциальные, или ролевые (половые, родительские, стадные, инстинкты доминирования и территориального поведения, включая инстинкты миграции, инстинкты эмоционального резонанса), инстинкты саморазвития (поисково-исследовательские, или информационные, инстинкты сопротивления, или рефлекс свободы, инстинкты превентивной «вооруженности» — имитационные и игровые)
В. Условные, или приобретенные, рефлексы	
Вид условного раздражителя	Натуральные и искусственные
Вид рецепторов, на которые воздействует условный сигнал	Экстероцептивные (при раздражении кожных рецепторов, фоторецепторов, фонорецепторов), интероцептивные (при раздражении барорецепторов, хеморрецепторов, волюморецепторов и др.), проприоцептивные (при раздражении рецепторов мышц, сухожилий и суставов)
Вид анализатора или органа, возбуждение которого вызывает рефлекс	Зрительные, слуховые, обонятельные, вкусовые, кожные, с мочевого пузыря, с желудка, кишечника и пр.
Вид энергии условного сигнала	Звуковые, световые, температурные, механические
Структура условного сигнала (простой сигнал, сложный сигнал)	Простые (в том числе рефлекс на время) и сложные, или комплексные (рефлексы на одновременные и последовательные комплексные раздражители, рефлексы на цепи раздражителей), ситуационные, или обстановочные, условно-рефлекторное переключение, рефлексы на отношение раздражителей
Совпадение во времени действия условного сигнала и подкрепления	Наличные — совпадающие (короткоотставленные), отставленные и запаздывающие; следовые

Окончание табл. 6.1

Критерий классификации	Виды рефлексов
Конечный результат рефлекса	Вегетативные, или классические, или рефлексы I типа, или рефлексы Павлова (сердечно-сосудистые, дыхательные, потоотделительные, пищевые, мочевыделительные, половые), оперантные, или инструментальные, или рефлексы II типа, или рефлексы Конорского (разнообразные произвольные двигательные акты), интеллектуальные (артикуляционные, фонационные, мыслительные, мнемические, экстраполяционные и др.)
Потребности, удовлетворяемые при реализации условного рефлекса (по П. В. Симонову)	Витальные, или биологические (пищевые, защитные, или оборонительные, статокинетические, локомоторные, гомеостатические), зоосоциальные, или ролевые (половые, родительские, территориальные), идеальные, или духовные, или саморазвития (исследовательские, имитационные, или подражательные; в целом — рефлексы цели)
Сложность (последовательность) формирования условного рефлекса	Рефлексы первого порядка, или первичные рефлексы, и рефлексы высшего порядка (второго, третьего и т. д., либо вторичные, третичные и т. д.)
Область коры, принимающая участие в формировании условного рефлекса	Рефлексы первой (I) сигнальной системы действительности и рефлексы второй (II) сигнальной системы действительности, в том числе реализующие речь, мышление, память, внимание
Наличие действия при реализации условного рефлекса	Положительные (вызывающие какое-либо действие) и отрицательные (вызывают торможение деятельности)
Изменение адаптационных возможностей	Повышающие адаптационные возможности организма («полезные» рефлексы), не меняющие их (нейтральные рефлексы) или снижающие их («вредные» рефлексы, или вредные привычки, патологические рефлексы)
Отсутствие классического начала или классического завершения условного рефлекса (по П. С. Купалову)	Укороченный условный рефлекс первого типа (не имеющий завершения) и укороченный рефлекс второго типа (не имеющий классического начала); тонический условный рефлекс
Появление в филогенезе (по А. Б. Когану)	Элементарные условные рефлексы и сложные формы высшей нервной деятельности

6.2. Торможение в ЦНС

Торможение — это местный нервный процесс, приводящий к угнетению или к недопущению развития возбуждения. Одна из характерных черт тормозного процесса — отсутствие способности к активному (сальтаторному) распространению возбуждения по нервным структурам.

История открытия явления торможения. Впервые идею о том, что в ЦНС помимо возбуждения существует процесс торможения, высказал И. М. Сеченов. Исследуя рефлекторную деятельность лягушки с сохраненными зрительными буграми (таламусом), И. М. Сеченов (1863) определял время сгибательного рефлекса (по методике Тюрка) — в ответ на погружение лапы животного в раствор кислоты происходило сгибание конечности в тазобедренном и коленном суставах. При помещении на таламус лягушки кристаллов поваренной соли произошло увеличение латентного времени сгибательного рефлекса. Это позволило И. М. Сеченову прийти к выводу о наличии в ЦНС процесса торможения. Такой вид торможения получил название сеченовское, или центральное, торможение.

В настоящее время доказано, что оно обусловлено наличием в таламусе специфических тормозных интернейронов, активация которых возникала под влиянием кристаллов соли. В 1869 г. немецкий физиолог Фридрих Гольц (Goltz F.) установил, что торможение безусловных рефлексов, например, сгибательного рефлекса лягушки, можно получить, прикладывая дополнительный раздражитель не на таламус, а на периферию, например, сжимая пинцетом лапу лягушки. Феномен Гольца был назван периферическим торможением, хотя очевидно, что и в этом случае речь идет о процессах торможения в ЦНС.

Классификация торможения в ЦНС. С точки зрения физиологических механизмов, лежащих в основе торможения безусловных и условных рефлексов в ЦНС, различают первичное и вторичное торможение.

Первичное торможение является результатом активации особых тормозящих (тормозных) нейронов, действующих на тормозимую клетку и вызывающих в ней торможение как первичный процесс без предварительного возбуждения. Существует два основных варианта первичного торможения: пресинаптическое и постсинаптическое торможение, разновидностями которого являются реципрокное торможение, возвратное, или антидромное, и латеральное торможение.

Вторичное торможение возникает в клетке без действия на нее специфических тормозящих структур, являясь следствием ее возбуждения, т. е. вторично. В нем выделяют два вида: пессимальное торможение и торможение вслед за возбуждением.

Условные рефлексы также могут быть временно заторможены, что проявляется в таких разновидностях торможения, как внешнее торможение, пессимальное торможение и внутреннее, или условное, торможение, среди которого выделяют такие его формы, как дифференцировочное, угасательное, запаздывающее и условно-тормозное. О процессах торможения в коре больших полушарий подробнее излагается в нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология памяти» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

Рассмотрим более подробно представление о первичном и вторичном торможении безусловных рефлексов.

Тормозные нейроны в ЦНС. Любой вид первичного торможения осуществляется с участием специализированных вставочных нейронов, или интернейронов, которые получили название тормозных нейронов. Некоторые из них называются по имени автора, описавшего эти нейроны (например, клетки Реншоу, клетки Уилкинсона, грушевидные клетки Пуркинье). Аксоны всех видов тормозных нейронов, например, звездчатых нейронов мозжечка, образуют контакты (аксо-дендритные, аксо-соматические) непосредственно с тормозимым нейроном, либо аксоны тормозных клеток взаимодействуют с аксоном возбуждающего нейрона, который направляется к тормозимому нейрону — в этом случае образуется аксо-аксональный синапс, который блокирует проведение возбуждения по аксону и возбуждающий сигнал не доходит до тормозимого нейрона (рис. 6.2). Тормозные нейроны имеются во всех отделах ЦНС, но особенно их много в спинном мозге, в мозжечке, в базальных ганглиях и в коре больших полушарий. Напомним, что на долю вставочных нейронов приходится до 97—99 % всех нейронов мозга. Даже если только часть этих нейронов является тормозными, то и в этом случае можно утверждать, что тормозные нейроны составляют большую популяцию нейронов мозга. Трагические последствия блокады процессов торможения в ЦНС (как это, например, имеет место при столбняке) еще раз доказывают важность тормозных процессов в деятельности ЦНС, в том числе для выполнения координационной ее деятельности.

Постсинаптическое, или координационное, торможение как вариант первичного торможения. Этот вид торможения развивается в основном в аксо-дендритных синапсах. Наличие в нервной системе тормозных нейронов и тормозных синапсов показали Алан Ходжкин (Hodgkin A.), Бердси Реншоу (Renshaw B.), М. Уилкинсон (Wilkinson M.), Джон Экклс (Eccles J.) и другие физиологи. Основой постсинаптического торможения является гиперполяризация постсинаптической мембраны тормозимого нейрона, представляющая собой тормозный постсинаптический потенциал (ТПСП). В качестве медиатора постсинаптического торможения могут выступать гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глицин, норадреналин,

дофамин, серотонин, эндогенные опиоиды (эндорфин, энкефалин) и др. Каждый из этих медиаторов повышает проницаемость постсинаптической мембраны тормозимого нейрона к выходящим из клетки катионам K^+ и/или входящим в клетку анионам Cl^-, в результате чего возникает ТПСП. Важным условием эффективности тормозного процесса является наличие на тормозимом нейроне соответствующих рецепторов, способных воспринять тормозный медиатор. Исследование механизмов генерации ТПСП первоначально было подробно проанализировано в опытах на альфа-мотонейронах спинного мозга, а в последующем изучено в отношении нейронов ретикулярной формации ствола мозга, нейронов коры больших полушарий, мозжечка и таламических ядер теплокровных животных.

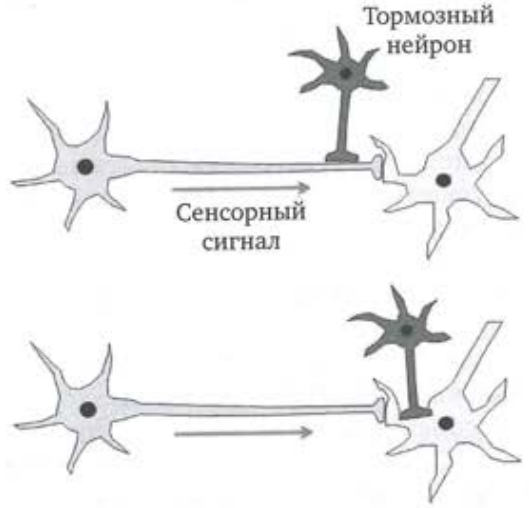


Рис. 6.2. **Первичное торможение и его варианты: пресинаптическое (верхний фрагмент) и постсинаптическое торможение (нижний фрагмент)**

Основными тормозными медиаторами являются ГАМК и глицин. Детально их свойства описаны соответственно в главах 14 и 16. Здесь лишь отметим, что ГАМК-ергические тормозные нейроны очень широко представлены в ЦНС, особенно их много в коре большого мозга. Эффект ГАМК-ергических тормозных нейронов может быть заблокирован бикукулином (селективным блокатором $ГАМК_A$-рецепторов) и баклофеном (селективным блокатором $ГАМК_B$-рецепторов). В то же время ряд факторов повышают эффективность тормозного действия ГАМК. Среди них — позитивные аллостерические модуляторы $ГАМК_A$-рецепторов — барбитураты, бензодиазепины и этанол. Вот почему применение указанных веществ приводит к развитию сна (как проявление торможения).

Глицинергические тормозные нейроны в основном представлены в стволе мозга и в спинном мозге. Селективным блокатором глици-

новых рецепторов является стрихнин, а также столбнячный токсин. Поэтому при столбняке блокируется реализация постсинаптического торможения и наблюдается выраженная иррадиация возбуждения в ЦНС. ГАМК и глицин вызывают гиперполяризацию за счет повышения проницаемости хлорных каналов, но этот процесс реализуется лишь после рождения (у плода ГАМК и глицин выполняют функцию возбуждающего медиатора). Поскольку на постсинаптической мембране одного и того же нейрона могут конкурировать множество ВПСП и ТПСП (от многих синаптических входов), обеспечивая интегративную деятельность нейрона, постсинаптическое торможение получило название координационного.

Пресинаптическое, или фильтрационное, торможение как вариант первичного торможения. Это вид торможения является частным случаем синаптических тормозных процессов, проявляющихся в подавлении активности тормозимого нейрона в результате уменьшения эффективности действия возбуждающих синапсов еще на пресинаптическом уровне (рис. 6.2). Оно развивается в пресинаптическом звене путем угнетения процесса высвобождения медиатора возбуждающими нервными окончаниями (при этом свойства постсинаптической мембраны тормозимого нейрона не меняются). Первоначально, когда было открыто пресинаптическое торможение, его называли «отдаленным» торможением, т. к. считалось, что торможение осуществляется в точке, удаленной от сомы.

Структурной основной пресинаптического торможения являются аксо-аксональные синапсы, образованные терминалями аксонов тормозных интернейронов и аксонными окончаниями возбуждающих нейронов. При этом терминаль аксона тормозного нейрона является пресинаптической по отношению к терминали возбуждающего нейрона, которая оказывается постсинаптической по отношению к тормозимому нейрону. В этих аксо-аксональных синапсах под влиянием медиатора тормозного нейрона развивается деполяризация, которая вызывает (подобно катодической депрессии Вериго) уменьшение амплитуды ПД, приходящего в возбуждающее окончание аксона, в результате чего угнетается высвобождение медиатора возбуждающими нервными окончаниями и снижается амплитуда ВПСП. Благодаря этому возникает частичная или полная блокада проведения возбуждения к нервным окончаниям, образующим синапсы на тормозимом нейроне. Кроме того, пресинаптическое торможение может реализоваться за счет гиперполяризации пресинаптических терминалей под влиянием специфического тормозного медиатора, например, ГАМК, что также препятствует проведению импульса от возбуждающего нейрона к тормозимому нейрону.

Пресинаптическое торможение называют фильтрационным, или селективным, так как оно осуществляется путем вытормаживания

какого-то определенного пути, идущего к данному нейрону. Например, к нейрону подходят 10 аксонов, и к каждому из этих аксонов подходят аксоны от тормозных нейронов. Они могут тормозить проведение соответственно по каждому из аксонов в отдельности. Считается, что пресинаптическое торможение чаще всего наблюдается в стволе мозга и в спинном мозге.

Варианты организации тормозных процессов в ЦНС. Если рассмотреть «архитектуру» использования тормозных нейронов при организации нейронных сетей, цепей и рефлекторных дуг, то можно выделить ряд вариантов этой организации (рис. 6.3).

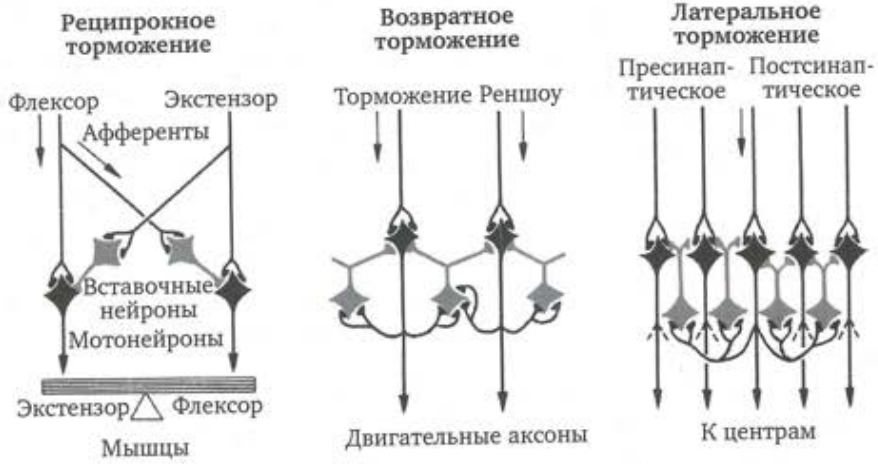


Рис. 6.3. **Схемы организации тормозных процессов в нейронных сетях**

1. **Реципрокное торможение** (от лат. reciprocus — взаимный) было открыто английским физиологом Ч. Шеррингтоном и российским физиологом Н. Е. Введенским. Этот вид торможения основан на том, что одни и те же афферентные пути, через которые осуществляется возбуждение одной группы нервных клеток, обеспечивают через вставочные нейроны торможение других групп нейронов. Например, при возбуждении болевых рецепторов кожи конечности сигнал от ноцицепторов с участием афферентного нейрона поступает в спинной мозг, где переключается на альфа-мотонейрон мышц-сгибателей и одновременно на тормозный нейрон, который тормозит активность альфа-мотонейрона мышц-разгибателей (рис. 6.3). Реципрокное торможение характерно как для спинного мозга, так и для головного. Экспериментально доказано, что нормальное выполнение каждого естественного двигательного акта основано на использовании реципрокного торможения.

2. **Антидромное, торможение** наблюдается в отношении альфа-мотонейронов спинного мозга (рис. 6.3). При возбуждении альфа-мотонейрона нервный импульс направляется к мышечным

волокнам, возбуждая их. Одновременно по коллатерали, идущей к тормозному нейрону (клетка Реншоу), импульс возбуждает эту тормозную клетку, которая в свою очередь вызывает торможение возбужденного ранее альфа-мотонейрона. Таким образом, альфа-мотонейрон, активируясь, через систему тормозного нейрона сам себя (возвратно, или антидромно) тормозит. Чем выше активность альфа-мотонейрона, тем выраженнее тормозное влияние клеток Реншоу на этот нейрон, что проявляется в снижении частоты генерации ПД альфа-мотонейроном.

3. **Латеральное торможение** рассматривается как вариант возвратного торможения (рис. 6.3). Оно играет важную роль в организации обработки информации нейронами сетчатки. Суть его сводится к следующему. Под влиянием квантов света активируется фоторецептор. В свою очередь это вызывает изменение активности биполярной клетки, связанной с данным фоторецептором. Одновременно активируется рядом расположенный тормозный нейрон, который блокирует проведение возбуждения от соседнего фоторецептора к ганглиозной клетке. Тем самым происходит «вытормаживание» информации в соседних участках. Так создаются условия для четкого видения предмета (две точки на сетчатке рассматриваются как две раздельные точки в том случае, если между ними есть невозбужденные участки).

4. **Тоническое торможение** отражает наличие постоянного тормозного влияния одной структуры на другую. Примером являются тормозные нейроны коры больших полушарий, которые в период сна угнетают нейроны ретикулярной формации ствола мозга, нейроны таламуса и лимбической системы.

5. **Общее центральное торможение** развивается при любой рефлекторной деятельности (открыто в 1937 г. И. С. Беритовым). Оно захватывает почти всю ЦНС, включая центры головного мозга. Такое торможение проявляется раньше, чем возникнет какая-либо двигательная реакция. Оказалось, что общее центральное торможение может проявляться при такой малой силе раздражителя, при которой двигательный эффект еще отсутствует. По мнению И. С. Беритова, такое торможение обеспечивает концентрацию возбуждения в определенных группах вставочных и двигательных нейронов, препятствуя возникновению других рефлекторных или поведенческих актов, которые могли бы возникнуть под влиянием раздражителей. Важную роль в формировании общего центрального торможения, вероятно, играет желатинозная субстанция спинного мозга. Не исключено, что общее центральное торможение имеет отношение к созданию целостной поведенческой деятельности, а также к обеспечению избирательного возбуждения определенных рабочих органов.

Пессимальное торможение как вариант вторичного торможения. Этот вид торможения развивается в возбуждающих синапсах в результате сильной и длительной деполяризации постсинаптической мембраны приходящими сюда высокочастотными импульсными потоками (подобно пессимуму Введенского в нервно-мышечном синапсе либо подобно катодической депрессии Вериго), что приводит к аккомодационным изменениям и снижению возбудимости (повышению порога возбуждения) в постсинаптической мембране, делающим ее неактивной. В частности, этот вид торможения лежит в основе пессимального торможения условно-рефлекторной деятельности в коре больших полушарий.

Недавно было установлено (Шубина Л. В., Кичигина В. Ф., 2012; Baggelaar M. et al., 2018; Gallelli C. et al., 2018; Vučković S. et al., 2018; Tsuboi K. et al., 2018; Zou S., Kumar U., 2018), что в основе вторичного торможения может лежать выделение в синаптическую щель эндоканнабиноидов, в том числе 2-арахидоноилглицерола (2-AG) и/или N-арахидоноилэтаноламида (AEA, или анандамида), синтез которых значительно возрастает в постинаптическом нейроне в условиях избыточного накопления в нем ионов Ca^{2+} как следствие избыточного его возбуждения. По градиенту концентрации эти эндоканнабиноиды выходят из постсинаптического нейрона, в том числе в синаптическую щель. Во всех нейронах на пресинаптической мембране имеются эндоканнабиноидные рецепторы, в том числе ЭК-1. Они выполняют функцию гетерорецепторов, при активации которых выделение возбуждающего медиатора тормозится. Такой вид торможения получил название ретроградного торможения, или «торможение по требованию», или «деполяризация, вызывающая депрессию выделения медиатора», или «депрессия, вызванная деполяризацией» (depolarization induced suppression, of inhinition, или DSI), т. к. синтез ЭК повышается в условиях деполяризации постсинаптического нейрона. Такой вид торможения можно также отнести и к первичному торможению, т. к. все возбуждающие нейроны в ЦНС содержат на пресинаптической мембране рецепторы ЭК-1, выполняющие функцию отрицательных гетерорецепторов, и все нейроны, в том числе и постсинаптические, способны синтезировать эндоканнабиноиды в ответ на избыточное повышение уровня Ca^{2+}. Этот вид торможения, с одной стороны, предохраняет постсинаптический нейрон от апоптоза, т. е. выступает как классическое пессимальное торможение, а с другой стороны, он позволяет постсинаптическому нейрону временно прекратить отвечать на воздействия извне, что, например, важно при процессе запоминания (детально — в теме 18), т. е. проявляет признаки первичного торможения.

Торможение вслед за возбуждением как вариант вторичного торможения возникает всякий раз на фоне следовой гиперполяри-

зации мембраны нейрона после очередного его возбуждения. Для него характерен сравнительно кратковременный период существования, т. к. он определяется лабильностью нейрона, т. е. скоростью восстановления исходного уровня мембранного потенциала после генерации очередного ПД.

6.3. Свойства нервных центров

Нервный центр — это совокупность структур ЦНС, деятельность которых обеспечивает регуляцию отдельных функций организма или определенный рефлекторный акт. Нервные центры имеют ряд общих свойств, что во многом определяется структурой и функцией синаптических образований.

1. **Одностороннее проведение возбуждения.** В нервных центрах, внутри рефлекторной дуги и в нейронных цепях возбуждение, как правило, идет в одном направлении — от пресинаптической мембраны к постсинаптической, а в рефлекторной дуге — от афферентного нейрона к эфферентному. Это связано со свойствами химических синапсов (выработка медиаторов в пресинаптической части синапса, диффузией их через синаптическую щель и его восприятие в постсинаптической мембране) и с наличием полупроводниковых свойств у электрических синапсов. В целом это организует деятельность ЦНС и является одним из принципов координационной деятельности ЦНС.

2. **Замедление проведения возбуждения в нервных центрах, или центральная задержка.** Оно обусловлено относительно медленным проведением нервных импульсов через химические синапсы, т. к. затрачивается время на выделение медиатора из пресинаптических везикул, его трансфузию через синаптическую щель и на генерацию ВПСП. При этом истинная синаптическая задержка (до начала генерации ВПСП) составляет 0,5 мс, а вместе со временем генерации ВПСП она достигает 1,5—2,5 мс.

3. **Суммация возбуждения и суммация торможения.** Процесс суммации протекает в виде временной (последовательной) и пространственной суммации.

Временная суммация проявляется в том, что в области постсинаптической мембраны происходит суммация следов возбуждения во времени, т. е. в области аксонного холмика нейрона происходит интеграция событий, разыгрывающихся на отдельных участках мембраны нейрона на определенном отрезке времени. Например, если с определенным интервалом к нейрону 1 в точку А через возбуждающие синапсы приходят ПД от возбуждающего нейрона 2, то на постсинаптической мембране нейрона 1 будут генерироваться ВПСП. Если эти ВПСП не достигают критического уровня деполяризации, то ПД на аксонном холмике не возникает. Если же частоту следования подпороговых импульсов от нейрона 1 увеличить, то на аксонном холмике может произойти суммация ВПСП, при которой мембранный потенциал достигнет критического уровня деполяризации, что вызовет генерацию ПД.

Пространственная суммация возбуждения проявляется в суммировании на аксонном холмике нейрона 1 постсинаптических потенциалов, которые возникают одновременно в различных точках этого нейрона (А, В, С и т. д.) в ответ на приходящие от нейронов 2, 3, 4 и т. д. ПД. Даже если каждый нейрон (2, 3, 4 и т. д.) вызывает лишь подпороговую деполяризацию, то при синхронном их появлении они будут способны довести мембранный потенциал в области аксонного холмика нейрона до критического уровня деполяризации и тем самым вызвать генерацию ПД.

В ЦНС имеет место сочетание временной и пространственной суммации возбуждения. Все сказанное в полной мере относится и к явлению суммации торможения. Учитывая, что, как правило, нейроны ЦНС имеют огромное число синаптических входов (до 10 000), в том числе возбуждающих и тормозных, то можно утверждать, что временная и пространственная суммация ВПСП и ТПСП является тем важнейшим процессом, который в конечном итоге определяет состояние нейрона (покой, возбуждение, торможение).

4. **Явление окклюзии (или закупорки).** Оно было открыто Ч. Шеррингтоном. Отражает эффект взаимодействия двух импульсных потоков, при котором имеет место взаимное угнетение рефлекторных реакций — суммарная ответная реакция (рефлекс), вызываемая одновременным воздействием двух потоков, меньше, чем сумма двух реакций, возникающих при действии каждого из них в отдельности (рис. 6.4). Согласно Ч. Шеррингтону, явление окклюзии объясняется перекрытием синаптических полей, образуемых афферентными звеньями двух взаимодействующих рефлексов. В связи с этим при одновременном поступлении двух афферентных посылок ВПСП вызывается каждым из них отчасти в одних и тех же нейронах.

Ч. Шеррингтон считал, что явление окклюзии, или закупорки, отражает характерный для ЦНС принцип конвергенции — схождения афферентных путей на теле эфферентного нейрона. Явление окклюзии используют в физиологических экспериментах для определения общего звена для двух путей распространения импульсов.

5. **Явление облегчения.** Оно проявляется в том, что при совместном раздражении рецептивных полей двух рефлексов наблюдается усиление рефлекса на действие двух раздражителей одновременно, т. е. суммарная реакция выше суммы реакции при изолированном раздражении каждого из этих рецептивных полей

(рис. 6.5). Явление облегчения, которое противоположно окклюзии, объясняется тем, что часть общих для обоих рефлексов нейронов возбуждается лишь при совместном действии двух потоков импульсов, в то время как при изолированном действии эти нейроны в силу низкой возбудимости не активируются. Подобно явлению окклюзии, явление облегчения демонстрирует наличие конвергентных процессов в ЦНС.

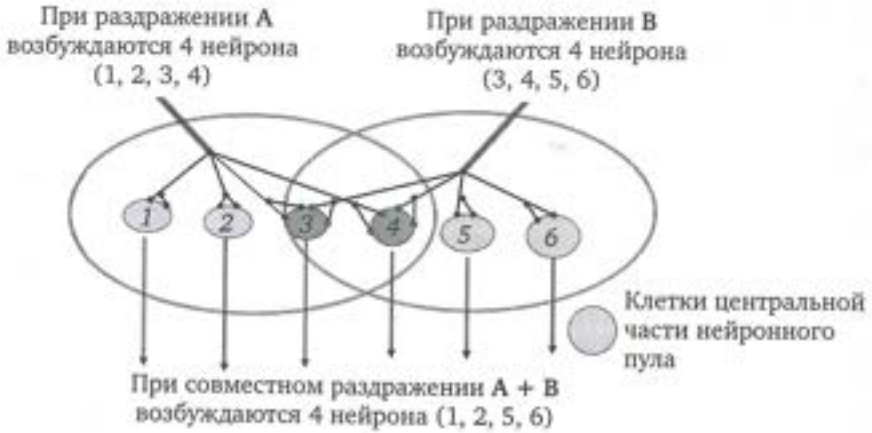


Рис. 6.4. **Схема механизма центральной окклюзии**



Рис. 6.5. **Схема механизма центрального облегчения**

6. **Трансформация ритма возбуждения.** Она заключается в способности нейрона изменять ритм приходящих импульсов (повышать его или, наоборот, снижать), что особенно ярко проявляется при раздражении афферентного волокна одиночными импульсами, на каждый из которых нейрон отвечает генерацией пачки ПД. Трансформация (повышение) ритма возбуждения может происходить:

1) за счет возникновения длительного ВПСП, на фоне которого генерируется подряд несколько ПД (подобное явление характерно, например, для тормозных клеток Реншоу);

2) за счет следовых колебаний мембранного потенциала, которые могут возникнуть в ответ на приходящий импульс, при условии, что величина этих колебаний всякий раз достигает критического уровня деполяризации.

Трансформация ритма возбуждения проявляется и в противоположном феномене, т. е. частота приходящих к нейрону импульсов выше, чем частота генерации ПД при ответе нейрона на эти импульсы. В этом случае урежение импульсации связано с более низкой лабильностью нейрона-приемника, которая в свою очередь обусловлена большой длительностью фазы следовой гиперполяризации этого нейрона.

7. **Последействие.** Оно заключается в том, что реакция нейрона (в виде генерации одиночных ПД или пачек ПД) на приходящий к нему импульс продолжается длительное время. В основе этого удивительного эффекта, как предполагают, лежат два механизма. Первый связан с наличием длительного ВПСП, возникающего в ответ на приходящий к нейрону импульс (подобная ситуация характерна и для явления трансформации ритма возбуждения). Нередко это явление называется фасилитацией (облегчением). Второй механизм связан с наличием в ЦНС своеобразных «ловушек возбуждения», по которым происходит длительная (в течение нескольких минут или нескольких часов) циркуляция потока импульсов.

Известный итальянский физиолог Рафаэль Лоренто де Но (Lorente de Nó R.), обнаруживший это явление еще в 1938 г., назвал его реверберацией нервных импульсов, или циркумдукцией. Он полагал, что на небольшом участке нервных цепей создаются условия для непрерывного кольцевого движения импульсов от нейрона 1 к нейрону 2, от него к нейрону 3, а затем — вновь — к нейрону 1 и т. д. Внешним выражением непрерывной циркуляции и является явление длительного последействия. Многие современные исследователи полагают, что явление реверберации играет важную роль в деятельности ЦНС. В частности, предполагается, что механизм консолидации энграммы, т. е. перевод информации из краткосрочной памяти в долгосрочную, происходит с участием механизма реверберации.

8. **Высокая утомляемость нервных центров**. Она характерна для нейронных цепей, в том числе для рефлекторных дуг. Высокая утомляемость объясняется тем, что в нейронных цепях, как и в других многозвеньевых системах, может развиваться утомление, которое является результатом снижения эффективности работы химических синапсов (уменьшение запасов медиатора, замедление процесса рециклизации, снижение чувствительности постсинапти-

ческих рецепторов к медиатору, снижение энергетических ресурсов нейронов, ретроградное торможение с участием эндоканнабиноидов). В то же время известно, что некоторые рефлексы, например проприоцептивные тонические рефлексы, могут непрерывно реализоваться в течение длительного времени без развития утомления. Очевидно, что, подобно утомлению скелетных мышц, утомление в нейронных цепях способствует расширению физиологических возможностей этой системы, т. е. утомление играет роль стимула, повышающего резервные возможности системы. Поэтому в процессе «тренировки» должна возрастать устойчивость «тренируемого» нейронного объединения к утомлению.

Высокая утомляемость нервных центров коррелирует с характерной для нейрона и, особенно, для нейронных объединений низкой лабильностью. Если нервное волокно, являясь периферическим отростком нейрона, способно генерировать до 1000 ПД в 1 с, то для нейрона предельный ритм возбуждения составляет не более 50—100 ПД в 1 с, а для нейронных объединений — не более 50 Гц. Низкая лабильность нейронов обусловлена длительной следовой гиперполяризацией, и наличием химических синапсов.

Помимо высокой утомляемости для нервных центров характерна также высокая чувствительность к гипоксии и к некоторым нейротропным веществам (нервным ядам, наркотикам, алкоголю, ганглиоблокаторам, антидепрессантам, психостимуляторам, транквилизаторам).

Все эти факторы по тем или иным причинам существенно нарушают деятельность отдельных нейронов, входящих в нейронное объединение (нервный центр), а также нарушают деятельность нейронного объединения в целом. В процессе эволюции были выработаны механизмы защиты, позволяющие создать стабильную среду для деятельности нейронов. Одним из них является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), строго регулирующий транспорт различных веществ из крови в мозг. Однако возможности этого барьера небезграничны.

9. **Тонус нервных центров** — это наличие фоновой активности, т. е. генерации ПД нейронами центра с определенной частотой на протяжении длительного времени. Такая активность обусловлена не наличием в составе данного объединения нейрона-пейсмекера (фоновоактивного нейрона), а постоянным возбуждением афферентного нейрона благодаря непрерывному раздражению сенсорных рецепторов. Например, тонус двигательных центров поддерживается непрерывным потоком импульсов от проприорецепторов — чувствительных нервных окончаний, заложенных в самих мышцах. Слабое возбуждение от центров по эфферентным волокнам передается мышцам, которые всегда находятся в состоянии некоторого сокращения. Перерезка афферентных или эфферентных волокон приводит к потере мышечного тонуса.

Тоническая активность характерна для многих центров, в том числе для центров, регулирующих деятельность сердца и сосудов. В целом тонус нервных центров обеспечивает постоянную (но разной интенсивности в зависимости от состояния на периферии) импульсацию к соответствующим периферическим системам, а также постоянное взаимодействие между нервными центрами.

10. **Пластичность нервных центров.** Согласно представлениям И. П. Павлова, П. К. Анохина, А. А. Асратяна, А. Б. Когана, П. Г. Костюка, пластичность нервных центров, или нейронных объединений, — это их способность к перестройке функциональных свойств и, в определенной степени, функций, под влиянием длительных внешних воздействий или при очаговых повреждениях мозга. Посттравматическая пластичность нейронных объединений выполняет компенсаторную (восстановительную) функцию, а пластичность, вызванная длительным афферентным раздражением, — приспособительную функцию. Например, для процесса обучения пластичность нейронных объединений является необходимым условием, т. е. его рабочим механизмом. В целом, благодаря свойству пластичности, нервный центр может существенно модифицировать течение рефлекторных реакций.

И. П. Павлов считал кору больших полушарий высшим регулятором пластических перестроек в ЦНС. В настоящее время показано, что пластичностью обладают все нейроны ЦНС, но наиболее сложные формы пластичности характерны только для нейронов коры большого мозга. П. Г. Костюк предложил расширить понятие «пластичности нервных центров», в частности, добавить, что пластичность — это изменение эффективности или направленности связей между нейронами. При изменении направленности связи возникают новые нейронные объединения. Таким образом, по сути, пластичность нейронных объединений обеспечивает возможность обучения, в том числе возможность выработки условных рефлексов. Это означает, что пластичность нейронных объединений в конечном итоге обеспечивает адаптацию организма к различным внешним условиям.

Существуют синаптические, мембранные, молекулярные и морфологические механизмы пластичности. Это означает, что в основе пластичности нейронных объединений (нервных центров) могут лежать изменения на уровне одного элемента, входящего в объединение (например, нейрона, или его отдельной области), либо одновременно во многих его элементах. Основой, позволяющей реализовать свойство пластичности, является наличие у каждого нейрона в отдельности огромного числа синаптических связей, а также возможность изменения синтетических процессов внутри

каждого нейрона и существование взрослого нейрогенеза. Экспериментальной моделью пластичности нейронных объединений является постетаническая потенциация, т. е. длительное повышение возбудимости нейрона после его кратковременной высокочастотной (30—50 Гц в течение 1—2 с) стимуляции.

6.4. Принципы координационной деятельности ЦНС

ЦНС состоит из огромного числа нейронов, которые образуют различные по уровню сложности и задачам нейронные объединения — нервные центры, нейронные цепи, рефлекторные дуги, нейронные ансамбли, нейронные сети, нейронные колонки. Часть этих объединений возникает благодаря генетической информации, а часть — в процессе индивидуального развития на основе некоторых фундаментальных правил, или принципов, которые изначально заложены в генетической программе. Эти же правила, или принципы, позволяют интегрировать деятельность всех отдельных нейронных объединений ради выполнения наиболее важных задач организма, обеспечивающих ему выживание в реальных условиях существования.

В прежние годы основоположники общей физиологии ЦНС — Ч. Шеррингтон, И. П. Павлов, А. А. Ухтомский, П. К. Анохин и многие другие — вместо терминов «интеграция», «интегративная деятельность ЦНС» чаще употребляли термин «координационная деятельность ЦНС». В материале, представленном ниже, рассмотрены основные принципы, лежащие в основе координационной деятельности ЦНС, благодаря которым наш мозг работает как единое целое, понимая под термином «координация» — согласованную деятельность отдельных нейронов и отдельных нейронных объединений, направленную на получение полезного приспособительного результата.

Координационная деятельность ЦНС строится на основе учета физиологических свойств и процессов, характерных для отдельных нейронов и их компонентов, а также на основе учета свойств нейронных объединений, которые были рассмотрены в предыдущем разделе, а также на основе ряда принципов, среди которых:

1) принцип иррадиации (дивергенции) возбуждения;
2) принцип конвергенции возбуждения, или принцип общего конечного пути (воронка Шеррингтона);
3) принцип реципрокности (сопряжения) возбуждения и торможения;
4) принцип доминанты;
5) принцип субординации;
6) принцип обратной связи (принцип обратной афферентации).

Рассмотрим их более подробно.

1. **Принцип иррадиации (дивергенции) возбуждения в ЦНС.** Иррадиация возбуждения (от лат. irradiare — озарять, освещать) — это распространение процесса возбуждения из одного участка ЦНС в другой. Согласно этому принципу, открытому Ф. Гольцем и Ч. Шеррингтоном, каждый нейрон за счет многочисленных ветвлений (дивергенции), заканчивающихся синапсами, и за счет наличия большого числа вставочных нейронов связан со многими другими нейронами (рис. 6.6). Поэтому нервные импульсы от одного нейрона могут быть направлены к тысяче других нейронов.

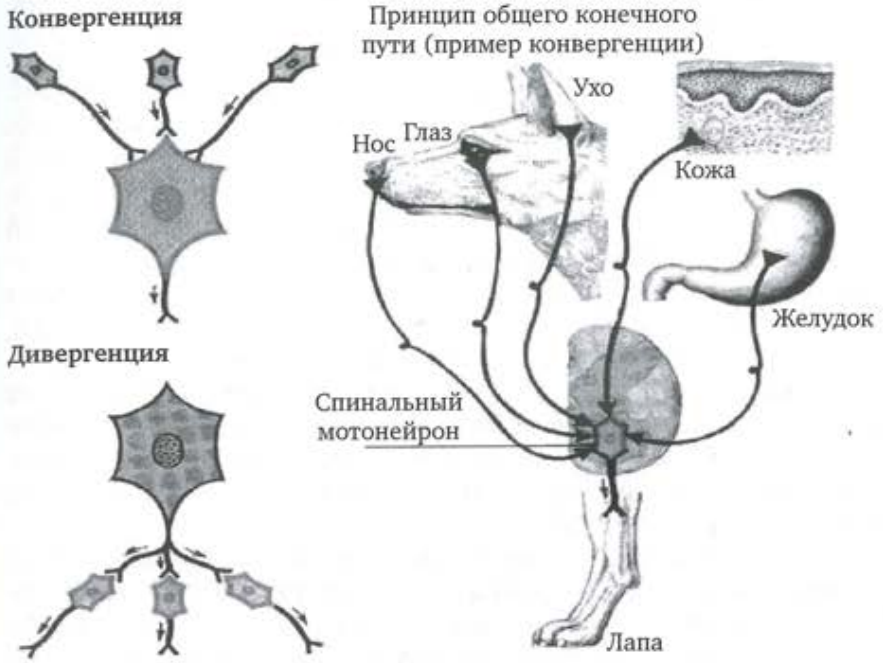


Рис. 6.6. **Принципы дивергенции и конвергенции (общего конечного пути)**

Считается, что основой для иррадиации является определенная морфологическая и функциональная структура различных отделов мозга, в связи с чем возбуждение распространяется по определенным путям (часть из них функционирует в соответствии с генетической программой, часть — в результате обучения в процессе онтогенеза) и в определенной временной последовательности. Процесс иррадиации возбуждения регулируется различными механизмами. Он может быть усилен, например, за счет активации ретикулярной формации ствола мозга или за счет желатинозной субстанции Роландо спинного мозга. С другой стороны, процесс иррадиации ограничивается, что осуществляется с участием многочисленных тормозных нейронов. Например, в спинном мозге ограничение иррадиации

осуществляется благодаря механизму возвратного торможения с помощью тормозных вставочных нейронов (клеток Реншоу).

Важную роль в регуляции распространения потоков импульсов по коре больших полушарий играет наличие в коре доминантного очага возбуждения, который обладает способностью «притягивать» к себе потоки импульсов из различных областей новой коры. Это имеет важное значение для формирования дуги условного рефлекса. Иррадиация возбуждения играет исключительно важную роль, т. к. позволяет обмениваться многочисленными потоками информации различным структурам мозга.

И. П. Павлов первым обратил внимание на то, что явление иррадиации лежит в основе генерализации условного рефлекса и играет важную роль в формировании временной связи, т. е. условного рефлекса. Именно за счет иррадиации происходит обмен информацией между первой и второй сигнальными системами (элективная иррадиация), что существенно увеличивает возможности высшей нервной деятельности человека. Благодаря иррадиации возбуждения осуществляется интеграция деятельности правого и левого полушария — вот почему нарушение этих связей, в частности при перерезке мозолистого тела (коллозотомии) приводит к выраженным нарушениям интегративной деятельности мозга, что внешнее проявляется в грубых нарушениях поведенческой деятельности человека. Вместе с тем иррадиация возбуждения может стать патологической в связи с возникновением сильного очага возбуждения и с изменением свойств нервной ткани, усиливающим распространение возбуждения по ней, как это бывает, например, при эпилепсии.

2. **Принцип конвергенции возбуждения, или принцип общего конечного пути, (воронка Ч. Шеррингтона).** Конвергенция нервных импульсов (от лат. convergo, convergere — сближать, сходиться) означает схождение к одному нейрону двух или нескольких различных возбуждений одновременно (рис. 6.6). Это явление было открыто Ч. Шеррингтоном. Он показал, что одно и то же движение, например рефлекторное сгибание конечности в коленном суставе, можно вызвать путем раздражения различных рефлексогенных зон. В связи с этим им было введено понятие «общего конечного пути» или «принципа воронки», согласно которому, потоки импульсов от различных нейронов могут сходиться на одном и том же нейроне (в данном случае — на альфа-мотонейронах спинного мозга).

В частности, Ч. Шеррингтон обнаружил схождение к одним и тем же промежуточным или эфферентным нейронам различных афферентов от разных участков общего рецептивного поля (в спинном и продолговатом мозге) или даже от разных рецептивных полей (в высших отделах головного мозга). Он показал, что на альфа-мотонейронах спинного мозга, кроме первичных афферентных

волокон, конвергируют волокна различных нисходящих трактов от супраспинальных и собственно спинальных центров, а также от возбуждающих и тормозных вставочных нейронов. Поэтому альфа-мотонейроны спинного мозга выполняют функцию общего конечного пути для многочисленных нервных образований, включая нейроны головного мозга, имеющие отношение к регуляции двигательной функции.

Конвергенция возбуждения, как и дивергенция возбуждения, — широко распространенное явление в ЦНС. Основной для конвергенции (как и для иррадиации) является определенная морфологическая и функциональная структура различных отделов мозга. Очевидно, что часть конвергентных путей является врожденными, а другая часть (главным образом в коре большого мозга) — приобретается в результате обучения в процессе онтогенеза. Формирование новых конвергентных отношений для нейронов коры большого мозга в процессе онтогенеза во многом связано с формированием в коре доминантных очагов возбуждения, которые способны «притягивать» к себе возбуждение от других нейронов.

Различают полиэфферентную, мультисенсорную, сенсорно-биологическую, эфферентно-афферентную и другие виды конвергенции.

При **полиэфферентной конвергенции** на одном и том же нейроне сходятся различные эфферентные возбуждения. Например, к альфа-мотонейрону спинного мозга одновременно подходят сигналы от красных ядер среднего мозга, от вестибулярных ядер продолговатого мозга и моста, от ретикулярной формации ствола мозга, а также от пирамидных клеток Беца двигательной зоны коры большого мозга.

При **мультисенсорной конвергенции** на одном и том же нейроне могут сходиться разные сенсорные потоки. В этом случае нейрон становится полисенсорным (мультисенсорным), т. е. возбуждается при раздражении различных сенсорных рецепторов.

При **сенсорно-биологической конвергенции** на одном и том же нейроне сходятся потоки, вызванные сенсорными раздражителями с разной биологической значимостью, например звук и голод. Такой тип конвергенции по сути является основой обучения, выработки условного рефлекса и афферентного синтеза функциональных систем.

При **эфферентно-афферентной конвергенции** происходит схождение нескольких эфферентных и афферентных возбуждений одновременно. Эфферентное возбуждение отходит от нейрона, затем через несколько вставочных нейронов возвращается к нейрону и взаимодействует с афферентным возбуждением, приходящим к нейрону в этот момент. По мнению К. В. Судакова, такой вид конвергенции является одним из механизмов функционирования

акцептора результата действия, когда афферентное возбуждение сличается с эфферентным.

Таким образом, даже этот небольшой экскурс к данным о характере конвергенции в ЦНС свидетельствует о важной физиологической роли механизма конвергенции в деятельности мозга.

3. **Принцип реципрокности (сопряжения) возбуждения и торможения.** Этот принцип был сформулирован Ч. Шеррингтоном при изучении взаимоотношений между процессами возбуждения и торможения в спинном мозге, благодаря которым осуществляется координация деятельности мышц-антагонистов (подобные явления рассматривались Н. Е. Введенским для двигательной коры). Согласно Ч. Шеррингтону, в ЦНС существует врожденный механизм, обеспечивающий согласованную деятельность мышц, выполняющих разную функцию в отношении одного и того же сустава. Этот механизм на уровне спинного мозга реализуется с участием реципрокного торможения, благодаря которому возникают безусловные двигательные реципрокные рефлексы.

Реципрокное торможение, как установлено в 1950—1960-е гг., осуществляется по механизму постсинаптического торможения. Оно возникает с участием специальных вставочных тормозных нейронов. Так, если правая конечность совершает сгибание в коленном суставе, то в этом случае одновременно с возбуждением альфа-мотонейронов мышц-сгибателей правой конечности возникает торможение альфа-мотонейронов мышц-разгибателей этой же конечности, что в конечном итоге и позволяет совершить сгибание в коленном суставе. Это торможение осуществляется с участием тормозного нейрона.

Более того, на контралатеральной стороне, т. е. на левой конечности возникают противоположные процессы — возбуждение мышцы-разгибателя и торможение мышцы-сгибателя, т. е. реализуется перекрестный разгибательный рефлекс, благодаря которому происходит разгибание в коленном суставе левой конечности и это способствует сохранению исходной позы. Такие взаимотормозящие влияния рефлексов, основанные на реципрокном торможении, обусловливают состояние одновременной отрицательной индукции. А последовательные смены возбуждения и торможения — состояние последовательной положительной (возбуждение вслед за торможением) и последовательной отрицательной (торможение вслед за возбуждением) индукции (И. М. Сеченов, Ч. Шеррингтон). Эта смена возбуждения и торможения в нервных центрах лежит в основе феномена «отдачи» (Ч. Шеррингтон) и ритмических цепных рефлексов, обеспечивающих акты шагания, чесания и др.

Открытие принципа реципрокности возбуждения и торможения позволило понять реализацию принципа общего конечного пути

или «воронки Шеррингтона». В частности, стало понятно, что именно благодаря наличию реципрокных отношений, рефлексы, имеющие общий конечный путь, в одних случаях могут усиливать друг друга (алиированные, или союзные рефлексы), а в других — наоборот, ослаблять (антагонистические или конкурентные рефлексы).

4. **Принцип доминанты, или принцип господствующего очага возбуждения**. Доминанта (от лат. dominans, dominantis — господствующий) — это временно господствующая рефлекторная деятельность. Принцип доминанты означает, что текущая деятельность мозга определяется наличием господствующего (доминантного) очага возбуждения, или господствующего нейронного объединения, который в данный момент времени подавляет и подчиняет себе деятельность остальных нейронных образований. Таким образом, благодаря формированию доминантного очага (доминантного нейронного объединения) деятельность мозга организуется таким образом, чтобы удовлетворить текущую потребность организма, наличие которой и сформировало доминантный очаг возбуждения.

Принцип доминанты был сформулировал А. А. Ухтомским в 1923 г. на основе экспериментальных исследований. Изучая ответы скелетной мышцы наркотизированной кошки на электрическое раздражение нейронов коры большого мозга, он обнаружил, что при акте дефекации (опорожнение прямой кишки от каловых масс) мышца прекращала сокращаться, несмотря на продолжающуюся электростимуляцию нейронов коры. Однако по окончании акта дефекации сокращения мышцы возобновились. А. А. Ухтомский пришел к заключению, что в момент дефекации возбудимость нейронов двигательной зоны коры больших полушарий, подвергавшихся электростимуляции, снизилась, и это обусловлено появлением нового очага возбуждения, который и был назван доминантным. Это открытие позволило А. А. Ухтомскому полагать, что среди рефлекторных актов, в том числе безусловных, которые могут быть реализованы в данный момент времени, имеются рефлексы, реализация которых представляет наибольший «интерес» для организма, т. е. их реализация является наиболее важной, наиболее значимой в данный момент времени. Поэтому именно эти рефлексы и реализуются, а другие — менее важные — тормозятся. А. А. Ухтомский назвал центры, участвующие в реализации таких важных и необходимых рефлексов, доминантными, или доминантным очагом возбуждения.

Детальное изучение свойств доминантного очага показало, что для совокупности нейронов, входящих в его состав, характерна повышенная возбудимость, повышенная стойкость возбуждения (инертность), заключающаяся в том, что у таких нейронов сложно

вызвать торможение, повышенная способность к суммации возбуждения, высокая способность «притягивать» возбуждение от других нервных центров (и тем самым повышать свою активность). С другой стороны, этот очаг вызывает снижение возбудимости в других областях мозга по механизму реципрокного (индукционного) торможения. Отчего же именно данный очаг возбуждения становится в данный момент времени доминантным? Это, полагал, А. А. Ухтомский, определяется состоянием организма, в том числе гормональным фоном. У голодного животного доминантными рефлексами становятся пищевые рефлексы.

Развитием представления о доминанте является теория П. К. Анохина о функциональной системе. Согласно П. К. Анохину (тема 1), в каждой функциональной системе имеется блок принятия решения. В нем на основе информации о текущих потребностях организма и о путях реализации этих потребностей в прошлом опыте индивида (память) принимается решение о том, что делать в данный конкретный момент времени. Затем происходит реализация принятого решения с участием других блоков функциональной системы. Таким образом, принцип доминанты определяет формирование главенствующего (активирующего) возбужденного нервного центра в тесном соответствии с ведущими мотивами, потребностями организма в конкретный момент времени.

Современные исследователи продолжают изучение конкретных процессов, лежащих в основе становления и формирования доминантных очагов в ЦНС, а также механизмов, с помощью которых совершается организующая, интегрирующая функция доминантного очага. Авторы склоняются к мысли, что учение А. А. Ухтомского является краеугольным камнем физиологии мозга, значение которого будет оценено в будущем. В этом аспекте представляют большой интерес результаты экспериментальных исследований В. С. Русинова, в которых была показана возможность искусственного создания в коре большого мозга доминантного очага путем аппликации к участкам коры ионов K^+, вызывающих деполяризацию нейронов, или за счет приложения к нейронам коры постоянного электрического тока. Такой очаг «притягивал» к себе сенсорные потоки, которые в обычных условиях направлялись в другие области коры большого мозга. Тем самым была подтверждена и теория конвергентного замыкания П. К. Анохина.

Доминанта как один из основных принципов координационной деятельности ЦНС имеет важное значение в жизни человека. Например, именно благодаря доминанте возможно формирование внимания и выполнение умственной или физической трудовой деятельности (в данном случае — это трудовая доминанта). В период поиска пищи и ее поедания реализуется пищевая доминанта. У человека выделяют пищевую, оборонительную, половую, игровую, трудовую и другие виды доминант.

5. **Принцип субординации, или соподчинения.** Согласно этому принципу, деятельность нижележащих отделов мозга контролируется и управляется вышележащими отделами ЦНС. Таким образом, принцип постулирует наличие в ЦНС строгих иерархических взаимоотношений между «нижними» и «верхними» (в эволюционном аспекте) отделами мозга. Например, в двигательных системах мозга и в вегетативной нервной системе имеются нейронные объединения (нервные центры), расположенные в спинном мозге или в стволе мозга, которые подчиняются деятельности нейронных объединений (нервных центров), находящихся в гипоталамусе, таламусе, мозжечке, базальных ядрах и коре больших полушарий. Чем выше на филогенетической лестнице находится организм, тем более отчетливо проявляется действие этого принципа организации работы мозга.

6. **Принцип обратной связи (обратной афферентации) и копий эфферентаций.** Согласно этому принципу, в основу которого положены идеи И. М. Сеченова, Ч. Шеррингтона, П. К. Анохина, Н. А. Бернштейна и других исследователей, для точной координации деятельности различных нейронных объединений (нервных центров, рефлекторных дуг) необходима оптимальная по объему информация о результатах действия. Она поступает в мозг по сенсорным каналам. Отсутствие такой информации приводит к дезинтеграции деятельности мозга. Особенно наглядна роль обратной афферентации при реализации двигательной активности — нарушение проприоцептивной чувствительности, как правило, препятствует выполнению точных движений, а также нарушает возможность формирования и сохранения адекватной для данного движения позы.

В теории функциональных систем П. К. Анохина принцип обратной афферентации реализуется в таком понятии как акцептор результата действия. Именно в этом блоке функциональной системы на основании информации, поступающей от сенсорных рецепторов, происходит сличение модели будущего результата действия с реальными результатами, на основании чего принимаются дополнительные решения, направленные на приближение реального результата действия к запланированному. Одновременно П. К. Анохин обосновал идею о важности и необходимости для процессов управления наличия копий эфферентаций, т. е. команд, которые посылаются к исполнительным органам. Такая ситуация имеет место в двигательных системах мозга, где каждый нижерасположенный отдел, посылая сигнал управления к работающей мышце, одновременно представляет информацию (копию эфферентации) об этом вышележащему отделу двигательной системы.

6.5. Кодирование информации в нервной системе

В последние годы в физиологии ЦНС все больше внимания уделяется анализу кодирования информации, в том числе и той, которая используется по каналам обратной связи. В целом, вся информация или значительная ее часть, передаваемая в ЦНС от одного отдела к другому, заключена в пространственном и временном распределении импульсных потоков, при этом используются различные нейронные коды.

Выделяют, согласно Г. А. Кураеву и соавт. (1998), три основные группы кодов: неимпульсные сигналы, импульсные сигналы одиночных нейронов и импульсные сигналы нейронных ансамблей.

Неимпульсные сигналы представлены такими внутриклеточными процессами, как амплитудные характеристики рецепторных и синаптических потенциалов, амплитудные и пространственные характеристики изменений синаптической проводимости, пространственное и временное распределение характеристик мембранного потенциала и градуальные потенциалы в аксонных терминалях, а также внеклеточными процессами, например, освобождение медиаторов, нейросекреция, электротонические взаимодействия.

Импульсные сигналы одиночных нейронов представлены пространственными и временными кодами. Пространственные коды, или «меченые линии», — это представление информации номером канала. Временные коды — это различные виды частотных или интервальных кодов (взвешенное среднее значение частоты, мгновенное значение частоты, частота разряда, форма интервальных гистограмм и т. д.). Выделяют также микроструктурное кодирование (временный узор импульсов), латентный код (момент появления или фазовые изменения разряда), числовой код (количество импульсов в пачке), код длинной пачки (длительность импульсации), наличие отдельного импульса (или его отсутствие), изменение скорости распространения возбуждения в аксоне и пространственную последовательность явлений в аксоне.

Импульсные сигналы нейронных ансамблей — это кодирование информации путем изменения характера электрической активности всего данного ансамбля нейронов. Для этого вида кодирования характерно представление информации пространственным множеством элементов (за счет топографического распределения активированных волокон), различными пространственными отношениями между отдельными каналами (распределение в них латентных периодов реакций и фазовых отношений, вероятность разряда в ответ на стимуляцию) и сложной формой многоклеточной активности (форма ВП и медленные изменения ЭЭГ мозга).

Более детально вопрос о кодировании информации в ЦНС рассматривается в нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем».

6.6. Возрастные особенности процессов в ЦНС

Торможение в ЦНС. В процессе онтогенеза за счет развития тормозных нейронов формируются тормозные механизмы ЦНС. Первоначально формируется постсинаптическое (гиперполяризационное) торможение, позднее — пресинаптическое торможение, возвратное, коллатеральное и другие виды торможения. Благодаря формированию тормозных механизмов существенно повышается способность к концентрации возбуждения, ограничивается иррадиация возбуждения в ЦНС, свойственная новорожденным, появляются индукционные отношения. Безусловные рефлексы с появлением тормозных механизмов становятся более точными, локализованными.

Координационные механизмы в онтогенезе. Доминантный очаг у ребенка возникает быстрее и легче, чем у взрослых, но для него характерна низкая устойчивость к внешним раздражителям. С этим в значительной степени связана неустойчивость внимания у детей: новые раздражители легко вызывают новую доминанту. В возрасте с 3 до 5 лет возрастает сила нервных процессов, и начинают развиваться четкие индукционные отношения между процессами торможения и возбуждения, с 5 до 7 лет существенно повышается подвижность нервных процессов. Координационные механизмы в ЦНС достигают своего совершенства только к 18—20 годам.

Рефлекторная деятельность в онтогенезе. Первые двигательные безусловные рефлексы наблюдаются внутриутробно на 7,5-й неделе. Первоначально они имеют локальный характер. Например, раздражение ладони вызывает сгибание пальцев руки (10,5-й неделя). Позднее (за счет формирования в ЦНС способности к иррадиации возбуждения) они приобретают генерализованный характер, что сохраняется и после рождения. Например, у плодов на 12—16-й неделях раздражение кожи вызывает беспорядочную двигательную активность с участием большей части мышц. К концу внутриутробного развития часть безусловных рефлексов приобретает специализированный, негенерализованный характер (например, сосательный рефлекс).

В целом для внутриутробного развития характерно три стадии реализации рефлекторной деятельности: стадия локального рефлекса, стадия генерализации и стадия специализации.

К моменту рождения организм имеет достаточно большой арсенал безусловных рефлексов, включая сухожильные, проприоцеп-

тивные, вестибулярные, лабиринтные, позно-тонические. Их делят на три категории:

- стойкие, пожизненные автоматизмы (например, роговичный, коньюктивальный, глотательный, сухожильные рефлексы);
- транзиторные рудиментарные рефлексы (например, сосательный, поисковый, хоботковый, ладонно-ротовой, хватательный рефлекс, рефлексы Моро, Бабинского, Таланта, Переса, Кернига, рефлекс опоры, лабиринтный рефлекс, асимметричный и симметричный шейные тонические рефлексы);
- автоматизмы или рефлексы, которые появляются после рождения и не всегда выявляются (например, простые шейные и туловищные установочные рефлексы, туловищный выпрямительный рефлекс, верхний и нижний рефлексы Ландау).

Время исчезновения рудиментарных рефлексов или формирования новых рефлексов является важным моментом в оценке нервно-психического развития ребенка на ранних этапах его развития. Так, известно, что при нормальном развитии ребенка рефлекс опоры и рефлекс автоматической ходьбы исчезает к 1—2 месяцам, хватательный рефлекс Робинсона — на 2—4-м месяцах, рефлекс Моро — на 4-м месяце, рефлекс Бабинского — к 2 годам; в то же время к 1-му месяцу появляется туловищный выпрямительный рефлекс, к 4-му месяцу — верхний рефлекс Ландау, к 6—7-му месяцам — цепные шейные и туловищные рефлексы. Способность к выработке условных рефлексов у ребенка появляется после рождения. Благодаря этому значительно расширяются возможности организма к адаптации в окружающем мире и становлению ребенка как личности.

Функциональные системы в онтогенезе. В процессе развития, согласно П. К. Анохину, происходит последовательное образование функциональных систем, обеспечивающих необходимые на данном этапе онтогенеза полезные для организма приспособительные результаты. На ранних стадиях внутриутробного развития нервный контроль функций осуществляется главным образом спинным мозгом, в последующем контроль переходит к продолговатому мозгу (7—10 недель), среднему мозгу (13—14 недель). Кортиколизация контроля происходит на постнатальном этапе развития. Развитие ЦНС во внутриутробном периоде регулируется, главным образом, генетическими и гормональными (гормоны щитовидной железы, стероидные гормоны) факторами. В постнатальном периоде ведущую роль в развитии играют потоки афферентной импульсации с различных рецепторов, которые создаются в процессе воспитания и обучения ребенка.

Тема 7
ОБЩАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СПИННОГО МОЗГА, СТВОЛА И ПРОМЕЖУТОЧНОГО МОЗГА

При изложении материала данной главы, основу которой составляют анатомические сведения о структуре мозга, возникает большая потребность в наглядном представлении структур, но из-за ограниченности объема учебника мы представляем лишь те структуры, изложение материала о которых без иллюстраций затруднительно. Облегчают ситуацию поисковые системы Интернета, т. к. при введении термина на русском и/или английском языках, и указанием сайта «картинки» он представляет большой набор иллюстраций, которые, как правило, позволяют получить представление о морфологии соответствующей структуры.

7.1. Спинной мозг

Центральная нервная система (центральная часть) состоит из филогенетически более старого — спинного мозга, расположенного в позвоночном канале, и более нового — головного мозга, лежащего в полости черепа. Спинной мозг (medulla spinalis) имеет относительно простой принцип строения и выраженную сегментарную организацию. Он обеспечивает связи головного мозга с периферией и осуществляет сегментарную рефлекторную деятельность. Залегает спинной мозг в позвоночном канале от верхнего края I шейного позвонка до I—II поясничного позвонка. Внизу спинной мозг переходит в мозговой конус, продолжающийся в концевую нить, которая проникает в крестцовый канал и срастается с твердой мозговой оболочкой.

Спинной мозг делят на пять частей: шейную (8 сегментов, segmenta cervicalia, C_1—C_8), грудную (12 сегментов, s. thoracica, Th_1—Th_{12}), поясничную (5 сегментов, s. lumbalia, L_1—L_5), крестцовую (5 сегментов, s. Sacralia, S_1—S_5) и копчиковую (1—3 сегмента, s. Coccigeum, Co_1, иногда Co_2 и Co_3). Всего — 31—33 сегмента. Длина спинного мозга у взрослого колеблется от 40 до 45 см, ширина — от 1 до 1,5 см, а масса равна в среднем 35 г. Толщина (поперечный размер) спинного мозга несколько увеличивается снизу

вверх. Наибольший размер в поперечнике отмечается в двух веретенообразных утолщениях: 1) шейное утолщение, которое является местом выхода нервов, идущих к мышцам верхних конечностей, т. е. от 3—4-го шейного позвонка до 2-го грудного, и 2) поясничнокрестцовое утолщение — место выхода нервов, идущих к мышцам нижних конечностей, т. е. от 9—10-го грудного позвонка до 1-го поясничного.

Серое вещество спинного мозга. На поперечном разрезе спинного мозга четко выделяются зоны серого и белого вещества (рис. 7.1). Серое вещество представляет собой скопления нейронов с их отростками, не имеющими миелиновой оболочки. Здесь также есть отростки тех нервных клеток, которые располагаются в других участках спинного и головного мозга, а также нейроглия и кровеносные сосуды.

Серое вещество расположено в центре спинного мозга и по своей форме напоминает бабочку с расправленными крыльями или букву Н. В сером веществе различают две боковые части, расположенные в обеих половинах спинного мозга, и поперечную часть, соединяющую их в виде узкого мостика. Эта часть называется центральным промежуточным (серым) веществом, или центральной интермедиальной субстанцией. Промежуточное серое вещество продолжается в боковые части, занимая их середину (латеральное промежуточное серое вещество).

В срединных отделах центрального промежуточного вещества проходит центральный спинномозговой канал, который вверху переходит в полость 4-го желудочка, а внизу он расширен (концевой желудочек). Ткань, окружающая центральный канал спинного мозга, состоящая из нейроглии и небольшого числа нейронов с их отростками, называется центральным студенистым веществом.

Каждая из боковых частей серого вещества образует три выступа: передний, задний и боковой. Выступы на протяжении всего спинного мозга образуют серые столбы. Каждый из них на поперечном разрезе спинного мозга получает название рога (соответственно передний, задний и боковой).

В заднем роге различают верхушку, головку, шейку и основание. Верхушку заднего рога окаймляет участок, богатый нейроглией и нейронами (студенистое вещество, или желатинозная субстанция). Задние рога выполняют главным образом сенсорные функции и содержат нейроны, передающие сигналы в вышележащие центры, а также в симметричные структуры противоположной стороны и к передним рогам спинного мозга.

Передние рога, за счет наличия в них мотонейронов и вставочных нейронов, выполняют двигательную функцию — все нисходящие пути ЦНС, вызывающие двигательные реакции, заканчиваются

именно на нейронах передних рогов. В связи с этим Ч. Шеррингтон назвал мотонейроны спинного мозга «общим конечным путем».

Боковые рога, за счет наличия в них нейронов симпатической (грудные и поясничные сегменты) и парасимпатической (крестцовый отдел) нервной системы, причастны к регуляции вегетативных функций организма.

Нейроны в сером веществе образуют скопления, или ядра (центры) спинного мозга, имеющие постоянную топографию. В переднем столбе имеется 9 двигательных ядер (их нейроны посылают свои аксоны в составе передних корешков спинного мозга), в заднем столбе — 3 чувствительных ядра (в их состав входят главным образом интернейроны, т. е. элементы чувствительных и ассоциативных систем), а в боковом отделе — 4 ядра, два из которых содержат нейроны вегетативной нервной системы.

Передний столб содержит такие двигательные ядра, как переднелатеральное (C_4—C_8 и L_2—S_1, предназначенное для иннервации мышц конечностей), заднелатеральное (C_5—C_8 и L_3—S_2, иннервация мышц конечностей), зазаднелатеральное (C_8—Th_1 и S_1—Co_3), переднемедиальное (C_2—L_4 и S_2—Co_1), заднемедиальное (C_1 и Th_1—S_2, иннервация мышц туловища) и центральное (Th_1—L_3; иногда S_1—S_5), а также ядро добавочного нерва (C_1—C_6), ядро диафрагмального нерва (C_4—C_7) и поясничное дорсальное ядро (L_3—S_1).

Задний столб содержит такие чувствительные ядра, как студенистое вещество (желатинозная субстанция), собственное ядро заднего рога (оно занимает почти всю площадь заднего столба; C_1—Co_1) и вторичное висцеральное вещество.

Боковой столб содержит такие ядра как грудной столб, или грудное ядро, или ядро Штиллинга — Кларка (Th_1—L_2, оно принадлежит заднему спинно-мозжечковому пути или пути Флексига), центральное промежуточное, или серое, вещество (Th_1—L_3), латеральное промежуточное, или серое, вещество (Th_1—L_3, оно является совокупностью нейронов симпатической нервной системы) и крестцовые парасимпатические ядра (S_2—S_4), в которых содержатся нейроны парасимпатической нервной системы.

Кроме того, в нижних шейных и верхних грудных сегментах спинного мозга между боковым и задним столбами серое вещество в виде отростков проникает в белое вещество, образуя сетевидную структуру, т. е. ретикулярную формацию спинного мозга.

Функциональные поля серого вещества спинного мозга. Помимо приведенной выше классификации ядер спинного мозга, существует деление всех нейронов серого вещества спинного мозга на функциональные поля, число которых достигает 10. Нумерация данных полей идет от задних рогов к передним. В первых четырех полях расположены сенсорные нейроны, на которых замыкается нервная импульсация от экстерорецепторов туловища и конеч-

ностей. На сенсорных нейронах 5 и 6 полей замыкается нервная импульсация от проприорецепторов мышц туловища и конечностей. В самом большом по площади 7-м функциональном поле расположены вставочные нейроны вегетативной нервной системы. К нейронам 8-го функционального поля поступает эфферентная информация от нейронов различных отделов головного мозга (ретикулярная формация спинного мозга). В 9-м функциональном поле расположены альфа- и гамма-мотонейроны, возбуждение которых приводит к сокращению мышц (альфа-мотонейроны) и изменению чувствительности мышечных веретен, или мышечных рецепторов, к растяжению (гамма-мотонейроны). В 10-м поле расположены комиссуральные, или ассоциативные нейроны, обеспечивающие связь между нейронами правой и левой половин спинного мозга.

Морфофункциональная характеристика нейронов спинного мозга. Спинной мозг содержит около 13 млн нейронов, из них на долю мотонейронов приходится всего 3 %, а остальные 97 % составляют вставочные нейроны.

Вставочные нейроны, или интернейроны, спинного мозга содержатся во всех рогах, т. е. во всех функциональных полях спинного мозга. Обладая фоновой активностью, они способны при искусственной электростимуляции генерировать за 1 с до 1000 потенциалов действия (ПД). Вставочные нейроны обладают многочисленными сильно ветвящимися отростками различной длины, т. е. дендритами и аксонами, которые богаты синапсами (до 500 синапсов на одном нейроне). Отростки вставочных нейронов формируют многочисленные связи между нейронами в пределах одного сегмента по горизонтали, а также между нейронами двух-трех сегментов спинного мозга по вертикали. Они же формируют связи нейронов спинного мозга с головным мозгом. Вследствие такой связи между нейронами при осуществлении единичного рефлекторного акта нейронами спинного мозга в ответную реакцию могут вовлекаться различные структуры мозга. Часть вставочных нейронов спинного мозга является тормозными (например, клетки Реншоу).

Таким образом, функция интернейронов заключается в организации связей между структурами спинного мозга и обеспечении влияния восходящих и нисходящих путей на клетки отдельных сегментов спинного мозга. Важной функцией интернейронов является торможение активности нейронов, что обеспечивает сохранение направленности пути возбуждения.

Нейроны вегетативной нервной системы (ВНС), в том числе симпатического ее отдела, расположенные в боковых рогах серого вещества спинного мозга, в частности, в латеральном промежуточном веществе (Th_1—L_3) и парасимпатического отдела (крестцовые парасимпатические ядра, S_2—S_4), представляют собой эфферентные нейроны, аксоны которых достигают (первоначально — в составе

передних корешков спинного мозга) экстрамуральных (превертебральных или паравертебральных) и интрамуральных вегетативных ганглиев. В ганглиях происходит передача возбуждения на вторые эфферентные нейроны ВНС, аксоны которых составляют постганглионарные вегетативные волокна. Именно по этим волокнам и передаются эффекторные воздействия на соответствующие структуры управляемого органа. Спинальные вегетативные нейроны обладают спонтанной электрической активностью, генерируя за 1 с до 3—5 потенциалов действия (ПД). Их активность изменяется под влиянием афферентной импульсации (висцеральной, проприоцептивной, тактильной и температурной), приходящей в спинной мозг, т. е. эти нейроны участвуют в реализации безусловных вегетативных рефлексов. Кроме того, активность спинальных вегетативных нейронов контролируется высшими вегетативными центрами, т. е. с участием ствола мозга, гипоталамуса, мозжечка, базальных ядер и коры больших полушарий, включая архипалеокортекс и неокортекс.

Мотонейроны спинного мозга в функциональном отношении делят на альфа-мотонейроны и гамма-мотонейроны.

Альфа-мотонейроны обладают большим количеством дендритов и одним типичным аксоном. Аксон альфа-мотонейрона иннервирует группу скелетно-мышечных волокон. Они вместе, т. е. нейрон и иннервируемые им мышечные волокна, называются двигательной единицей. Число мышечных волокон, входящих в двигательную единицу, различно и зависит от функции, которую выполняет мышца в целом. Так, в мышцах, обеспечивающих наиболее точные и быстрые движения, двигательная единица состоит из нескольких мышечных волокон, в то время как в мышцах, участвующих в поддержании позы, двигательные единицы включают несколько сотен и даже тысяч мышечных волокон.

Все мотонейроны, иннервирующие одну мышцу, образуют мотонейронный пул. Возбудимость мотонейронов одного пула различна, поэтому при разной интенсивности раздражения в сокращение вовлекается разное количество волокон одной мышцы. При оптимальной силе раздражения сокращаются все волокна данной мышцы, в этом случае развивается максимальное сокращение мышцы. Альфа-мотонейроны спинного мозга не обладают фоновой активностью. Они возбуждаются под влиянием сенсорных импульсов, приходящих от проприоцептивных и тактильных рецепторов конечностей и тела, а также под влиянием нейронов двигательных систем ствола мозга, мозжечка, базальных ядер и неокортекса.

В целом с участием альфа-мотонейронов спинного мозга возникают все виды двигательной активности, в основе которых лежит реализация двигательных безусловных рефлексов (миотатических, сгибательных, шагательных, статических, стато-кинетических),

а также многочисленных условных (инструментальных) рефлексов. Более детально вопрос о двигательных системах спинного мозга рассматривается в нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

Гамма-мотонейроны расположены в 9-ом функциональном поле рядом с альфа-мотонейронами. Аксоны гамма-мотонейронов направляются к интрафузальным волокнам мышечных веретен. Мышечные веретена — это рецепторы, оценивающие степень и скорость растяжения скелетной мышцы. При возбуждении гамма-мотонейронов чувствительность этих рецепторов возрастает, что улучшает процесс управления мышцей.

Спинной мозг содержит нейроглию. Ее клетки на значительном протяжении покрывают поверхность нейронов, причем отростки глиальной клетки направлены и к телам нейронов, и к капиллярам, обеспечивая вместе с другими механизмами гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), о котором подробнее сообщается в теме 9.

Корешки спинного мозга и их функциональная роль. От каждого сегмента спинного мозга отходят две пары корешков — вентральные, или передние, и дорсальные, или задние, которые, соединяясь, образуют периферические спинномозговые нервы. Передние корешки образованы аксонами двигательных и вегетативных нейронов. Они выходят из переднелатеральной борозды спинного мозга. Задние корешки образованы аксонами афферентных нейронов, тела которых расположены в спинномозговых ганглиях, или узлах. Таким образом, задние корешки спинного мозга являются чувствительными, т. е. они содержат афферентные, или центростремительные, нервные волокна.

Передний и задний корешки одного уровня и одной стороны кнаружи от спинномозгового узла соединяются, образуя спинномозговой нерв, который вследствие этого является смешанным. Каждая пара спинномозговых нервов (правый и левый) соответствует определенному участку — сегменту спинного мозга. Следовательно, в спинном мозге насчитывается столько сегментов, сколько пар спинномозговых нервов.

В экспериментах на животных при перерезке спинальных корешков, при их электрической стимуляции, а также при регистрации их электрической активности было показано, что задние корешки, действительно, являются афферентными, а передние — эфферентными (двигательными либо секреторными). Это положение отражает закон распределения корешков Белла — Мажанди. Так, перерезка двигательных корешков вызывает паралич, т. е. неспособность мышц к совершению любых видов движений (произвольных и непроизвольных), а также предотвращает управление деятельностью внутренних органов (например, сердца, желудка) со стороны ВНС.

Перерезка задних корешков приводит не только к потере чувствительности, но и к нарушениям движений, т. е. к атаксии, при которой движения становятся нескоординированными.

Забегая вперед, отметим, что спинномозговая атаксия возникает у человека и при поражениях восходящих путей спинного мозга. Такие расстройства координации движений наступают вследствие неправильного распределения мышечного тонуса в результате потери обратной связи от проприорецепторов мышц и экстерорецепторов кожи во время осуществления двигательного акта.

Морфологических границ между сегментами спинного мозга не существует, поэтому деление на сегменты является функциональным и определяется зоной распределения в нем волокон заднего корешка и зоной клеток, которые образуют выход передних корешков. Каждый сегмент через свои корешки иннервирует три метамера тела и получает информацию также от трех метамеров тела. В итоге перекрытия каждый метамер тела иннервируется тремя сегментами спинного мозга и передает сигналы в три сегмента спинного мозга.

Афферентные входы в спинной мозг образованы аксонами нейронов спинномозговых ганглиев, лежащих вне спинного мозга, и аксонами клеток экстра- и интрамуральных ганглиев симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Первая группа афферентных входов спинного мозга образована чувствительными волокнами, по которым поступает информация от проприорецепторов мышц, сухожилий и связок (проприоцептивная чувствительность). Вторая группа афферентных входов несет информацию от рецепторов кожи (тактильных, болевых и температурных), т. е. является входом кожной экстероцептивной чувствительности. Третья группа афферентных входов несет информацию от внутренних органов (висцероцептивная чувствительность).

Спинномозговой узел (ганглий) представляет собой веретенообразное утолщение, расположенное на заднем корешке. В спинномозговом узле находятся псевдоуниполярные нейроны. Каждый такой нейрон имеет один отросток, который делится Т-образно на два отростка — длинный и короткий. Длинный, или периферический, отросток направляется на периферию в составе спинномозгового нерва. Его окончания представляют собой специализированные сенсорные рецепторы, например, болевые рецепторы, или они непосредственно контактируют с вторичными рецепторами, например, с рецепторами вибрации (тельца Пачини). Короткий центральный отросток, или аксон, афферентного нейрона следует в составе заднего корешка в спинной мозг.

Все аксоны афферентных нейронов, вступающие в составе задних корешков в спинной мозг, делятся на две группы: медиальную

(это толстые, более миелинизированные волокна) и латеральную (образованную тонкими, менее миелинизированными волокнами).

Медиальная группа волокон направляется в задний канатик белого вещества, где каждое волокно делится Т-образно на восходящую и нисходящую ветви. Восходящие ветви, следуя краниально, вступают в контакт с клетками серого вещества спинного мозга в студенистом (желатинозном) веществе заднего рога, а часть их доходит до продолговатого мозга, образуя тонкий и клиновидный пучки. Нисходящие ветви волокон афферентных нейронов направляются вниз и вступают в контакт с клетками серого вещества задних столбов на протяжении 6—7 нижеследующих сегментов. Часть этих волокон образует в грудном и шейном отделах спинного мозга межпучковый пучок, или запятовидный путь Шультце, который располагается между тонким и клиновидным пучками. В поясничном отделе пучки этих волокон имеют вид медиального тяжа, а в крестцовом отделе — вид овального пучка заднего канатика.

Латеральная группа волокон заднего корешка направляется в краевую зону, а затем в задний столб серого вещества, где вступает в контакт с расположенными в нем клетками заднего рога. Волокна, отходящие от ядер спинного мозга, направляются краниально частично по боковому канатику своей стороны, а частично переходят в составе белой спайки на противоположную сторону спинного мозга и также направляются краниально в составе бокового канатика.

Белое вещество и проводящие пути спинного мозга (рис. 7.1). Белое вещество спинного мозга — это совокупность миелиновых и отчасти безмиелиновых нервных волокон, нейроглии и кровеносных сосудов. Все нервные волокна белого вещества спинного мозга можно разделить на ассоциативные волокна и проекционные, среди последних различают нисходящие и восходящие волокна. Ассоциативные волокна образуют такие структуры как передняя и задняя белые спайки (поперечные волокна, соединяющие между собой правую и левую половину спинного мозга), а также передние, латеральные и боковые собственные пучки, пучок краевой борозды, дорсолатеральный путь, или путь Лиссауэра (все эти продольные ассоциативные пучки соединяют между собой отдельные сегменты спинного мозга).

К нисходящим, или эфферентным, путям спинного мозга относятся следующие образования (рис. 7.1):

1) передний кортикоспинальный путь (корково-спинномозговой путь, или пирамидный путь), который содержит неперекрещенные волокна пирамидного пути, т. е. аксоны гигантских пирамидных клеток двигательной зоны коры больших полушарий, которые контактируют с альфа-мотонейронами спинного мозга;

2) латеральный кортикоспинальный путь, который содержит перекрещенные волокна пирамидного пути, т. е. несет двигательные импульсы от пирамидных нейронов противоположной половины больших полушарий;

3) вестибулоспинальный, или преддверно-спинномозговой путь, соединяющий вестибулярные ядра ствола мозга с альфа-мотонейронами и интернейронами спинного мозга (в вестибулоспинальном пути различают боковой путь, а также передний путь, в котором отдельно выделяется пучок краевой борозды);

4) руброспинальный, или красноядерно-спинномозговой путь (путь Монакова), несущий эфферентную импульсацию от нейронов красного ядра и мозжечка;

5) ретикулоспинальный, или ретикулярно-спинномозговой, путь, или мосто-ретикулярно-спинномозговой путь, несущий эфферентные импульсы от нейронов ретикулярной формации моста к нейронам спинного мозга;

6) бульборетикулоспинальный, или луковично-ретикулярно-спинномозговой, путь, несущий эфферентные импульсы от нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга к нейронам спинного мозга;

7) тектоспинальный, или покрышечно-спинномозговой путь, связывающий нейроны четверохолмия с мотонейронами спинного мозга;

8) оливоспинальный, или оливо-спинномозговой, путь, или путь Бехтерева — Гельвега, несущий эфферентную импульсацию от нейронов оливы к мотонейронам верхних шейных сегментов спинного мозга.

К восходящим, или афферентным, путям спинного мозга относят следующие образования (рис. 7.1):

1) передний спинно-таламический путь, который проводит импульсы тактильной чувствительности (осязания и давления) к таламусу, проходя по стволу мозга в составе спинномозговой петли;

2) латеральный спинно-таламический путь, который проводит импульсы до таламуса от болевых и температурных рецепторов, проходя по стволу мозга в составе спинномозговой петли;

3) передний спинно-мозжечковый (спиноцеребеллярный) путь, или путь Говерса, передающий проприоцептивную информацию о состоянии мышц и положении конечности нейронам червя мозжечка, поступая к нему по верхним мозжечковым ножкам;

4) задний спинно-мозжечковый (спиноцеребеллярный) путь, или путь Флексига, являющийся прямым путем и передающий проприоцептивную информацию нейронам червя мозжечка, поступая к нему по нижним мозжечковым ножкам;

5) тонкий, или нежный, пучок (пучок Голля), проводящий проприоцептивную и тактильную импульсацию от нижних конечностей и нижних частей тела до ядра тонкого пучка в продолговатом мозге, после чего в составе медиальной петли информация поступает к таламусу;

6) клиновидный пучок, или пучок Бурдаха, проводящий проприоцептивную и тактильную импульсацию от верхних конечностей и верхних частей тела до ядра клиновидного пучка в продолговатом мозге, после чего в составе медиальной петли информация поступает к таламусу;

7) спинно-оливный (спинооливарный) путь, или путь Гельвега, который несет информацию от кожных, мышечных и сухожильных рецепторов к ядрам оливы продолговатого мозга;

8) спинотектальный, или спинно-покрышечный, путь, являющийся компонентом спинно-таламического пути;

9) спинно-ретикулярный путь, заканчивающийся в ретикулярной формации продолговатого мозга, являющийся компонентом спинно-таламического пути.

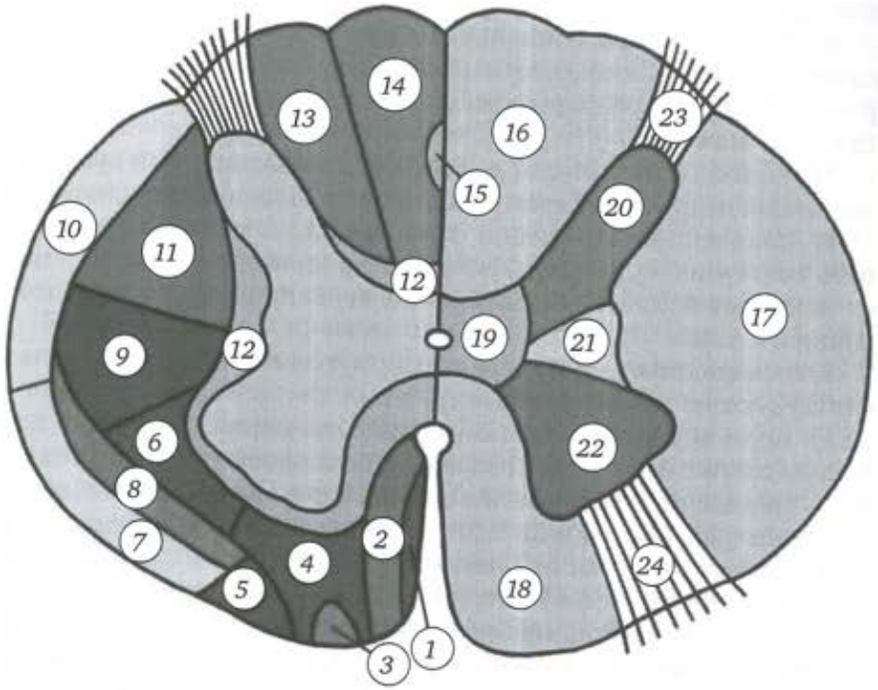


Рис. 7.1. **Проводящие пути спинного мозга:**
1 — тектоспинальный; *2* — передний кортикоспинальный; *3* — передний спинно-таламический; *4* — вестибулоспинальный; *5* — оливоспинальный; *6* — ретикулоспинальный; *7* — передний спинно-мозжечковый; *8* — латеральный спинно-таламический; *9* — руброспинальный; *10* — задний спинно-мозжечковый; *11* — латеральный кортикоспинальный; *12* — собственные пучки спинного мозга; *13* — клиновидный пучок; *14* — тонкий пучок; *15* — овальный пучок; *16* — задний канатик; *17* — боковой канатик; *18* — передний канатик; *19* — промежуточное вещество; *20* — задний рог; *21* — боковой рог; *22* — передний рог; *23* — задний корешок; *24* — передний корешок

Большинство восходящих путей спинного мозга проводит сенсорную информацию от проприорецепторов (мышечных веретен, сухожильных и суставных рецепторов), тактильных рецепторов (рецепторов прикосновения, давления и вибрации), а также от температурных и болевых рецепторов. При этом тела первых (афферентных) нейронов лежат в спинномозговых узлах.

Функции спинного мозга. Спинной мозг осуществляет две основные функции: 1) проводниковую, которая заключается в передаче сенсорных сигналов от рецепторов кожи, мышц, сухожилий, суставов и внутренних органов к супраспинальным структурам и к коре больших полушарий, и 2) рефлекторную, которая связана с передачей эфферентных сигналов из головного мозга на мотонейроны и вегетативные нейроны спинного мозга. В то же время можно говорить о том, что спинной мозг содержит компоненты двигательных, вегетативных и сенсорных систем мозга и тем самым он выполняет соответствующие функции.

Детально сведения о реализации указанных функций даны в соответствующих разделах. Здесь лишь рассмотрим наиболее общие вопросы, касающиеся рефлекторной деятельности спинного мозга, особенностей процессов возбуждения и торможения в спинном мозге, а также вопрос о спинальном шоке.

Рефлекторная функция — это осуществление безусловных двигательных и вегетативных рефлексов, а также выработанных на их основе соответствующих условных рефлексов. Спинной мозг реализует такие двигательные рефлексы, как миотатические, или сухожильные, сгибательные, чесательные, рефлекс шагательных движений, шаговые, позно-тонические, а также висцеро-моторные рефлексы, возникающие при стимуляции афферентных нервов внутренних органов (в этом случае изменяется тоническая активность мышц грудной клетки и брюшной стенки, а также мышц разгибателей спины). На базе этих безусловных рефлексов в процессе индивидуального развития формируются условные двигательные рефлексы. Более подробно вопрос о двигательных рефлексах рассматривается в теме 9 нашего учебника «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

Рефлексы ВНС имеют свои особенности. Они возникают при возбуждении висцерорецепторов, а также тактильных, болевых, температурных рецепторов и проприоцепторов (мышечные, сухожильные и суставные рецепторы). Возбуждение указанных рецепторов вызывает поток сенсорной импульсации, который непосредственно (или опосредовано через вставочные нейроны) возбуждает вегетативные нейроны спинного мозга, локализованные в боковых рогах спинного мозга. По аксонам этих нейронов через вторые нейроны, находящиеся в вегетативных ганглиях, возбуждение достигает

органа и вызывает соответствующий эффект, например учащение сердечного ритма при активации симпатических нейронов спинного мозга или расслабление гладких мышц сосудов половых органов при возбуждении парасимпатических нейронов сакрального отдела спинного мозга. Более подробно вопрос о вегетативных рефлексах рассматривается в темах 6 и 7 нашего учебника «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем».

В целом с участием спинного мозга реализуются такие вегетативные рефлексы, как сосудодвигательные, сердечные, трахеобронхиальные, потоотделительные, моторные и секреторные рефлексы пищеварительного тракта, рефлексы мочеиспускания, дефекации, половые рефлексы (эрекция, эякуляция, любрикация) и др. На базе этих врожденных рефлексов в процессе индивидуального развития формируются условные вегетативные рефлексы. Вегетативные рефлексы отличаются от двигательных рефлексов более длительным латентным периодом, что связано, в частности, с вовлечением в эту деятельность вегетативных центров головного мозга.

Таким образом, характер рефлекторной реакции и скрытый период спинальных рефлексов зависят от модальности возбуждаемых рецепторов, от места и силы раздражения, площади рефлексогенной зоны, скорости проведения по афферентным и эфферентным волокнам, от влияния головного мозга, а также в целом от функционального состояния нервной системы.

Собственная рефлекторная деятельность спинного мозга осуществляется сегментарными рефлекторными дугами, состоящими как минимум из афферентного и эфферентного нейронов, а чаще — из афферентного, вставочных и эфферентного (эфферентных) нейронов. Так, при моносинаптических рефлексах (например, сухожильных рефлексах) при раздражении рецептивного поля (рефлексогенной зоны), импульсация от мышечных рецепторов поступает по чувствительному волокну к афферентному нейрону спинального ганглия, а затем по его аксону поступает в спинной мозг и передается непосредственно на альфа-мотонейрон переднего рога, аксон которого подходит к мышце. В моносинаптической рефлекторной дуге имеется только один синапс между афферентным нейроном спинального ганглия и мотонейроном переднего рога.

Однако чаще спинальные (двигательные и вегетативные) рефлексы реализуются с участием интернейронов заднего рога или промежуточной области спинного мозга. В итоге возникают полисинаптические рефлекторные дуги. Даже указанные выше сухожильные, или миотатические, рефлексы лучше реализуются при наличии полисинаптической рефлекторной дуги, т. к. при сокращении агониста (например, разгибателя) они обеспечивают одновременное расслабление антагониста (в данном случае — сгибателей).

Физиологические особенности процессов возбуждения в спинном мозге. Рефлекторная деятельность спинного мозга, согласно представлениям Эдуарда Пфлюгера и Чарльза Шеррингтона, часто протекает на фоне иррадиации возбуждения, идущей вдоль спинного мозга и внутри сегмента на противоположную сторону. Характер и степень иррадиации зависят как от локализации и силы раздражения, так и от возбудимости нейронов спинного мозга. В этом процессе принимают участие и интернейроны, активирующие в обычных условиях альфа-мотонейроны соответствующих сегментов, что и обеспечивает более или менее ограниченную рефлекторную реакцию при действии умеренного по силе раздражения рецептивного поля.

Одной из характерных черт рефлекторной деятельности спинного мозга (равно как и других отделов ЦНС) является усиление рефлекторных реакций при повторных раздражениях, т. е. явление суммации, которое может рассматриваться как результат повышения возбудимости в работающих нейронных системах. Повышенная возбудимость центральных элементов рефлекторной дуги после одного залпа афферентных импульсов длится от нескольких сотен миллисекунд до нескольких секунд. Важным является то, что многие спинальные рефлексы протекают достаточно стабильно. Поэтому изменение и выпадение спинальных рефлексов, например, коленного рефлекса, может быть одним из симптомов дисфункции спинного мозга. В то же время реализация некоторых двигательных рефлексов спинного мозга в процессе онтогенеза тормозится (например, сгибательный подошвенный рефлекс). Поэтому появление таких рефлексов (к примеру, рефлекса Бабинского как одного из патологических рефлексов) на более поздних этапах онтогенеза является симптомом поражения спинного мозга.

Влияние частичного пересечения спинного мозга на его функции. У человека при некоторых травмах происходит частичное пересечение спинного мозга. В этом случае развивается синдром Шарля Броун-Секара (Brown-Séquard Ch.). Он проявляется в том, что на стороне поражения спинного мозга (ниже места поражения) развивается паралич мышц вследствие повреждения пирамидных путей. На противоположной поражению стороне движения сохраняются. Кроме того, на стороне поражения (ниже места поражения) нарушается проприоцептивная чувствительность. Это обусловлено тем, что восходящие пути проприоцептивной чувствительности идут по своей стороне спинного мозга до продолговатого мозга, где происходит их перекрест. На противоположной стороне туловища (относительно повреждения спинного мозга) нарушается болевая чувствительность, т. к. проводящие пути болевой чувствительности кожи идут от спинального ганглия в задний рог спинного мозга, где переключаются на новый нейрон, аксон которого перехо-

дит на противоположную сторону. В итоге, если повреждена левая половина спинного мозга, то, помимо паралича, исчезает болевая чувствительность правой половины туловища, ниже места повреждения.

Спинальный шок. После полного пересечения спинного мозга возникает спинальный шок. Это явление заключается в том, что все центры ниже перерезки спинного мозга перестают реализовать присущие им рефлексы. У человека часть спинальных рефлексов восстанавливаются через несколько недель, а то и месяцев после травмы.

Изучение природы спинального шока, проводимое на экспериментальных животных, показало, что нарушение рефлекторной деятельности после пересечения спинного мозга у разных животных длится разное время. Так, у лягушек рефлексы восстанавливаются в пределах минуты, у кролика — через 10—15 мин, у собак — двигательные рефлексы восстанавливаются через несколько часов, а вегетативные — намного позднее. Например, рефлексы, участвующие в регуляции артериального давления, восстанавливаются через несколько дней, а рефлексы мочеиспускания — только через несколько недель. У обезьян первые признаки восстановления рефлексов после перерезки спинного мозга появляются через несколько дней. Следовательно, чем сложнее организация ЦНС у животного, тем выраженнее контроль вышележащих отделов мозга над нижележащими.

То, что причиной шока является нарушение супраспинальных влияний, доказывается в эксперименте повторной перерезкой спинного мозга ниже места первой перерезки. В этом случае спинальный шок не возникает, рефлекторная деятельность спинного мозга сохраняется (Ч. Шеррингтон). Предполагается, что перерезка нисходящих путей спинного мозга приводит к подавлению рефлексов за счет выключения большого количества возбуждающих влияний на альфа-мотонейроны, гамма-мотонейроны и другие спинальные нейроны, а также за счет растормаживания тормозных связей.

Установлено, что у человека по истечении длительного времени после спинального шока рефлексы спинного мозга резко усиливаются (гиперрефлексия). Это объясняется выпадением тормозящих влияний головного мозга, в частности, его ретикулярной формации. Однако в целом механизмы спинального шока, а тем более послешокового восстановления функций до конца еще не ясны.

Возрастное развитие спинного мозга. Рефлекторная функция спинного мозга начинает осуществляться внутриутробно — уже на 7—8-й неделях. Двигательная активность плода, реализуемая с участием спинного мозга, служит основной для развития головного мозга, в том числе коры больших полушарий. Активность проприорецепторов является стимулом для созревания проводящих

путей спинного мозга. К моменту рождения спинной мозг является наиболее развитым отделом ЦНС. После рождения увеличиваются размеры нейронов, а также толщина миелиновой оболочки нервных волокон. Изменяется характер рефлекторной деятельности спинного мозга — одни рефлексы «исчезают», другие появляются (см. выше), третьи — включаются в более сложную рефлекторную деятельность (произвольные локомоции).

7.2. Продолговатый мозг

Введение. Головной мозг (лат. encephalon) является высшим органом нервной системы. У взрослого человека головной мозг без твердой мозговой оболочки имеет массу в среднем 1375 г. Сагиттальный размер составляет 16—17 см, поперечный — 13—14 см, вертикальный — 10,5—12,5 см. Средний объем — 1200 $см^3$. У женщин масса мозга на 100 г меньше, чем у мужчин. Индивидуальные вариации массы мозга составляют от 900 до 2000 г. Прямая связь массы мозга и одаренности человека не подтверждается.

Головной мозг подразделяется на ствол головного мозга, мозжечок и большой мозг. Ствол мозга — это продолговатый мозг, мост и средний мозг. Некоторые анатомы включают в него промежуточный мозг (таламус, метаталамус, эпиталамус и гипоталамус) и мозжечок. Мост и мозжечок составляют задний мозг. Задний мозг, т. е. мост + мозжечок, вместе с продолговатым мозгом представляют ромбовидный мозг. Большой мозг (лат. cerebrum) состоит из двух полушарий (правого и левого). Каждое полушарие большого мозга состоит из 1) базальных ганглиев (ядер), или подкорки, 2) коры большого мозга (лат. cortex — кортекс), или плаща (лат. pallium — паллиум), в котором выделяют древнюю, старую, промежуточную и новую кору. Нередко в литературе используются такие понятия, как передний мозг и конечный мозг. Передний мозг (лат. prosencephalon) развивается из конечного отдела нервной трубки и включает в себя промежуточный и конечный мозг, а конечный мозг (лат. telencephalon), развивающийся из переднего мозгового пузыря, это полушария, т. е. подкорка и кора.

Анатомия продолговатого мозга. Продолговатый мозг (лат. myelencephalon, medulla oblongata), или луковица головного мозга (лат. bulbus cerebri) — это пространство от первого шейного сегмента до мозговых полосок IV желудочка. У человека он имеет длину около 28 мм и является продолжением спинного мозга. По разнообразию и строению ядер продолговатый мозг сложнее, чем спинной. В отличие от спинного мозга серое вещество в нем представлено скоплениями нейронов — ядрами, которые отделяются друг от друга прослойками белого вещества, и структурами ре-

тикулярной формации. В продолговатом мозге расположены ядра семи пар (V, VII—XII) черепно-мозговых нервов, разделенные проводящими путями, проходящими через продолговатый мозг, как в восходящем, так и в нисходящем направлении. Эти ядра залегают на дне четвертого желудочка, в ромбовидной ямке и частично в области моста.

Тройничный нерв (V пара) имеет три ядра:

1) двигательное ядро, альфа-мотонейроны которого иннервируют жевательную мускулатуру;

2) ядро глубокой (проприоцептивной) чувствительности или мостовое ядро;

3) ядро поверхностной (тактильной и болевой) чувствительности, или ядро продолговатого мозга.

Два чувствительных ядра получают аксоны афферентных нейронов, лежащих в тройничном (гассеровом) узле, и посылают информацию к нейронам одиночного тракта (NTS), парабрахиального ядра (PBN), к таламусу и коре больших полушарий.

Свое название нерв получил вследствие того, что чувствительная часть на выходе из тройничного узла разделяется на три нерва: глазничный, верхнечелюстной и нижнечелюстной нервы. Эти три ветви обеспечивают чувствительность тканей лица, большей части мягких тканей свода черепа, тканей и слизистых носа и рта, зубов, а также частей твердой мозговой оболочки.

Отводящий нерв (VI пара) имеет только двигательное ядро, аксоны его нейронов иннервируют латеральную прямую мышцу, с участием которой происходит отведение глазного яблока наружу.

Лицевой нерв (VII пара) имеет три ядра:

1) двигательное ядро, альфа-мотонейроны которого иннервируют лицевую (мимическую) мускулатуру, обеспечивающую мимический компонент эмоций, а также корнеальный и мигательный (зажмуривание) рефлексы;

2) вегетативное (парасимпатическое) ядро, или верхнее слюноотделительное ядро, часть которого составляет слезное ядро; его нейроны посылают сигналы к поднижнечелюстной и подъязычной слюнным железам, а также к слезным, носовым и небным железам, реализуя слюноотделительный и слезный рефлексы;

3) чувствительное ядро, или вкусовое ядро, получающее информацию от вкусовых рецепторов (через нейроны ганглия лицевого нерва, или коленца лицевого нерва); нейроны этого ядра входят в состав ядра одиночного тракта (NTS) и носят название «первичного вкусового центра». Сигналы от этого ядра поступают к нейронам парабрахиального ядра (PBN), а также достигают таламуса, миндалины, неокортекса и других структур мозга.

Преддверно-улитковый нерв (VIII пара) имеет два основных чувствительных ядра:

1) улитковое, или акустическое, ядро; аксоны его нейронов образуют улитковый нерв;

2) вестибулярное ядро, аксоны нейронов которого образуют вестибулярный нерв.

Акустическое, или кохлеарное ядро, которое представлено передним (вентральным) и задним (дорсальным) ядрами, — это скопление сенсорных нейронов, получающих (через спиральный ганглий) информацию от фонорецепторов кортиевого органа. Аксоны нейронов переднего акустического ядра переходят на противоположную сторону в виде «трапециевидных» волокон и участвуют в формировании трапециевидного тела, находящегося в варолиевом мосту. Часть аксонов нейронов заднего акустического ядра также делают перекрест. В целом перекрещенные волокна обоих акустических ядер передают импульсы в ядро трапециевидного тела противоположной стороны и в ядро верхней оливы, а волокна, не подвергшиеся перекресту, в основном заканчиваются в верхних оливах той же стороны. Таким образом, в верхних оливах и ядрах трапециевидного тела располагаются тела третьих нейронов слуховых путей. Их аксоны формируют латеральную, или слуховую, петлю, состоящую из перекрещенных и неперекрещенных слуховых путей. Эти пути достигают нейронов подкорковых слуховых центров — медиальных коленчатых тел и нижних бугорков четверохолмия, аксоны которых доходят до височной доли неокортекса.

Вестибулярное ядро состоит из 4 отдельных вестибулярных ядер: верхнего (Бехтерева), латерального (Дейтерса), медиального (Швальбе) и нижнего (Роллера). При этом только нижнее ядро (Роллера) находится в продолговатом мозге, а остальные три ядра — в структуре моста. Все четыре вестибулярных ядра получают (через вестибулярный ганглий Скарпа) информацию от вестибулярных рецепторов, располагающихся в полукружных каналах и в отолитовом аппарате внутреннего уха. Аксоны нейронов всех вестибулярных ядер передают импульсы непосредственно, без переключений в мозжечок (архицеребеллум), а также (в составе медиального продольного пучка) передают сигналы нейронам глазодвигательных нервов, нейронам ядра Кахаля и ядра Даршкевича. Эти связи обеспечивают реализацию вестибуло-окуломоторных рефлексов, благодаря которым достигается содружественность движений глазных яблок и фиксации взора при изменении положения головы. Часть аксонов вестибулярных ядер возбуждают нейроны заднего ядра блуждающего нерва и нейроны гипоталамуса.

Важно отметить, что аксоны нейронов латерального вестибулярного ядра (Дейтерса) образуют латеральный вестибулоспинальный путь, благодаря которому реализуются экстензорные рефлексы для поддержания равновесия, в то время как аксоны медиального вестибулярного ядра (Швальбе) образуют медиальный вестибулоспи-

нальный путь, влияющий на тонус мышц шеи в зависимости от положения головы.

Языкоглоточный нерв (IX пара) содержит три ядра:

1) двигательное, или двойное ядро (nucleus ambiguus), которое является общим для вагуса; аксоны нейронов этого ядра иннервируют шилоглоточную мышцу, которая поднимает глотку;

2) вегетативное (парасимпатическое) ядро, или нижнее слюноотделительное ядро, иннервирующее околоушную железу;

3) чувствительное ядро, которое состоит из двух ядер.

Первое из них (nucleus alae cinereae), или ядро общей чувствительности, несет информацию (через верхний ганглий языкоглоточного нерва) от рецепторов глотки, миндалин, мягкого неба, евстахиевой трубы, барабанной полости. Второе ядро, являясь компонентом ядра одиночного тракта (NTS), несет информацию (через верхний ганглий языкоглоточного нерва) от рецепторов вкуса задней трети языка и надгортанника. Затем информация достигает нейронов парабрахиального ядра (PBN), а также достигает таламуса, миндалины, неокортекса и других структур мозга.

Блуждающий нерв (вагус, n. Vagus, X пара) имеет три ядра:

1) двигательное (двойное ядро, nucleus ambiguus, единое с языкоглоточным нервом), нейроны которого иннервируют мышцы мягкого неба, глотки, гортани и поперечнополосатых мышц пищевода и участвуют в реализации кашля и рвоты;

2) чувствительное ядро, являющееся компонентом ядра одиночного тракта (NTS), которое получает информацию (через верхний и нижний ганглии) от рецепторов слизистой оболочки нижней части глотки и гортани, участка кожи за ухом и части наружного слухового канала, барабанной перепонки и твердой мозговой оболочки задней черепной ямки;

3) вегетативное ядро, или заднее ядро блуждающего нерва (nucleus dorsalis n.vagi), представленное преганглионарными парасимпатическими нейронами, аксоны которых осуществляют парасимпатическую иннервацию миокарда, гладких мышц дыхательных путей, пищевода, желудка и кишечника, желез желудка и поджелудочной железы; это ядро получает афферентные импульсы из гипоталамуса, обонятельной системы, вегетативных центров ретикулярной формации, от нейронов ядра одиночного пути (NTS). К вегетативному ядру вагуса поступают импульсы от барорецепторов и хеморецепторов каротидного синуса (по языкоглоточному нерву).

Добавочный нерв (XI пара) имеет только двигательное ядро. Аксоны его нейронов иннервируют грудино-ключично-сосцевидную и трапециевидную мышцы, ответственные за повороты головы, приподнимание плеча и приведение лопатки к позвоночнику. Это ядро имеет две структуры. Одна из них — церебральная, представлена двояким ядром (лат. nucleus ambiguus), которое является

общим с языкоглоточным и блуждающим нервами. Вторая структура — это спинальная, т. е. она находится в спинном мозге (на протяжении верхних 5—6 шейных сегментов) и носит название ядро добавочного нерва.

Подъязычный нерв (XII пара) имеет только двигательное ядро. Аксоны его нейронов иннервируют мышцы языка — шилоязычную, подъязычно-язычную и подбородочно-язычную мышцы, поперечные и прямые мышцы языка, что обеспечивает глотание, жевание, сосание, лизание и артикуляцию.

Важными образованиями продолговатого мозга являются ядра одиночного пути (nucleus tractus solitarii, NTS), вентральное мозговое вещество (Ventrolateral medulla, VLM), или вентромедиальный продольный мозг (ventromedullary longitudinal brain, VLB), а также ростральное бледное ядро шва продолговатого мозга (rostral nucleus raphe pallidus, rRPa). С учетом их важной роли в координации деятельности гипоталамуса, таламуса, миндалины и структур ствола мозга, сведения об этих структурах рассматриваются в конце этой главы.

Характерной структурой продолговатого мозга является **ретикулярная формация** — скопление нейронов со специфическими свойствами, основная масса которых занимает центральную (дорсомедиальную) часть продолговатого мозга. Согласно данным морфологов (Р. Д. Синельников, Я. Р. Синельников, 1996; Х. Фениш, 1996), в составе ретикулярной формации продолговатого мозга имеются различные ядра, в том числе: 1) заднее (дорсальное), парамедиальное ядро (группа клеток вблизи ядра подъязычного нерва); 2) вставочное ядро; 3) ядро околоодиночного пути; 4) комиссуральное ядро; 5) ядра шва продолговатого мозга (т. е. клетки ретикулярной формации вблизи средней линии продолговатого мозга). Функции ядер под номерами 2, 3 и 4 до настоящего времени не изучены.

В нижней части продолговатого мозга с дорсальной его стороны находятся ядра нежного, или тонкого, канатика (пучок Голля) и клиновидного канатика (пучок Бурдаха). Латеральнее этих ядер находится олива, которая содержит комплекс ядер, в том числе: 1) нижнее оливное; 2) медиальное добавочное оливное; 3) заднее добавочное оливное ядро.

С вентральной, или передней, стороны продолговатого мозга имеется пирамида (волокна кортико-спинального, или пирамидного, пути) и перекрест пирамид, т. е. перекрест пирамидного пути.

Функции продолговатого мозга. Продолговатый мозг, так же, как и спинной, выполняет две основные функции: проводниковую (проведение сенсорной и эфферентной импульсации) и рефлекторную (соматические и вегетативные рефлексы). Можно также говорить о наличии в продолговатом мозге трех систем — двигательной, сенсорной и вегетативной.

Проводниковая функция. Через продолговатый мозг проходят все восходящие, или афферентные пути (спинно-таламический, спинно-мозжечковый) и нисходящие, или эфферентные пути (кортикоспинальный, руброспинальный, тектоспинальный). В нем берут начало вестибулоспинальный, оливоспинальный, оливомозжечковый и ретикулоспинальный тракты, обеспечивающие тонус и координацию мышечных сокращений. В продолговатом мозге заканчивается корково-бульбарный путь, а также восходящие пути проприоцептивной чувствительности из спинного мозга: тонкий, или нежный, клиновидный и начинается медиальная петля, несущая эту информацию к ядрам таламуса. Мост, средний мозг, мозжечок, таламус, гипоталамус, базальные ганглии и кора больших полушарий головного мозга имеют двусторонние связи с продолговатым мозгом.

Наличие этих связей свидетельствует об участии продолговатого мозга в регуляции тонуса скелетной мускулатуры, вегетативных и высших интегративных функций, в анализе сенсорных раздражений.

Сенсорные функции продолговатого мозга. Продолговатый мозг причастен к первичной обработке сенсорных потоков, идущих от рецепторов кожи лица (чувствительное ядро тройничного нерва), вкусовых рецепторов (чувствительное ядро языкоглоточного нерва); слуховых и вестибулярных рецепторов (соответственно улитковые и вестибулярные ядра преддверно-улиткового нерва). В задневерхних отделах продолговатого мозга проходят пути кожной, проприоцептивной, висцеральной чувствительности, часть из которых переключается здесь на второй нейрон (тонкое, или нежное, ядро и клиновидное ядро). На уровне продолговатого мозга осуществляется первичный анализ силы и качества раздражения, после чего информация передается в подкорковые структуры для определения ее биологической значимости.

Вегетативные функции продолговатого мозга. Большая часть вегетативных рефлексов продолговатого мозга реализуется через расположенные в нем вегетативные ядра блуждающего нерва. Эти ядра получают информацию о состоянии деятельности сердца, сосудов, пищеварительного тракта, легких, пищеварительных желез и др. В ответ на эту информацию ядра регулируют деятельность этих органов по механизму вегетативных рефлексов. В частности, возбуждение нейронов вегетативного ядра вагуса, т. е. заднего ядра блуждающего нерва, повышает сокращения гладких мышц желудка, кишечника, желчного пузыря и одновременно расслабляет сфинктеры этих органов. Под влиянием нейронов этого ядра вагуса замедляется и ослабляется работа сердца, уменьшается просвет бронхов. Кроме того, возбуждение ядер блуждающего нерва усиливает секреторную функцию желудка, кишечника, поджелудочной железы, секреторных клеток печени, а также усиливает секрецию бронхиальных желез. В продолговатом мозге имеется центр слюноотделения, который представлен верхним слюноотделительным ядром лицевого нерва и нижним слюноотделительным ядром языкоглоточного нерва. При активации нейронов этих ядер секреция слюны возрастает.

В ретикулярной формации продолговатого мозга расположены дыхательный центр, а также сердечный и сосудодвигательный центры. Особенность этих центров состоит в том, что их нейроны способны возбуждаться рефлекторно и под действием химических раздражителей. Дыхательный центр локализуется в медиальной части ретикулярной формации каждой симметричной половины продолговатого мозга и содержит инспираторные и экспираторные нейроны, благодаря которым совершается соответственно вдох и выдох. Сосудодвигательный центр регулирует тонус сосудов (при активации этого центра тонус сосудов снижается, при угнетении его деятельности — возрастает). Сердечный, или кардиоингибирующий, центр регулирует деятельность сердца — при возбуждении этого центра сила и частота сердечных сокращений, а также проводимость и возбудимость сердечной мышцы снижаются. Оба центра представлены нейронами вегетативного ядра блуждающего нерва (заднее ядро). Они функционируют совместно с гипоталамусом и другими высшими вегетативными центрами.

Участие продолговатого мозга в регуляции двигательной активности. Продолговатый мозг совместно с мостом и средним мозгом, участвует в управлении движениями. В основном, это связано с активностью двигательных ядер черепно-мозговых нервов, обеспечивающих такие функции как захват, переработка и проглатывание пищи, сосание, жевание, артикуляция, фонация, реализация защитных рефлексов (рвоты, чиханья, кашля, слезоотделения, смыкания век), а также с деятельностью вестибулярных ядер и ядер ретикулярной формации мозга, с участием которых происходит регуляция позы (в частности, за счет реализации статических и статокинетических рефлексов).

Моноаминергическая (норадренергическая и серотонинергическая) система продолговатого мозга. На дне IV желудочка расположен небольшой синеватого цвета участок — голубое пятно, или голубоватое место. Его цвет зависит от залегающих здесь пигментированных клеток. Это пятно является скоплением норадренергических нейронов, аксоны которых достигают коры больших полушарий и других регионов мозга. Кроме того, продолговатый мозг содержит и серотонинергические нейроны, которые расположены в ядрах срединного шва (шов продолговатого мозга — это центральный стержень вещества продолговатого мозга, образованный скоплением ретикулярных клеток). Вместе

с НА-нейронами голубого пятна и дофаминергическими нейронами черной субстанции среднего мозга эти три вида популяции нейронов образуют так называемую моноаминергическую систему, которая участвует в регуляции цикла «бодрствование — сон», эмоционального состояния, а также модулирует высшие психические процессы — память, внимание, мышление, о чем подробнее сообщается в темах 10 и 13.

Повреждения продолговатого мозга. Повреждение левой или правой половины продолговато мозга выше перекреста восходящих путей проприоцептивной чувствительности вызывает на стороне повреждения нарушения чувствительности и работы мышц лица и головы. В то же время на противоположной стороне относительно стороны повреждения наблюдаются нарушения кожной чувствительности и двигательные параличи туловища и конечностей. Это объясняется тем, что восходящие и нисходящие проводящие пути из спинного мозга и в спинной мозг перекрещиваются, а ядра черепно-мозговых нервов, находящихся в продолговатом мозге, иннервируют свою половину головы, т. к. аксоны их нейронов не перекрещиваются.

Развитие продолговатого мозга в онтогенезе. К моменту рождения в функциональном отношении этот отдел мозга достаточно зрелый: новорожденный способен самостоятельно совершать дыхательные движения, сосание, глотание, чихание, кашель, у него развиты позно-тонические рефлексы. Но для новорожденных и грудных детей характерна недоразвитость вестибулярных ядер; на фоне зрелых красных ядер среднего мозга это приводит к тому, что тонус мышц-сгибателей у ребенка повышен. К 5—6 годам завершаются миелинизация, рост и дифференцировка нейронов, а также совершенствуется работа основных нервных центров, участвующих в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, пищеварения, дыхания.

7.3. Варолиев мост

Варолиев мост (pons Varolii), или просто мост (Pons), назван в честь Констанзо Варолия (Constantius Varolius), итальянского анатома эпохи Ренессанса. Мост вместе с мозжечком составляет задний мозг, а вместе с продолговатым мозгом и средним мозгом мост образует ствол головного мозга.

Толщу моста делят на переднюю (вентральную, или базилярную) часть и заднюю (дорсальную) часть, которая называется покрышкой (тегментум) моста. В передней части в основном находятся проводящие пути, а в задней части — имеется скопление нейронов.

Основными морфологическими структурами моста являются ядра тройничного (V пара), отводящего (VI пара) и лицевого (VII пара) нервов, ядра ретикулярной формации (ядра шва моста и др.), голубое пятно, о которых говорилось при описании продолговатого мозга. Восходящие пути, проходящие в области моста, это — передний и латеральный спинно-таламические пути, спинно-ретикулярный путь, спинно-покрышечный путь, передний спинно-мозжечковый путь, мосто-мозжечковый путь, латеральная петля, медиальная петля. Нисходящие пути: пирамидные пути, корково-ретикулярный путь, корково-мостовой путь, тектоспинальный путь, ретикулоспинальный путь, медиальный и задний продольный пучки, поперечные пути (верхний, средний и нижний пучки моста, волокна трапециевидного тела).

Кроме того, в толще передней части моста находятся небольшие скопления серого вещества — ядра моста (понтийные ядра). На нейронах этих ядер заканчиваются аксоны пирамидных клеток коры больших полушарий (волокна корково-мостового пути). Аксоны нейронов ядер моста образуют мосто-мозжечковые волокна, которые идут в составе средней мозжечковой ножки к мозжечку. Другой важной структурой моста является трапециевидное тело, расположенное между передней и задней частями моста. Оно представляет собой пучок поперечно идущих волокон, которые начинаются от нейронов переднего улиткового (кохлеарного) ядра и достигают переднего и заднего ядер трапециевидного тела. Аксоны нейронов этих ядер составляют пучок латеральной петли, который несет информацию в подкорковые слуховые центры (нижние бугры четверохолмия среднего мозга и медиальные коленчатые тела промежуточного мозга). В боковом отделе ретикулярной формации моста на уровне его нижней границы расположено верхнее оливное ядро, которое вместе с передним и задним ядрами трапециевидного тела обеспечивают первичный анализ информации от органа слуха и затем передают информацию в подкорковые центры слуха.

Функции моста. Мост, являясь связующим звеном между бульбарным и мезенцефальным отделами головного мозга, участвует в управлении движениями, в осуществлении вегетативных функций, а также участвует в реализации сенсорных функций мозга. Как отмечалось выше, в состав моста входят двигательные ядра тройничного нерва (V пара), отводящего нерва (VI пара), лицевого нерва (VII пара), а также три вестибулярных ядра (верхнее, медиальное и латеральное) преддверно-улиткового нерва (VIII пара).

Ретикулярная формация моста является продолжением ретикулярной формации продолговатого мозга и началом этой же системы среднего мозга. Она находится на всем протяжении задней (дорсальной) части моста, т. е. покрышки. Центральный стержень вещества покрышки образован скоплениями ретикулярных нейро-

нов и их отростками и обозначается как шов моста. Нейроны шва относятся к серотонинергическим нейронам.

В ретикулярной формации моста (как и продолговатого мозга) выделяются такие ядра, как: 1) нижнее ретикулярное ядро, являющееся продолжением гигантоклеточного ядра продолговатого мозга; 2) верхнее ретикулярное ядро моста (как продолжение верхнего ядра, переходящее в ретикулярную формацию среднего мозга); 3) ретикулярное ядро покрышки моста.

Аксоны нейронов ретикулярных ядер покрышки моста проецируются в мозжечок (мосто-мозжечковый путь), а также в спинной мозг (ретикулоспинальный путь). Ретикулярная формация моста участвует в регуляции двигательной (позной) активности, оказывая влияние на альфа-мотонейроны спинного мозга (по ретикулоспинальному пути), а за счет коррекции активности мозжечка (с участием мосто-мозжечкового пути) принимает участие в регуляции деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также способствует выполнению сенсорных функций мозга, в том числе за счет активирующего влияния на нейроны коры больших полушарий. Кроме того, ретикулярная формация моста осуществляет интеграцию висцеральных функций с деятельностью произвольной мускулатуры.

На границе моста и среднего мозга находится парабрахиальное ядро (PBN) состоящее из 7—11 подъядер. Оно играет исключительно важную роль в объединении высших вегетативных центров с симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС спинного мозга. Детально сведения о PBN приводятся в конце этой главы.

Проводниковая функция моста. Проводниковая функция моста обеспечивается продольно и поперечно расположенными волокнами. Продольные волокна — это все восходящие и нисходящие пути центральной нервной системы, связывающие отделы спинного и головного мозга и проходящие через мост, а также пути, идущие от моста к спинному мозгу и к мозжечку.

Нисходящие пути — это пирамидные пути, в составе которых проходят кортикоспинальные и корково-ядерные волокна, корково-ретикулярный путь, несущий импульсацию от пирамидных нейронов коры к нейронам ретикулярной формации моста, корково-мостовой путь, соединяющий кору лобной, затылочной и височной долей с ядрами моста. В задней части моста располагаются продолжающиеся из среднего мозга тектоспинальный путь, спинномозговой путь тройничного нерва, а также медиальный и задний продольные пучки. Медиальный продольный пучок соединяет двигательные ядра III, IV, VI, XI пар и вестибулярные ядра VIII пары черепно-мозговых нервов с альфа-мотонейронами передних рогов спинного мозга, иннервирующих мышцы шеи. Задний продольный пучок (пучок Шютца) соединяет между собой гипоталамус, добавочное ядро, верхнее и нижнее слюноотделительные ядра, двойное ядро, заднее ядро блуждающего нерва, ядро одиночного пути, ядра лицевого и подъязычного нервов.

Восходящие пути — это передний и латеральный спинно-таламические пути (в виде спинномозговой петли), спинно-ретикулярный путь, спинно-покрышечный путь, передний спинно-мозжечковый путь и мосто-мозжечковый путь. Кроме того, к восходящим путям относят пучок медиальной петли, несущий информацию от тонкого и клиновидного ядер продолговатого мозга к таламусу, а также пучок латеральной петли, несущий слуховую информацию (от трапециевидного тела) к подкорковым слуховым центрам (нижнее четверохолмие среднего мозга и в медиальные коленчатые тела промежуточного мозга).

Поперечные пути. В передней (вентральной) и задней (дорсальной) частях моста располагаются поперечно идущие волокна, которые называются соответственно верхним и нижним пучками моста. Оба эти пучка, образуя соответственно поверхностный и глубокий слой средних мозжечковых ножек, соединяют между собой ствол мозга и мозжечок. Кроме того, имеется еще средний пучок моста. К поперечным путям относятся также волокна трапециевидного тела, которые идут от нейронов переднего кохлеарного ядра до нейронов переднего и заднего ядер трапециевидного тела.

Сенсорная функция моста заключается в том, что его нейроны причастны к первичной обработке информации, идущей от рецепторов улитки. В частности, здесь находятся первичные слуховые центры — переднее и заднее ядра улиткового нерва, верхнее оливное ядро, переднее и заднее ядра трапециевидного тела, а также первичные соматосенсорные центры (чувствительное ядро тройничного нерва).

Вегетативные функции моста. В области моста локализованы нейроны (как компоненты парабрахиального ядра), контролирующие деятельность дыхательных центров продолговатого мозга, в том числе центра Бёцингера; ранее скопления этих нейронов называли пневмотаксическим центром. Кроме того, мост принимает участие в регуляции тонуса сосудов. Это осуществляется диффузной сетью нейронов, локализованных в различных ретикулярных ядрах моста и связанных с ретикулярными нейронами продолговатого мозга. Эти мостовые вазомоторные нейроны увеличивают частоту генерации потенциалов действия при повышении артериального давления (АД) и уменьшают ее при снижении АД.

Двигательные функции моста. За счет мостовой части ретикулярной формации, влияющей на состояние альфа-мотонейронов спинного мозга (по ретикулоспинальному пути) и на нейроны мозжечка (по мосто-мозжечковому пути) осуществляются статические и статокинетические рефлексы, направленные на поддержание

равновесия и позы, а также производится коррекция выполнения произвольных движений. Кроме того, за счет двигательных ядер черепно-мозговых нервов моста осуществляется регуляция поперечнополосатой мускулатуры головы, тем самым обеспечивается жевание, мимика, артикуляция, движение глазных яблок.

7.4. Средний мозг

Морфологические особенности среднего мозга. Средний мозг, или мезенцефалон (Mesencephalon) — это самый маленький отдел головного мозга (его длина примерно 20 мм), являющийся важнейшей структурой ствола мозга, которая представляет собой древний зрительный центр (рис. 7.2). В среднем мозге различают крышу, расположенную на задней, или дорсальной, поверхности, и ножки мозга, залегающие на его передней, или вентральной, поверхности.

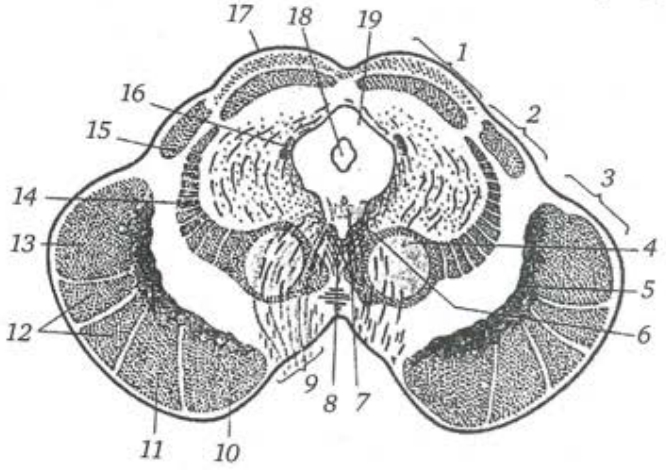


Рис. 7.2. **Поперечный разрез среднего мозга:**
1 — крыша среднего мозга; *2* — покрышка среднего мозга; *3* — основание ножки мозга; *4* — красное ядро; *5* — черная субстанция; *6* — ядро глазодвигательного нерва; *7* — добавочное ядро глазодвигательного нерва; *8* — перекрест покрышки; *9* — глазодвигательный нерв; 10 — лобно-мостовой путь; *11* — корково-ядерный путь; *12* — корково-спинномозговой путь; *13* — затылочно-височно-теменно-мостовой путь; *14* — медиальная петля; *15* — ручка нижнего холмика; *16* — ядро среднемозгового пути тройничного нерва; *17* — верхний холмик; *18* — водопровод среднего мозга; *19* — центральное серое вещество

Крыша среднего мозга (тектум, tectum mesencephali) представляет собой пластинку, на которой расположены четыре холмика (четверохолмие) — два верхних, или передних, и два нижних, или задних. Они содержат ядра серого вещества. От них отходят ручки

верхнего и нижнего холмиков, в составе которых идут волокна соответственно до латерального и медиального коленчатых тел метаталамуса промежуточного мозга. В холмиках находятся ядра (ядро верхнего холмика и ядро нижнего холмика), благодаря которым восходящие зрительный и слуховой проводящие пути соединяются с экстрапирамидной системой.

На границе среднего и промежуточного мозга находится претектальная область, или предкрышечное поле, которое содержит предкрышечные ядра. Здесь заканчиваются волокна зрительного нерва. Эта область получает афференты от зрительных ядер таламуса и от зрительной коры, а ее эфферентные пути идут, во-первых, к нейронам нижней оливы продолговатого мозга, а от него — к мозжечку, а во-вторых, к вегетативным ядрам глазодвигательных нервов (III пара), в том числе к ядру Перлеа, иннервирующего ресничную мышцу, и к ядру Якубовича — Вестфаля — Эдингера, нейроны которого иннервируют мышцу, суживающую зрачок. Поэтому претектальная область участвует в организации сложных глазодвигательных реакций и обеспечивает содружественную реакцию обоих зрачков при освещении сетчатки одного глаза.

Ножки мозга (pedunculi cerebri) состоят из основания ножек мозга (передняя, или вентральная, часть ножек) и покрышки, или тегментум, среднего мозга. На границе между ними залегает черная субстанция, или черное вещество (substantia nigra), или вещество Земмеринга. Ее передняя (вентральная) часть — это ретикулярная, или сетчатая, часть, состоящая из пигментсодержащих волокон и диффузно расположенных скоплений нейронов, а дорсальная — компактная часть, состоящая из нейронов, содержащих пигмент меланин. Основная популяция нейронов черной субстанции (ее компактной, или медиодорсальной части), является дофаминергическими, остальные нейроны, расположенные в ретикулярной (вентролатеральной) части черной субстанции являются ГАМК-ергическими. Аксоны всех нейронов достигают базальных ганглиев и коры больших полушарий. Это позволяет рассматривать черную субстанцию в качестве важнейшего компонента экстрапирамидной системы. Гибель дофаминергических нейронов черной субстанции лежит в основе болезни Паркинсона.

Основание ножек мозга содержит волокна продольных путей (кортико-спинальные, корково-ядерные, корково-мостовые волокна). Между ножками лежит межножковая ямка, в дне которой есть множество мелких отверстий, через которые проходят кровеносные сосуды. Этот участок называется задним продырявленным веществом (substuntia perforata posterior).

Покрышка, или тегментум (tegmentum), среднего мозга простирается от черной субстанции до уровня водопровода мозга и содержит красные ядра, ядра III и IV пар черепно-мозговых нервов,

скопления нейронов ретикулярной формации и продольные пучки волокон, а также скопление дофаминергических нейронов вентральной области покрышки (ventral tegmental area, VTA), которые вместе с дофаминчувствительными нейронами прилежащего ядра (nucleus accumbens) прозрачной перегородки составляют основу системы «вознаграждения», порождающую чувство наслаждения (детально об этих структурах сообщается в конце главы). В пределах красного ядра выделяют краниально расположенную мелкоклеточную, или парвоцеллюлярную, часть и каудально расположенную крупноклеточную, или магноцеллюлярную часть (по объему она меньше, чем парвоцеллюлярная часть).

В целом красное ядро состоит из нейронов с железосодержащим пигментом, аксоны которых формируют руброспинальный путь, или путь Монакова. Красное ядро получает сигналы от коры больших полушарий, таламуса и мозжечка. Эфферентные влияния красного ядра как компонента экстрапирамидной системы способствуют активации мышц-сгибателей (флексоров) и торможению мышц-разгибателей (экстензеров) конечностей.

Впереди красного ядра на уровне краниального конца водопровода мозга находится промежуточное, или интерстициальное, ядро (n. interstitialis), или ядро Кахаля. Его нейроны являются основным источником волокон медиального продольного пучка, в составе которого имеются волокна, связывающие между собой ядра глазодвигательного (III пара), блокового (IV пара) и отводящего (VI пара) нервов, волокна, идущие к этим ядрам от вестибулярных ядер и волокна, связывающие эти структуры с нейронами спинного мозга, иннервирующими мышцы шеи. За счет волокон медиального продольного пучка обеспечиваются содружественные движения головы и глазных яблок.

В составе покрышки среднего мозга имеется перекрест покрышки — это перекрещивающиеся волокна руброспинального и тектоспинального путей. Кроме того, в покрышке проходит центральный покрышечный путь, в состав которого входят волокна, идущие к оливе, в том числе от таламуса.

Над покрышкой среднего мозга лежит пластинка крыши. В середине ее проходит водопровод мозга (сильвиев водопровод), диаметр которого около 1 мм. Он соединяет полость III желудочка с полостью IV желудочка. Вокруг водопровода находится центральное серое вещество (central gray matter, или periaqueductal gray matter, PAG), сведения о котором приводятся в конце главы. В составе PAG находятся и нейроны ретикулярной формации среднего мозга, которая является продолжением ретикулярной формации моста. Функция этих нейронов заключается в интеграции мышечной активности, а их активность регулируется сигналами от коры, идущими по корково-ретикулярным волокнам. Среди этих нейронов выделяют ядра

покрышки, в том числе дорсальное ядро покрышки (n. tegmenti dorsalis), или ядро Гуддена. Оно получает входы от межножкового ядра, гипоталамуса, ядра одиночного пути, а его эфференты идут в составе заднего продольного пучка.

От пластинки крыши к мозжечку направляется верхняя мозжечковая ножка. По ней к среднему мозгу (в основном, к красному ядру) поступают волокна от мозжечка; часть волокон идет от зубчатого ядра мозжечка к таламусу (зубчато-таламический путь). По средней линии дорсальной поверхности среднего мозга расположены дорсальные ядра шва (как продолжение подобных ядер продолговатого мозга и моста). Они представлены преимущественно серотонинергическими нейронами.

Таким образом, в составе среднего мозга имеются проводящие (восходящие и нисходящие) пути, а также ряд ядерных образований, т. е. скоплений нейронов. Среди них — двигательное ядро и два парасимпатических ядра глазодвигательного нерва (III пара), двигательное ядро блокового (IV пара) нерва, черная субстанция, красное ядро, вентральная область покрышки (VTA), скопления нейронов ретикулярной формации, предкрышечные ядра, промежуточное, или интерстициальное, ядро Кахаля, центральное серое вещество (PAG), а также ядра верхних и нижних бугров четверохолмия, серотонинергические ядра шва. Эти структуры обеспечивают выполнение проводниковой, сенсорной, вегетативной, двигательной и эмоциогенной функций среднего мозга. Они также обеспечивают выполнение важных биологических реакций — ориентировочного и сторожевого рефлекса.

Проводниковая функция состоит в том, что через средний мозг проходят все восходящие пути к вышележащим отделам мозга: таламусу (медиальная петля, спинно-таламический путь), большому мозгу и мозжечку, а также нисходящие пути — это пирамидные пути, в составе которых кортикоспинальные, корково-ядерные, а также корково-ретикулярные, корково-мостовые, корково-красноядерные волокна. В среднем мозге начинается тектоспинальный, или покрышечно-спинномозговой, путь и руброспинальный, или красноядерно-спинномозговой, путь, а также медиальный продольный и задний продольные пучки. Через средний мозг проходит центральный покрышечный путь, направляющийся к оливе.

Восходящие пути — это передний и латеральный спинно-таламические пути (в виде спинномозговой петли), спинно-ретикулярный путь, спинно-покрышечный путь (заканчивается в пластинке крыши среднего мозга), передний спинно-мозжечковый путь и мостомозжечковый путь. Кроме того, к восходящим путям следует отнести пучок медиальной петли, соединяющий тонкое и клиновидное ядра продолговатого мозга с таламусом, а также пучок латеральной

петли, несущий слуховую информацию (от трапециевидного тела) к подкорковым слуховым центрам.

Сенсорные функции среднего мозга связаны с деятельностью ядер четверохолмия. Верхнее двухолмие является первичными подкорковыми центрами зрительного анализатора (вместе с латеральными коленчатыми телами промежуточного мозга), нижнее — слухового (вместе с медиальными коленчатыми телами промежуточного мозга). В верхних буграх четверохолмия происходит обработка сенсорной информации, поступающей по волокнам зрительного нерва от сетчатки глаза, которая затем передается на латеральное коленчатое тело, а от него — в зрительную кору. В нижних буграх четверохолмия обрабатывается информация от фонорецепторов. Сюда она поступает от кохлеарных ядер. После обработки информация направляется к слуховой коре через медиальное коленчатое тело.

Рефлекторная деятельность среднего мозга состоит в том, что аксоны нейронов четверохолмия идут также к ретикулярной формации ствола (текто-ретикулярный путь) и к мотонейронам спинного мозга (тектоспинальный путь), обеспечивая реализацию двух видов безусловных рефлексов — ориентировочного и сторожевого. В частности, верхние бугры четверохолмий участвуют в реализации ориентировочных рефлексов на зрительные раздражения, в реализации зрачкового рефлекса (за счет активации парасимпатического ядра Якубовича — Вестфаля — Эдингера III пары), аккомодационного рефлекса (за счет парасимпатического ядра Перлеа III пары), рефлекса на конвергенцию глазных осей (за счет активации двигательных ядер III, IV и VI пар черепно-мозговых нервов), а также поворот глаз и туловища к источнику света. Нижние бугры осуществляют ориентировочные рефлексы на слуховые раздражения — поворот головы и тела к источнику звука, настораживание ушей.

Нейроны крыши среднего мозга совместно с нейронами четверохолмий принимают участие в осуществлении очень сложного, жизненно важного сторожевого рефлекса. Сторожевой рефлекс проявляется в нарастании тонуса мышц сгибателей и снижении тонуса мышц разгибателей при внезапном воздействии на организм звукового или светового раздражителей. Это подготавливает организм к осуществлению бегства от раздражителя (пассивный оборонительный рефлекс) или же актов противодействия раздражителю (активный оборонительный рефлекс). При нарушении сторожевого рефлекса человек не может быстро переключаться с одного вида движения на другое. Следовательно, четверохолмия принимают участие в организации произвольных движений.

Вегетативные и сенсорные функции — в среднем мозге имеется вегетативное (парасимпатическое) ядро глазодвигательного нерва (III пары), которое называют также как добавочное ядро

глазодвигательного нерва. Оно состоит из двух небольших ядер. Одно из них (ядро Якубовича — Вестфаля — Эдингера) иннервирует сфинктер зрачка и при своем возбуждении уменьшает диаметр зрачка. Второе ядро (ядро Перлеа), которое составляет основную массу добавочного ядра (примерно 96 %), возбуждает цилиарную мышцу глаза и тем самым повышает преломляющую способность хрусталика, т. е. обеспечивает процесс аккомодации.

Двигательные функции среднего мозга реализуются за счет нейронов двигательных ядер глазодвигательного и блокового нервов (они регулируют движение глазного яблока вверх, вниз, наружу, к носу и вниз к углу носа), нейронов четверохолмия, о чем говорилось выше, а также с участием нейронов красного ядра и черной субстанции осуществляется регуляция позы человека.

Эмоциогенная функция среднего мозга состоит в том, что дофаминергические нейроны вентральной области покрышки (VTA) являются компонентами системы «вознаграждения», при активации которой возникают чувство наслаждения, чувство приятного, либо при их активации возникают чувства отвращения, боязни, страха.

Развитие среднего мозга в онтогенезе. К моменту рождения в функциональном и морфологическом отношении средний мозг является недостаточно созревшим. Например, типичный безусловный ориентировочный рефлекс формируется на 4—5-м месяце жизни. У новорожденного слабо развиты нейроны черной субстанции — их зрелость формируется к 6—7 годам и способствует возможности совершения тонких и точных движений пальцев рук, а, следовательно, овладению навыками письма. У новорожденных и грудных детей недостаточно сформированы нейронные структуры, управляющие движением глазных яблок и аккомодационным процессом. В то же время у новорожденных хорошо развит зрачковый рефлекс, тонические и установочные рефлексы. В процессе развития эти рефлексы становятся компонентами более сложных двигательных рефлексов.

7.5. Ретикулярная формация ствола мозга

Как уже отмечалось выше, в продолговатом мозге, в мосте и в среднем мозге содержатся нейроны ретикулярной формации (РФ). Под ретикулярной формацией обычно понимают клеточную массу, лежащую в толще ствола мозга (от нижних отделов продолговатого до промежуточного мозга). Эта клеточная масса слабо структурирована, не имеет четких границ, а внутри ретикулярной формации вкраплены чувствительные и двигательные ядра продолговатого, среднего и промежуточного мозга, о которых говорилось выше. Хотя до настоящего времени нет общепризнанной классификации

всех ядер ретикулярной формации, тем не менее, можно говорить о следующих образованиях.

В продолговатом мозге выделяют: 1) гигантоклеточное ядро, 2) верхнее ядро, 3) заднее (дорсальное) парамедиальное ядро, 4) вставочное ядро, 5) ядро околоодиночного пути, 6) комиссуральное ядро, 7) ядра шва продолговатого мозга.

В варолиевом мосту выделяют: 1) ядра шва моста, 2) нижнее ретикулярное ядро (как продолжение гигантоклеточного ядра продолговатого мозга), 3) верхнее ретикулярное ядро (как продолжение верхнего ядра продолговатого мозга) и 4) ретикулярное ядро покрышки моста.

В среднем мозге — скопления нейронов ретикулярной формации вокруг водопровода, среди которых выделяют ядра покрышки.

Нейроны ретикулярной формации характеризуются немногочисленными длинными, прямыми и маловетвящимися дендритами, шипики которых слабо дифференцированы, без утолщений на концах. В медиальной части ретикулярной формации расположены так называемые крупные и гигантские клетки. В продолговатом мозге они сконцентрированы в гигантоклеточном ядре. Именно от этих клеток и отходят аксоны, формируя эфферентные пути, в частности, ретикулоспинальный тракт, пути к таламусу, мозжечку, базальным ганглиям, коре больших полушарий.

Функции ретикулярной формации (РФ). Часть ядер РФ предназначена для регуляции двигательной активности, т. к. аксоны их нейронов образуют ретикулоспинальный тракт, влияющий на состояние альфа-мотонейронов спинного мозга. Благодаря этому пути реализуется так называемое нисходящее влияние РФ.

Часть ядер РФ предназначены для регуляции деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, т. е. регулируют состояние ВНС.

Наконец, часть ядер РФ ствола мозга являются компонентами сенсорных систем, т. к. обеспечивают неспецифический сенсорный поток, благодаря которому происходит активация коры больших полушарий. Это так называемое восходящее влияние РФ, представление о котором сыграло ключевую роль в понимании механизмов активации мозга и регуляции цикла «бодрствование — сон».

Экспериментальные данные о существовании восходящего влияния РФ первоначально были получены в опытах на кошках (Ф. Бремер, Г. Мэгун и Д. Моруцци), в результате чего появилась возможность говорить о двух видах восходящего влияния РФ: активирующем и тормозном. Так, бельгийский нейрофизиолог Фредерик Бремер (Bremer F.) еще в 1935 г. показал, что при перерезке ствола мозга на уровне среднего мозга между передними и задними буграми четверохолмия (в этих условиях основная масса РФ остается ниже места перерезки), животное перестает реагировать

на внешние стимулы, а ЭЭГ становится подобной той, что наблюдается во время сна. Таким образом, был получен так называемый «изолированный передний мозг». Если же перерезка осуществлялась между продолговатым и спинным мозгом (т. е. связь между РФ и вышележащими отделами сохранялась), то животное реагировало на световые, звуковые, обонятельные и тактильные стимулы, а картина ЭЭГ была характерна для бодрствующего животного. Таким образом, в этом эксперименте была получена модель «изолированного головного мозга». Ф. Бремер также показал, что перерезка между мостом и средним мозгом приводит мезенцефальное животное в состояние комы и сна, в то время как рассечение между мостом и продолговатым мозгом такого состояния не вызывает. Это указывало на то, что восходящее активирующее (тоническое) влияние на кору мозга поступает преимущественно из РФ моста. Таким образом, был установлен важный факт, что для поддержания активного состояния переднего мозга необходим поток импульсов от РФ, главным образом, локализованной в области моста.

В последующем, используя методику электростимуляции, итальянские исследовали Гораций Мэгун (Magoun H.) и Джузеппе Моруцци (Moruzzi G.) обнаружили, что при раздражении структур РФ удается управлять состоянием животного. Так, если животное находится в сонном состоянии, то активация РФ вызывает его пробуждение, а прекращение стимуляции сопровождается возвращением животного в состояние сна или дремоты. В то же время при стимуляции ряда ядер РФ (прежде всего, локализованных в области моста), у бодрствующего животного возникает эпизодический глубокий сон. Это означает, что РФ ствола мозга, в том числе РФ моста содержит структуры, тормозящие функции коры мозга. Таким образом, в РФ моста были выделены две системы — активирующая и инактивирующая, которые находятся в реципрокных отношениях.

В дальнейшем было установлено, что во всех сенсорных системах часть афферентных волокон, независимо от их модальности, отправляется к нейронам РФ ствола мозга, активируя их, благодаря чему повышается влияние активирующей системы РФ на кору больших полушарий. П. К. Анохин и его сотрудники показали, что афферентные возбуждения от сенсорных рецепторов, проходя через ретикулярные нейроны сети, теряют специфичность, свойственную действующему стимулу, но приобретают способность актировать кору больших полушарий.

Первоначально считалось, что восходящие ретикуло-кортикальные пути диффузны и их действию подвержена более или менее равномерно вся поверхность больших полушарий. В последнее время все чаще говорят о некоторой топике распределения ретикулярных восходящих афферентов, оканчивающихся, как известно, в верхних слоях коры. Показано, что восходящие ретикулярные

влияния на кору носят тонический характер, повышая уровень возбудимости корковых нейронов, не меняя в корне характер их ответов на специфические сигналы. Поскольку активация РФ возможна из самых разнообразных источников, а ее восходящие влияния распространяются на обширные области коры, то стала ясна роль этой структуры в ориентировочной реакции и межсенсорном взаимодействии.

В физиологии широко известен факт повышения чувствительности одной анализаторной системы при стимуляции другой (гетеросенсорная стимуляция). Несомненно, что в этом случае роль РФ является ведущей. Влияние РФ на кору мозга в условиях целостного поведения никогда не бывает изолированным. По современным представлениям, РФ ствола мозга входит составной частью в так называемую восходящую неспецифическую систему, в которую включены и неспецифические ядра таламуса, передние лобные доли, а также хвостатое ядро, о чем подробнее указано в наших учебниках «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» и «Нейрофизиология: основы психофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

7.6. Таламус как часть промежуточного мозга

Введение. Промежуточный мозг (diencephalon, диенцефалон) — это сложно организованная структура мозга, принимающая участие в реализации различных функций мозга, в том числе как компонент сенсорных, двигательных и вегетативных систем мозга, обеспечивающий целостную деятельность организма. Промежуточный мозг развивается из второго мозгового пузыря (стадия пяти мозговых пузырей). Из нижней стенки этого мозгового пузыря образуется филогенетически более старая область — гипоталамус, или подбугорье. Боковые стенки пузыря значительно увеличиваются в объеме и превращаются в таламус, или зрительный бугор, и метаталамус (обе эти структуры представляют собой филогенетически более новые образования). Из верхней стенки пузыря образуется эпиталамус и крыша III желудочка.

Таким образом, в состав промежуточного мозга входят структуры мозга, которые располагаются вокруг третьего желудочка. Боковые стенки этого желудочка образованы таламусом, нижняя и нижнебоковая стенки — гипоталамусом (подбугорьем), верхняя стенка — сводом и эпиталамусом, который содержит железу внутренней секреции (эпифиз). Латеральной границей промежуточного мозга является внутренняя капсула, которая отделяет промежуточный мозг от подкорковых ядер. Структура, нейронная организация и функции основных образований промежуточного мозга — таламуса и гипоталамуса — столь различны, что их рассматривают отдельно как самостоятельные отделы ЦНС.

Таламус, или зрительный бугор. Таламус (thalamus) представляет собой крупное, неправильно-яйцевидной формы скопление серого вещества (рис. 7.3). Передний его конец заострен в виде переднего бугорка, а задний расширен в виде подушки (pulvinar, пульвинар). Правый и левый таламус соединяются между собой межталамическим сращением (adhesio interthalamica), степень выраженности которого (вплоть до полного его отсутствия) у человека очень индивидуальна. В каждом таламусе выделяют вентральную (переднюю) область и более утолщенную часть — дорсальную (заднюю) область таламуса.

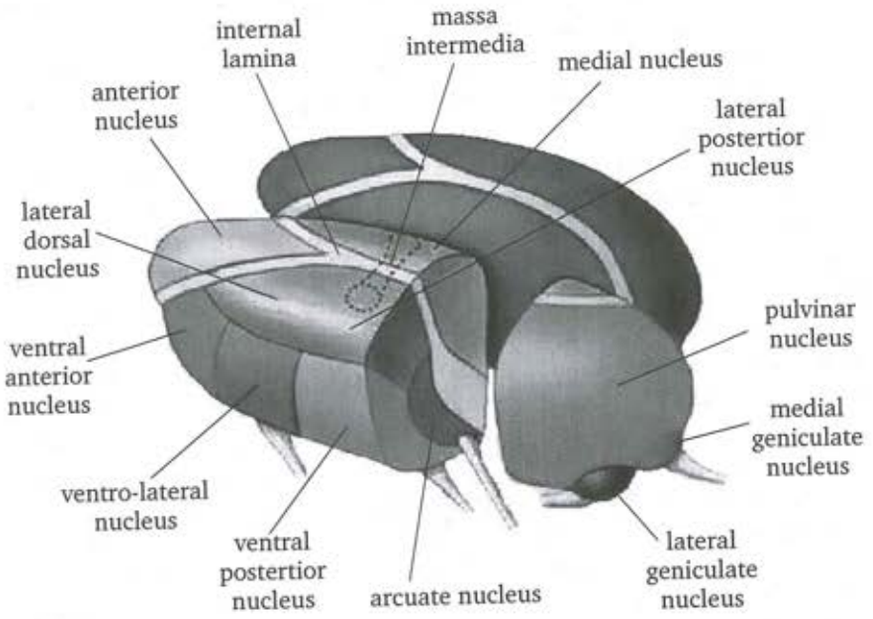


Рис. 7.3. **Топография ядер таламуса. Таламус делится прослойкам белого вещества (internal lamina) на три области — переднюю, медиальную и латеральную:** internal lamina — внутренняя пластинка; massa intermedia — межталамическое сращение; medial nucleus — медиальные ядра; lateral postertior nucleus — латеральное заднее ядро; pulvinar nucleus — пульвинарное ядро; medial geniculate nucleus — медиальное коленчатое тело; lateral geniculate nucleus — латеральное коленчатое тело; arcuate nucleus — дугообразное ядро; ventral postertior nucleus — вентральное заднее ядро; ventro-lateral nucleus — вентролатеральное ядро; ventral anterior nucleus — вентральное переднее ядро; lateral dorsal nucleus — латеральное дорзальное ядро; anterior nucleus — передние ядра

Тонкий Y-образный слой миелинизированных нервных волокон, так называемая внутренняя медуллярная пластинка, разграничивает

между собой три области ядер таламуса: переднюю, медиальную и латеральную (боковую). В свою очередь, горизонтальная пластинка делит латеральную (боковую) область на дорзальную (заднюю, или верхнюю) и вентральную (переднюю, или нижнюю) области. Таламус представляет собой скопления нейронов, т. е. ядер, число которых составляет не менее 120. Они соединены между собой внутриталамическими волокнами. С функциональной точки зрения, часть ядер таламуса выполняет сенсорную функцию, часть — является компонентами двигательной системы, а часть — компонентами вегетативной системы и лимбической системы.

Среди сенсорных ядер таламуса выделяют три группы ядер:

1) специфические релейные (переключательные, проекционные) ядра, которые доставляют сенсорную информацию в соответствующие проекционные области коры;

2) специфические ассоциативные ядра (обрабатывают сенсорную информацию и доставляют ее в ассоциативные области коры большего мозга);

3) неспецифические ядра, активирующие проекционные и ассоциативные области коры за счет поступающих сенсорных сигналов.

Большинство ядер таламуса имеют свое анатомическое название. У некоторых ядер с введением новых анатомических номенклатур частично название изменялось. Это в настоящее время нередко приводит к затруднению восприятия научного и учебного материала. Для удобства понимания и с функциональной точки зрения ядра таламуса предложено объединять в группы. Большинство современных авторов (например, Sheridan N., Tadi P., 2019) говорят о шести группах ядер, в том числе о таких, как 1) передние ядра, 2) медиальные ядра, 3) боковые (латеральные) ядра, 4) ретикулярные ядра, 5) внутриламинарные ядра, 6) ядра средней линии.

Часть авторов (например, Синельников Р. Я., Синельников Я. Р., 1996; Фениш Х., 1996) выделяет дополнительно еще три области, в том числе: 1) ядра метаталамуса или задние, ядра, 2) ядра неопределенной зоны и 3) субталамические ядра.

Рассмотрим более детально сведения об основных шести группах ядер таламуса.

1. **Передние ядра** располагаются в переднем бугорке таламуса, т. е. в ростральной части дорсального таламуса. В их состав входят три ядра: а) переднее дорсальное (верхнее), или переднедорсальное ядро, или антеродорсальное ядро; б) переднее вентральное ядро, или передневентральное ядро, или антеровентральное ядро; в) переднее медиальное ядро, или переднемедиальное ядро, или антеромедиальное ядро, являющееся рудиментарным ядром (на рис. 7.3 они не выделены). Основным ядром этой группы является переднедорсальное ядро.

В целом, к передним ядрам подходят волокна сосцевидно-таламического пучка, или пучка Вик-д-Азира. Отростки нейронов передних ядер таламуса направляются к поясной извилине. Таким образом, эти ядра включены в состав лимбической системы и участвуют в формировании мотиваций, эмоций, а также в регуляции деятельности вегетативной нервной системы (ВНС). Эти ядра имеют также отношение к формированию эпизодической памяти, поэтому они причастны к ориентации в пространстве, к пространственной навигации и к координации движений тела в соответствии с движениями головы и ее положением в пространстве. Они принимают участие в модуляции внимания и имеют отношение к процессам обучения, а повреждение этих ядер сопровождается различными формами амнезии.

Кроме того, передние ядра таламуса принято относить к ядрам ретрансляции ассоциативной информации. Все передние ядра, в том числе переднее дорсальное ядро, переднее вентральное ядро и переднемедиальное ядро, выполняют функцию моторных релейных ядер, т. е. являются компонентами двигательных систем мозга.

2. **Медиальные ядра.** Основным ядром этой группы является медиальное дорсальное (верхнее) ядро, или медиодорсальное ядро (mediodorsal nucleus, MD). Оно расположено вблизи от внутренней мозговой пластинки и связано с другими ядрами таламуса и лобными долями коры. Это ядро является основным источником проекций таламуса на средние корковые слои префронтальной коры. Считается, что это ядро выполняет функцию ассоциативных ядер. В частности, отмечают (Miller R. et al., 2017), что медиодорсальное ядро, взаимодействуя с медиальной префронтальной корой (mPFC), играет важную роль в принятии решений и в процессах обучения.

3. **Латеральная (боковая) группа ядер, в том числе дорсолатеральные и вентролатеральные ядра.** У человека латеральная (боковая) группа ядер таламуса подразделяется на дорсальный и вентральный уровни.

В группу **дорсолатеральных ядер** входят: 1) латеральное (боковое) дорсальное ядро (lateral dorsal nucleus); 2) латеральное (боковое) заднее ядро (lateral posterior nucleus); 3) ядра подушки таламуса (pulvinar thalami). При этом латеральное дорсальное ядро (lateral dorsal nucleus) и латеральное заднее ядро (lateral posterior nucleus) выполняют функцию ассоциативных ядер, а ядра подушки таламуса относят к группе специфических релейных и ассоциативных сенсорных ядер, в частности считается, что информация от нейронов ядра подушки поступает к ассоциативным зонам теменной и височной долей коры большого мозга.

В группу вентролатеральных ядер входят: 1) вентральное переднее ядро (ventral anterior nucleus, VA); 2) вентральное латеральное (боковое), или промежуточное ядро (ventral lateral nucleus, VL);

3) вентральное заднебоковое ядро (ventral posterolateral nucleus, VPL); 4) вентральное заднемедиальное ядро (ventral posteromedial nucleus, VPM).

Вентральное переднее ядро (ventral anterior nucleus, VA) выполняет функцию двигательного (моторного) релейного ядра и неспецифического сенсорного релейного ядра.

Вентральное латеральное ядро (ventral lateral nucleus, VL), **или промежуточное ядро** получает информацию от нейронов зубчатого ядра мозжечка (по зубчато-таламическому пути) и передает ее до коры больших полушарий, т. е. это ядро является компонентом двигательных систем мозга; одновременно это ядро выполняет функцию ассоциативных ядер, доставляя информацию к ассоциативным областям теменной доли.

Вентральное заднебоковое ядро (ventral posterolateral nucleus, VPL) является основным таламическим реле для ноцицептивной, тактильной и проприоцептивной информации от тела и головы. Показано, что это ядро поражается при алкоголизме и при ВИЧ-инфекции (Zahr N. et al., 2020).

Вентральное заднемедиальное ядро (ventral posteromedial nucleus, VPM) получает информацию от чувствительных нейронов тройничного (V пара), лицевого (VII пара), языкоглоточного (IX пара) и блуждающего (X пара) нервов, которые образуют общее ядро одиночного пути (NTS) и передает информацию в составе центральных таламических лучистостей к нейронам постцентральной извилины коры больших полушарий. Однако по другим данным, это ядро выполняют функцию ассоциативных ядер, посылая информацию к лобной ассоциативной доле коры.

4. **Ретикулярные ядра** (reticular nucleus). Как известно латеральная (боковая) группа ядер таламуса покрыта тонким слоем миелинизированных нервных волокон — так называемой внешней медуллярной пластинкой. Между этим пучком нервных волокон и внутренней капсулой находится тонкий слой тормозных ГАМК-ергических нейронов, образующих ретикулярное ядро. К этому ядру подходят волокна от различных отделов коры полушарий большого мозга, от бледного шара и ретикулярной формации (РФ) ствола мозга. В свою очередь волокна от этого ядра идут к соседним ядрам таламуса и к РФ среднего мозга, регулируя их активность.

Полагают (Sheridan N., Tadi P., 2019), что ретикулярные ядра таламуса — это неспецифические сенсорные ядра, благодаря чему регулируется активность многих ядер таламуса и нейронов различных зон коры больших полушарий. Кроме того, ретикулярные ядра таламуса рассматриваются в качестве компонента двигательных систем мозга.

Полагают также (Кураев Г. А. и соавт., 1995), что продолжением области ретикулярных ядер является так называемая неопределенная зона (zona incerta), которая расположена между вентральным таламусом и субталамическим ядром. Нередко ее называют полем Фореля (A. Forel), нейроны которого связаны к красным ядром среднего мозга. Полагают, что неопределенная зона (в том числе поле Фореля) связана с бледным шаром. В ее составе выделяют три основных скопления диффузно расположенных нейронов, которые обозначают как ядро поля H, ядро поля H_1 и ядро поля H_2. Очевидно, эти ядра относятся к неспецифическим ядрам таламуса и, возможно, к двигательным системам мозга.

5. **Внутрипластинчатые, или интраламинарные, или внутриламинарные ядра** (Intralaminar nuclei). Они располагается внутри Y-образной внутренней медуллярной пластинки и представляют собой мелкие образования (Sheridan N., Tadi P., 2019). Выделяют две группы ядер: ростральные (rostral intralaminar nuclei) и каудальные (caudal intralaminar nuclei).

Группа **ростральных интраламинарных ядер** содержит центральное срединное, или медиальное ядро (central medial nucleus), центральное латеральное ядро (central lateral nucleus) и парацентральное ядро (paracentral nucleus).

Группа **каудальных интраламинарных ядер** содержит центромедианное ядро (centromedian nucleus) и парафасцикулярное ядро (parafascicular nucleus).

В целом **интраламинарные ядра** рассматривают как интегративные ядра, которые функционально соответствуют ретикулярной формации (РФ) ствола мозга, т. к. они выполняют функцию неспецифических сенсорных ядер, посылая сигналы к коре больших полушарий (Sheridan N., Tadi P., 2019). Кроме того, самое крупное ядро из группы интраламинарных ядер, т. е. центральное срединное ядро, связано с базальными ядрами (полосатым телом) и с гипоталамусом. Это ядро, как и другие интраламинарные ядра, является компонентом двигательных систем мозга и причастно к регуляции вегетативных функций и к деятельности лимбической системы, а в целом имеет отношение к формированию интегративных поведенческих реакций (Sheridan N., Tadi P., 2019).

6. **Срединные, или центральные, ядра, или ядра средней линии** (Midline thalamic nuclei). Они залегают у медиальной поверхности таламуса под эпендимой, которая покрывает эту поверхность, т. е. они непосредственно примыкают к верхней боковой стенке III желудочка мозга. Сообщают (Кураев Г. А. и соавт., 1995; Millan E. et al., 2017; Sheridan N., Tadi P., 2019; Zhou K., Zhu Y., 2019), что в их составе находятся такие ядра, как 1) переднее паравентрикулярное ядро, 2) заднее паравентрикулярное ядро, 3) ромбовидное ядро, 4) соединяющее, или объединяющее, ядро, 5) паратениальное ядро, 6) медиальное вентральное ядро, 7) центральное переднеме-

диальное ядро, 8) центральное заднемедиальное ядро, 9) медиальное центральное ядро, 10) центральная серая масса.

Паравентрикулярные ядра расположены в стенке III желудочка. Они состоят из нейросекреторных клеток, продуцирующих вазопрессин, ангиотензин II и ренин. Ромбовидное ядро расположено в межталамическом сращении (intermediate mass). Соединяющее ядро, которое отсутствует у 28 % мужчин и 14 % женщин, начинается от переднего бугорка таламуса и заходит в межталамическое сращение.

В целом ядра средней линии причастны к регуляции деятельности внутренних органов за счет изменения состояния ВНС и продукции нейрогормонов. Кроме того, они выполняют функцию неспецифических активаторов нейронов коры, т. е. относятся к неспецифическим ядрам таламуса.

Сообщают (Millan E. et al., 2017; Zhou K., Zhu Y., 2019), что паравентрикулярные ядра таламуса (PVT), получая обширную информацию от ствола мозга и гипоталамуса и будучи связаны с лимбической системой, имеют отношение к формированию пищевой мотивации, регулируют прием пищи, а также регулируют поведение, связанное с употреблением наркотиков, в том числе за счет влияния на систему вознаграждения, которая представлена дофаминергическими нейронами вентральной области покрышки, дофаминчувствительными нейронами прилежащего ядра и префронтальной коры. Остальные срединные ядра (ромбовидное, соединяющие) также участвуют в регуляции деятельности внутренних органов.

Метаталамус представлен коленчатыми телами — медиальными (medial geniculate nucleus), и латеральными (lateral geniculate nucleus). Это продолговато-овальные бугорки, расположенные латеральнее и книзу от подушки таламуса. При этом медиальные коленчатые тела связаны между собой с помощью вентральной супраоптической спайки, или спайки Гуддена. В каждом из них имеются ядра соответственно медиального и латерального коленчатого тел. Эти ядра имеют задние части, расположенные в области метаталамуса, и передние части, расположенные в нижнем таламусе. Среди нейронов коленчатых тел имеются слуховые и зрительные нейроны, воспринимающие информацию соответственно от слуховых и зрительных рецепторов. Полагают, что от нейронов медиального и латерального коленчатых тел информация поступает к тем же областям коры, что и от нейронов подушки, т. е. к ассоциативным зонам теменной и височной долей коры большого мозга. При этом от нейронов медиального коленчатого тела она достигает нейронов слуховой коры, а от нейронов латерального коленчатого тела — нейронов зрительной коры. В целом ядра метаталамуса относятся к сенсорным специфическим релейным, или переключательным,

ядрам. Отметим, что Г. А. Кураев и соавт. (1995) включают коленчатые тела в группу задних ядер таламуса.

Субталамическое ядро (Subthalamic nucleus), **или люисово тело.** Оно расположено в нижнем отделе вентрального (нижнего) таламуса, между внутренней капсулой и неопределенной зоной. Это ядро имеет тесные связи с бледным шаром, в связи с чем его относят к числу центров экстрапирамидной системы, т. е. к двигательным системам мозга.

Эпиталамус (epithalamus), **или надталамус**. Он включает эпифиз (epiphysis cerebri), т. е. шишковидное тело, или шишковидную железу (corpus pineale), о гормонах которой сообщается ниже. Кроме того, в состав эпиталамуса входят поводки, или habenulae (соединяясь между собой, они образуют спайки поводков) и эпиталамическая спайка, или задняя спайка мозга. Каждый поводок содержит медиальное и латеральное ядра поводка. В этих ядрах заканчивается большинство волокон мозговой полоски таламуса (остальная часть этих волокон проходит через спайку поводка либо к ядрам поводка противоположной стороны, либо к верхнему холмику крыши среднего мозга). Основная часть аксонов нейронов, находящихся в ядрах поводка, проходит в составе поводково-межножкового пути, который доходит до межножкового ядра, залегающего вблизи базальной поверхности переднего продырявленного вещества. Эпиталамус контролирует деятельность органа обоняния, принимает участие в тормозном контроле над формированием половой системы организма, регулирует деятельность организма в соответствии с уровнем освещенности окружающей среды.

Связи таламуса, метаталамуса и эпиталамуса. Все сенсорные потоки, за исключением обонятельного, идут к таламусу и метаталамусу, а от них к коре больших полушарий. Среди них выделяют четыре основных потока.

1. **Спинномозговая петля.** Представляет собой продолжение переднего и латерального спинно-таламического путей, т. е. аксонов нейронов собственного ядра заднего рога, по которым проводятся импульсы тактильной (передний путь), а также болевой и температурной (латеральный путь) чувствительности к нейронам заднелатерального вентрального ядра. От этих нейронов информация поступает в постцентральную извилину в составе центральной таламической лучистости.

2. **Медиальная петля.** Она является продолжением тонкого и клиновидного пучков, т. е. образована внутренними дугообразными волокнами, которые представляют собой аксоны нейронов, расположенных в бугорке тонкого и клиновидного пучков. В таламусе эти волокна переключаются на нейроны заднелатерального вентрального ядра, аксоны которых идут к постцентральной изви-

лине коры больших полушарий в составе центральных таламических лучистостей.

3. **Тройничная петля.** Она образована отростками нервных клеток, составляющих чувствительные ядра тройничного нерва (V пара), лицевого нерва (VII пара), языкоглоточного нерва (IX пара) и блуждающего нерва (X пара), которые образуют общее ядро — ядро одиночного пути (NTS). Эти отростки достигают нейронов заднемедиального вентрального ядра, от которого информация поступает к нейронам постцентральной извилины коры больших полушарий в составе центральных таламических лучистостей.

4. **Латеральная петля.** В ее составе нервные волокна (аксоны переднего и заднего улиткового ядер, проходящие через трапециевидное тело), которые несут информацию от слуховых рецепторов до нейронов медиального коленчатого тела. От этих нейронов начинается слуховая лучистость, доставляющая информацию к средней части верхней височной извилины.

5. **Зрительный тракт.** В его составе идут волокна зрительного нерва (т. е. аксоны ганглиозных клеток сетчатки) до ядер подушки таламуса и ядер латерального коленчатого тела, от которых информация в составе зрительной лучистости (т. е. задней таламической лучистости) доходит до зрительной коры.

От таламуса и метаталамуса к новой коре и к архипалеокортексу идут нервные волокна в составе таламических лучистостей. Среди них выделяют такие, как:

1) **передние таламические лучистости** — от верхнего медиального ядра таламуса к коре боковой, нижней и медиальной поверхности лобных долей, а также от передних ядер таламуса к поясной извилине (проходят через переднюю ножку внутренней капсулы и обеспечивают двухсторонние связи таламуса и коры);

2) **центральная таламическая лучистость** — от вентролатеральной группы ядер таламуса к предцентральной и постцентральной извилинам, а также к прилежащим отделам коры лобной и теменной долей; эти пучки, несущие информацию от мышечных, сухожильных, суставных и кожных рецепторов головы, туловища и конечностей, проходят через заднюю ножку внутренней капсулы;

3) **нижняя ножка таламуса** — соединяет подушку таламуса и ядро медиального коленчатого тела с корой затылочной и височной долей полушарий большого мозга (проходят через заднюю ножку внутренней капсулы);

4) **задние таламические лучистости**, или зрительная лучистость (лучистость Грациоле), по которой идет информация от подкорковых центров зрения к зрительной коре и к зрительным и слуховым центрам речи, в том числе в составе коленчато-коркового зрительного тракта (от латерального коленчатого тела) и подушково-коркового тракта (от клеток ядра, залегающего в подушке таламуса; у человека развит слабо); эти пути несут информацию от сетчатки глаза (через заднюю ножку внутренней капсулы).

Кроме того, к таламусу и метаталамусу подходят волокна от коры и подкорковых ядер, в том числе:

1) **корково-таламические волокна**;

2) **лучистость полосатого тела**, в составе которой проходят нервные волокна, соединяющие клетки экстрапирамидных областей лобной и теменной долей с ядрами полосатого тела, а также волокна, соединяющие хвостатое и чечевицеобразное тело с таламусом;

3) **таламический пучок**, состоящий из чечевицеобразного пучка и волокон от мозжечка; он несет информацию к переднему и латеральному вентральным ядрам таламуса;

4) **зубчато-таламический путь** — он начинается в мозжечке и в составе таламического пучка подходит к латеральному вентральному ядру таламуса;

5) **субталамический пучок** — идет от бледного шара к субталамическому ядру;

6) **сосцевидно-таламический пучок** (пучок Вик-д-Азира) — несет информацию от сосцевидного тела к передним ядрам таламуса.

От таламуса идут волокна к гипоталамусу. В частности, это **паравентрикулярные волокна**, которые проходят под эпендимой III желудочка и обеспечивают двухсторонние связи медиальных ядер таламуса с ядрами гипоталамуса. Часть этих волокон входит в состав заднего продольного пучка, или пучка Шютца, который связывает ядра гипоталамуса с ядрами ствола мозга.

В целом можно заключить, что у человека к ядрам таламуса приходят импульсы от зрительной, слуховой, вкусовой, кожной, мышечной систем, от ядер черепно-мозговых нервов, мозжечка, бледного шара, спинного и продолговатого мозга. При этом одна половина ядер таламуса дает проекции в ограниченные области коры (специфические, релейные, или переключательные ядра), другая половина дает проекции к подкорковым структурам и направляет коллатерали к коре полушарий головного мозга (неспецифические ядра, а также ассоциативные ядра). Одна часть ядер таламуса (паллиоталамическая) имеет прямые двусторонние связи с корой головного мозга, другая часть (трунко-таламическая) таких связей не имеет. Аксоны монопроекционных ядер заканчиваются в определенной зоне коры, а аксоны олигопроекционных ядер могут одновременно заканчиваться в разных проекционных зонах коры.

Функции таламуса. Выше мы уже отмечали, что ядра таламуса относятся к компонентам сенсорных, двигательных и вегетативных систем мозга. Кроме того, ядра таламуса имеют важное значение для деятельности лимбической системы и в организации поведенческой деятельности, в том числе условно-рефлекторной.

Сенсорные функции таламуса и метаталамуса реализуются за счет поступления всех сенсорных потоков (за исключением потока импульсов от обонятельных рецепторов) в специфические, или релейные, переключательные ядра таламуса. Эти ядра выполняют функцию подкорковых сенсорных центров. Затем информация от них поступает в проекционные области коры, а также в ассоциативные и неспецифические ядра таламуса и метаталамуса. Сенсорная информация от ассоциативных ядер таламуса и метаталамуса поступает к ассоциативным областям коры большого мозга, а информация от неспецифических ядер таламуса достигает проекционных и ассоциативных областей коры, вызывая их диффузную активацию.

Специфические (синонимы: релейные, переключательные) ядра таламуса. К этим ядрам относят структуры, входящие в состав передних ядер таламуса (переднее дорсальное ядро, переднее вентральное, переднее медиальное), вентролатеральных ядер (заднемедиальное вентральное ядро, заднелатеральное вентральное ядро, медиальное вентральное ядро, латеральное вентральное ядро), а также задние ядра таламуса, или ядра подушки и латеральные и медиальные коленчатые тела. В специфических релейных ядрах таламуса переключаются афферентные импульсы от периферических рецепторов или от первичных воспринимающих ядер нижележащих стволовых структур.

Основную массу клеток специфических ядер составляют «релейные» нейроны с небольшим диаметром тела, длинным аксоном и слаборазвитой дендритной системой. «Релейные» клетки окружены вставочными интернейронами, многие из которых имеют тормозную функцию. В этих ядрах также содержатся длинно-аксонные клетки, дающие коллатерали к ассоциативным и неспецифическим ядрам таламуса, а также к нейронам ретикулярной формации (РФ) среднего мозга. Аксоны «релейных» нейронов имеют локальную проекцию в строго определенные участки коры (соматотопическая локализация). Они моносинаптически связаны аксосоматическими синапсами с нейронами III—IV слоев коры.

В нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020) приводятся данные о конкретном участии таламических релейных (и ассоциативных) ядер в обработке сенсорной информации. В эксперименте показано, что одиночное раздражение соответствующей рецепторной области вызывает в специфическом релейном ядре первичный положительно-отрицательный электрический ответ, который предшествует появлению вызванного потенциала в коре больших полушарий. Одиночное электрическое раздражение специфического ядра вызывает в соответствующей проекционной зоне коры первичный положительно-отрицательный ответ, а ритмическая низкочастотная стимуляция — реакцию усиления. Нарушение функции специфических ядер приводит к выпадению конкретных видов чувствительности, а разрушение релейных ядер приводит к полной и необратимой потере соответствующей чувствительности.

Ассоциативные ядра таламуса и метаталамуса. К этим структурам относятся медиальные ядра (в частности, их основное ядро — дорсальное медиальное ядро, или медиодорсальное ядро), отдельные ядра из вентролатеральной группы (заднее латеральное ядро, дорсальное латеральное ядро, латеральное вентральное ядро и медиальное вентральное ядро), ядра подушки, медиального и латерального коленчатых тел. Ассоциативные ядра промежуточного мозга являются филогенетически более новым приобретением. Афферентные импульсы к ассоциативным ядрам поступают, главным образом, не из периферических отделов сенсорных систем, а от специфических и других ядер таламуса и метаталамуса, хотя при этом сохраняется топическое распределение информации. Например, в дорсальном латеральном ядре преобладают реакции нейронов на афферентные импульсы, идущие от рецепторов тела, в подушке — от рецепторов зрительного анализатора, а в медиальном коленчатом теле — от рецепторов слухового анализатора. Возбуждение от ассоциативных ядер направляется к ассоциативным областям коры и частично — к вторичным проекционным областям коры.

Так, показано, что при возбуждении нейронов латерального вентрального ядра информация преимущественно направляется к теменной области, а от нейронов медиального вентрального ядра она идет к лобной доле. Информация от нейронов подушки поступает преимущественно к ассоциативным зонами теменной и височной долей коры большого мозга. При этом нейроны ассоциативных ядер связаны с ассоциативными областями коры моносинаптически — их аксоны доходят до I и II слоев коры, отдавая по пути коллатерали в IV—V слои коры и образуя аксосоматические контакты с пирамидными нейронами. Большинство нейронов ассоциативных ядер таламуса и метаталамуса являются мультиполярными, способными выполнять полисенсорные функции. Поэтому, как правило, они реагируют только на комплексные раздражения. На таких полисенсорных нейронах происходит конвергенция возбуждений разных модальностей и формируется интегрированный сигнал, который затем передается в ассоциативную кору большого мозга.

В целом обширные связи ассоциативных ядер таламуса и метаталамуса с сенсорными системами и двусторонние связи с ассоциативными областями коры обеспечивают более высокий уровень интегративных процессов, чем в специфических ядрах. В экспериментах было показано, что электрическое раздражение ассоциативных ядер вызывает в ассоциативных областях коры вторичные

ассоциативные положительно-отрицательные ответы, которые не исчезают ни после разрушения первичных корковых зон, ни после разрушения ретикулярной формации мозгового ствола.

Неспецифические сенсорные ядра таламуса. К этим ядрам относятся срединные ядра таламуса (переднее и заднее паравентрикулярные ядра, ромбовидное и соединяющее ядра), внутрипластинчатые ядра (центральное срединное, парацентральное, парафасцикулярное, или центромедиальное, латеральное центральное, медиальное центральное), ретикулярные ядра таламуса, а также некоторые ядра из вентролатеральной группы (например, переднее вентральное ядро). Неспецифические ядра таламуса морфологически отличаются от других ядер таламуса и метаталамуса тем, что они имеют преимущественно «ретикулярное» строение, т. е. состоят, в основном, из густой сети нейронов с длинными, слабо ветвящимися дендритами.

Аксоны неспецифических ядер таламуса проецируются на кору больших полушарий более диффузно, чем специфические ядра, при этом они направляются к нейронам всех слоев коры и образуют аксо-дендритные синапсы на пирамидных нейронах многих участков коры. Афферентные импульсы к неспецифическим ядрам таламуса поступают, главным образом, от нейронов ретикулярной формации (РФ) мозгового ствола, от нейронов специфических релейных ядер таламуса, а также от нейронов гипоталамуса, лимбической системы, базальных ядер и коры большого мозга. Возбуждение неспецифических ядер вызывает генерацию в коре больших полушарий характерную веретенообразную электрическую активность. Искусственное электрическое раздражение одиночными стимулами, как правило, не вызывает электрических ответов в коре. Ритмическая низкочастотная электростимуляция вызывает реакцию вовлечения (синхронизацию), а высокочастотная электростимуляция индуцирует реакцию активации, т. е. десинхронизацию электрической активности коры.

В целом нейроны неспецифических ядер не приводят к возникновению возбуждения сенсорных нейронов коры большого мозга, а изменяют их чувствительность к специфической афферентации. Иначе говоря, неспецифические ядра таламуса оказывают на кору головного мозга модулирующее влияние, регулируют ее функциональное состояние, причем, преимущественно тех областей коры, которые в данный момент времени участвуют в обработке поступающей сенсорной информации. Вот почему деятельность неспецифических ядер таламуса тесно связана с регуляцией ритма «бодрствование — сон», а также с обеспечением интегративных процессов мозга, благодаря которым реализуются условно-рефлекторная деятельность и различные компоненты психической деятельности.

На важную роль неспецифических ядер в этих процессах указывают и клинические наблюдения — поражение неспецифических ядер таламуса у человека в результате болезни или при оперативных вмешательствах приводят к нарушениям сознания. Различные изменения сознания получены и при электрических воздействиях на неспецифические структуры таламуса через электроды с лечебной целью. Все эти факты привели к представлению о локализации в неспецифических ядрах таламуса «центроэнцефалической» системы мозга.

Роль тормозных процессов в работе сенсорных (релейных, ассоциативных и неспецифических) ядер таламуса и метаталамуса. В нейронных сетях всех видов сенсорных ядер таламуса и метаталамуса происходят сложные интегративные процессы, связанные с переработкой сенсорной информации. Одним из механизмов такой интеграции являются тормозные процессы, которые проявляются в наличии длительных тормозных постсинаптических потенциалов в нейронных структурах таламуса. В сенсорных ядрах выявляются прямое и возвратное торможение. Так, после возбуждения афферентными сигналами в релейных нейронах таламуса наблюдается тормозной постсинаптический потенциал, возникающий по механизму возвратного торможения, после которого вновь возникает возбудительный постсинаптический потенциал.

С периодическим чередованием возбуждения и возвратного торможения в релейных нейронах таламуса связана генерация ритмической электрической активности мозга. Торможение способствует созданию пространственного контраста вокруг основного возбужденного очага, организует во времени реакции нейронов, обеспечивает синхронизацию нейронной активности за счет одновременного влияния на возбудимость очень многих нейронов со стороны тормозных клеток.

Участие таламуса в деятельности ноцицептивного анализатора. К числу надсегментарных функций таламуса относится анализ болевой чувствительности и организация болевых реакций. По мнению многих исследователей, таламус является высшим центром болевой чувствительности — импульсы, идущие к нейронам таламуса от поврежденных участков тела и внутренних органов, вызывают активацию таламических нейронов и субъективные болевые ощущения. У «таламических» животных сильные раздражения сенсорных входов вызывают крик, вегетативные и поведенческие реакции.

Полагают, что ощущение боли связано с возбуждением неспецифических ядер таламуса. Иначе говоря, для возникновения ощущения боли не требуется участие нейронов коры. В определенной степени это подтверждается и клиническими наблюдениями —

у людей с патологическим раздражением таламических структур возникают очень сильные болевые ощущения.

Двигательные системы таламуса. Полагают, что среди специфических релейных ядер таламуса помимо сенсорных ядер имеются и моторные релейные ядра, участвующие в организации движений, в том числе, таких как сосание, жевание, глотание, смех. При этом с участием таламуса двигательные реакции организма интегрируются в таламусе с вегетативными процессами, обеспечивающими эти движения. В частности, известно, что в специфических моторных ядрах таламуса происходит переключение импульсации, идущей от ядер мозжечка и бледного шара к моторной коре. Тем самым двигательная кора получает информацию об имеющихся в подкорковых ядрах и мозжечке двигательных программах.

К двигательным (моторным) релейным ядрам относятся переднее вентральное ядро, латеральное вентральное, или промежуточное, ядро; субталамическое ядро, ретикулярные ядра, неопределенная зона (ядра поля H, H_1 и H_2). Не исключено, что функцию моторных релейных ядер выполняют передние ядра таламуса (переднее дорсальное ядро, переднее вентральное ядро и переднемедиальное ядро), а также внутрипластинчатые ядра (центральное срединное, парацентральное, парафасцикулярное, латеральное центральное и медиальное центральное), т. к. показана их причастность к организации сложных двигательных актов при эмоциональных реакциях.

Участие таламуса в деятельности лимбической системы и в регуляции вегетативных функций. За счет наличия сосцевидно-таламического тракта, по которому информация от гиппокампа и гипоталамуса поступает в передние ядра таламуса (переднее дорсальное ядро, переднее вентральное ядро и переднемедиальное ядро), а затем от них она достигает поясной извилины, таламус включен в круг Пейпеца и в целом в лимбическую систему — тем самым таламус участвует в формировании мотиваций и поведения, направленного на удовлетворение возникающих потребностей, а также в реализации эмоций как результат оценки вероятности достижения полезного результата.

Участие таламуса в этих реакциях объясняется, в частности, тем, что он является коллектором почти всех сенсорных потоков, наличие которых является необходимым условием для реализации указанных функций. Не исключается, что внутрипластинчатые ядра таламуса (центральное срединное, парацентральное, парафасцикулярное, латеральное центральное и медиальное центральное) также имеют отношение к функционированию лимбической системы.

Полагают, что ядра таламуса принимают участие в регуляции работы внутренних органов за счет модуляции работы гипоталамических центров. Такая функция, вероятнее всего, обеспечивается

деятельностью срединных, или центральных, ядер, в том числе переднего паравентрикулярного ядра, заднего паравентрикулярного ядра, ромбовидного ядра и соединяющего ядра. Об этом свидетельствует способность паравентрикулярных ядер продуцировать вазопрессин, ангиотензин II и ренин, а также наличие тесной связи этих ядер с ядрами гипоталамуса.

Участие таламуса в реализации безусловных и условных двигательных рефлексов. Ядра таламуса, как показали эксперименты с экстирпацией коры большого мозга и подкорковых ядер у животных, способны выполнять функцию центров сложных безусловных рефлексов, инстинктов и условных рефлексов. У таких «таламических» животных сохраняются не только простые движения, но и сложные цепи двигательных реакций, обеспечивающих передвижение в пространстве (локомоции), сложные двигательные реакции, для которых необходима интеграция соматических мышц и мускулатуры внутренних органов (глотание, сосание, жевание). При повреждении таламуса все эти двигательные реакции нарушаются.

Участие таламуса в реализации сложных поведенческих реакций (интегративная функция таламуса). Реализация такой функции связана с тем, что в таламусе происходит взаимодействие огромного потока сенсорной информации, из которого наиболее важная информация направляется не только к коре большого мозга, но и к базальным ганглиям, гипоталамусу, гиппокампу, ядрам миндалевидного комплекса. Внутриталамические связи обеспечивают интеграцию сложных двигательных реакций с вегетативными процессами, регулируемыми структурами лимбической системы.

Таламические интегративные механизмы имеют большое значение для условно-рефлекторной деятельности, формирования эмоциональных реакций и мотивационного поведения. Оказывая большое влияние на состояние и деятельность коры больших полушарий, таламус сам находится под регулирующим и корригирующим влиянием коры. Эти нисходящие влияния осуществляются, прежде всего, через прямые кортикоталамические пути.

В целом двухсторонние связи между таламусом и корой позволяют говорить о наличии единой таламокортикальной системы, обеспечивающей интегративную деятельность мозга.

7.7. Гипоталамус как часть промежуточного мозга (общие сведения)

Гипоталамус (лат. hypothalamus — подбугорье) является передненижней частью промежуточного мозга, его филогенетически более старым отделом и в функциональном отношении является ком-

понентом лимбической системы и вегетативной нервной системы. Он находится под таламусом, под гипоталамической бороздой впереди задней продырявленной субстанции на дне и по бокам III желудочка (лат. venlriculus tertius), который представляет собой сагиттальную щель, расположенную в срединной плоскости; его ширина 4—5 мм, длина в верхнем отделе около 25 мм, максимальная высота — 25 мм). Гипоталамус представляет собой сложно организованную структуру, тесно связанную со многими отделами мозга и гипофизом. Соответственно эмбриональному развитию, гипоталамус делится на 2 отдела: передний и задний, или на переднюю и заднюю области.

Передний отдел — это серый бугор (лат. tuber cinereum), воронка (лат. infundibulum), которая является частью серого бугра, гипофиз (лат. hypophysis), зрительный перекрест (лат. chiasma opticum) и зрительный тракт (лат. tractus opticus).

Задний отдел — это сосцевидные тела (лат. corpora mamillaria) и задняя гипоталамическая область. Некоторые исследователи (например, Г. А. Кураев и соавт., 1995) в гипоталамическую область включают лежащую спереди от перекреста зрительных нервов преоптическую область и расположенное латерально субталамическое ядро Люиса.

Сложность восприятия названий областей (зон) гипоталамуса связана с тем, что его как объемное образование, чаще всего изображают, используя сагиттальный разрез, т. е. вид сбоку (рис. 7.4), и реже — используя фронтальный разрез (рис 7.5). Сагиттальный разрез объясняет появление таких названий областей гипоталамуса как передняя, промежуточная (бугровая, или серобугровая) и задняя (заднелатеральная). Фронтальный разрез более точно демонстрирует расположение ядер в правом и левом гипоталамусе относительно III желудочка мозга, срединного возвышения и зрительного тракта и поясняет происхождение таких названий областей гипоталамуса как медиальный, срединный и латеральный, а также таких названий ядер как дорсальное (верхнее) и вентральное (нижнее), паравентрикулярное, или перивентрикулярное, аркуатное (дугообразное).

Области, поля и ядра гипоталамуса. Число ядер гипоталамуса до сих пор четко не определено и нет единой классификации ядер. Чаще всего говорят о 32 парах ядер. Отдельные авторы (например, А. Д. Ноздрачев, 1991, 1997) говорят о 50 парах. Г. А. Кураев и соавт. (1995) отмечает, что число ядер варьирует от 15 до 48. Неоднозначность деления гипоталамуса на области обусловлена тем, что гипоталамус как объемное тело рассматривают в различных плоскостях. В сагиттальной плоскости (рис. 7.4) гипоталамус обычно разделяют на три области: переднюю (супраоптическую), среднюю (бугорную, или серобугорную, или медиальную) и заднюю (сосцевидную). При

этом в переднюю область включают три ядра (паравентрикулярное, супраоптическое и супраоптическое ядро), в среднюю область включают 6 ядер (супрахиазматическое, аркуатное, вентромедиальное и дорсомедиальное гипоталамические ядра, серобугорные ядра, серое перивентрикулярное вещество), а в заднюю область включают три ядра (медиальное и латеральное ядра сосцевидного тела, и заднее гипоталамическое ядро).

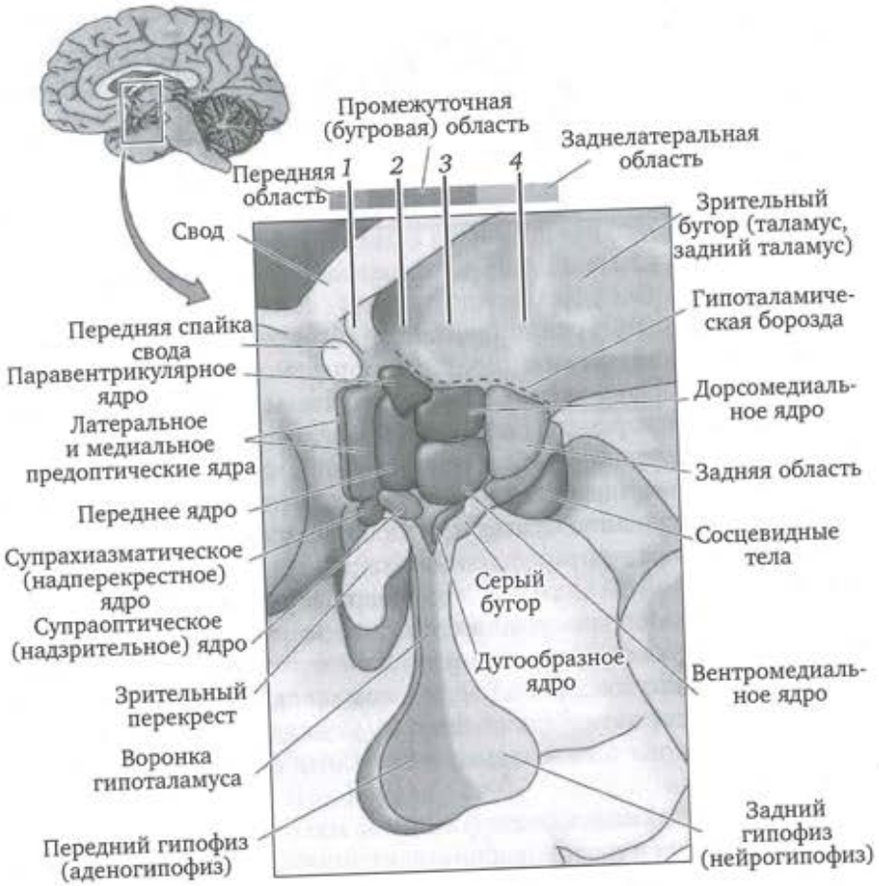


Рис. 7.4. **Ядра гипоталамуса при сагиттальном разрезе**

Примечание. Цвета ядер отражают их расположение, в том числе в передней области (голубой цвет), в промежуточной области (розовый и бледнорозовый цвета) и в заднелатеральной области (зеленый цвет). Дугообразное ядро имеет такие синонимы, как аркуатное ядро, ядро воронки, или инфундибулярное ядро.

Во фронтальной плоскости (рис. 7.5) гипоталамус делят на околожелудочковую, медиальную и латеральную области. В околожелудочковую область включают три основных ядра (переднее и заднее

перивентрикулярные и медиальное преоптическое), в медиальную область — тоже три ядра (аркуатное, вентромедиальное и дорсомедиальное), а в латеральную область — два ядра (латеральное гипоталамическое ядро и туберолатеральное ядро).

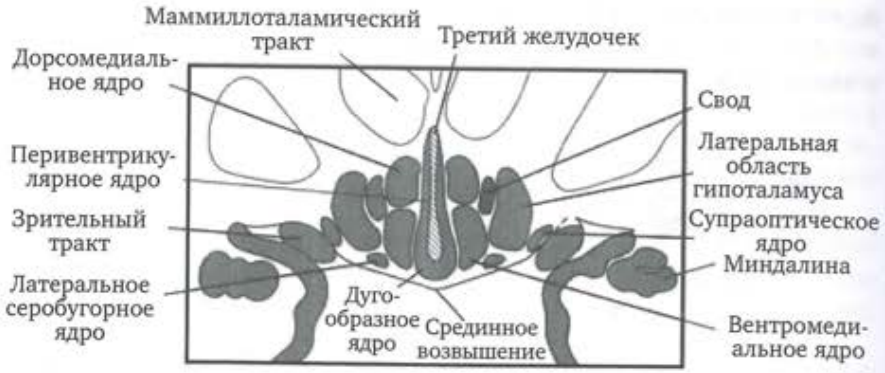


Рис. 7.5. **Расположение ядер гипоталамуса на фронтальном разрезе**

В классификации ряда морфологов (Синельников Р. Д., Синельников Я. Р., 1996; Фениш Х., 1996) гипоталамус рассматривается в различных плоскостях, в результате чего выделяют 4 гипоталамические области: верхнюю (дорсальную), переднюю, промежуточную и заднюю. В дорсальной области выделяют 2 ядра (внутриножковое ядро и ядро чечевицеобразной петли), в передней области — 5 ядер (медиальное предоптическое, латеральное предоптическое, супраоптическое, паравентрикулярное и переднее гипоталамическое), в промежуточной области — 6 ядер (ядро воронки, или инфундибулярное, или дугообразное, или аркуатное; серобугорные, или туберальные, ядра; заднее перивентрикулярное, а также гипоталамические ядра — вентромедиальное, дорсомедиальное, и дорсальное), а в задней области выделяют 3 ядра (медиальное и латеральные ядра сосцевидного тела и заднее гипоталамическое ядро), т. е. всего 14 ядер.

Функциональная классификация ядер гипоталамуса. Наряду с морфологическими классификациями были предложены и функциональные классификации ядер гипоталамуса. Так, еще в 1954 г. Вальтер Гесс (Hess W.) на основании исследования вегетативных и соматических реакций, вызванных локальным электрическим раздражением различных областей гипоталамуса, предложил выделить в гипоталамусе две функционально различные зоны — эрготропную, или зону локализации высших симпатических центров (ядра задней и латеральной областей гипоталамуса) и трофотропную зону, или зону локализации высших парасимпатических центров (ядра преоптической и передней областей гипоталамуса).

По его данным, раздражение ядер задней и латеральной области гипоталамуса вызывало у животных типичные симпатические эффекты (например, расширение зрачков, подъем кровяного давления, увеличение частоты сердечных сокращений, прекращение перистальтики кишечника), а их разрушение приводило к длительному снижению тонуса симпатической нервной системы и контрастному изменению всех перечисленных выше показателей. Все это послужило основанием назвать данные области эроготропными, т. е. повышающими работоспособность. Раздражение ядер преоптической и передней областей гипоталамуса вызывало активацию парасимпатической нервной системы, или трофотропные эффекты, т. е. направленные на восстановление и сохранение резервов организма.

Однако в последующем было установлено, что гипотеза о наличии двух антагонистических зон гипоталамуса является слишком обобщенной. Так, например, было показано, что сосудосуживающий (т. е. симпатический) эффект может быть получен при раздражении и задней, и передней областей гипоталамуса. Это означает, что нейроны, связанные с симпатическим отделом ВНС, присутствуют в этих обеих областях. С другой стороны, оказалось, что локальное раздражение определенных отделов гипоталамуса сопровождается диаметрально противоположными изменениями кровотока в различных органах (например, увеличением кровотока в скелетных мышцах и его снижением в сосудах кожи и органах брюшной полости). Все это указывает на то, что эрготропные (симпатические) и трофотропные (парасимпатические) ядра разбросаны по всему гипоталамусу. Кроме того, гипотеза В. Гесса не может объяснить наличие у гипоталамуса многообразных функций. Например, в опытах с электростимуляцией ядер гипоталамуса было выявлено, что при возбуждении отдельных его ядер помимо вегетативных реакций возникает целый ряд соматических эффектов (например, изменение позы или увеличение частоты дыхания).

По мнению А. Д. Ноздрачева (1991, 1997), более правильным и перспективным является деление гипоталамуса на области и зоны, обладающие определенной функциональной спецификой. В частности, предлагается выделять гипофизотропную область, т. е. отдельные ядра преоптической и передней групп, нейроны которых продуцируют рилизинг-факторы (либерины) и ингибирующие факторы (статины), регулирующие деятельность передней доли гипофиза (аденогипофиза). Кроме того, по его мнению, срединную группу ядер можно характеризовать как область, которая предназначена для детекции состояния внутренней среды организма, т. к. она богата нейронами-датчиками, реагирующими на различные изменения этой среды (например, температуры крови, водно-солевого состава плазмы, содержания в крови различных веществ, включая углево-

ды, аминокислоты, жирные кислоты и различные гормоны). Поэтому посредством нервных и гуморальных механизмов срединная область управляет деятельностью различных органов, в том числе опосредовано — через регуляцию функции гипофиза.

Латеральный гипоталамус, содержание в котором различных ядер намного меньше, чем в других областях гипоталамуса, по мнению А. Д. Ноздрачева (1991, 1997), выполняет, преимущественно, проводниковую функцию. И даже при таком подходе, как полагает А. Д. Ноздрачев, нельзя рассматривать отдельные ядра гипоталамуса или их группировку как центры с узкой локализацией специфических функций. Являясь важнейшим интегративным центром вегетативных, соматических и эндокринных процессов, гипоталамус реализует любую из своих многообразных функций с участием нейронов, локализованных в различных ядрах гипоталамуса.

Ниже (раздел 7.8) даются сведения о наиболее значимых ядрах гипоталамуса, последовательность рассмотрения которых частично приурочена к их расположению в соответствующих областях гипоталамуса. Этому предшествует раздел «Нейроны гипоталамуса, имеющие, вероятно, диффузную локализацию в гипоталамусе», после чего даются сведения об основных ядрах гипоталамуса, начиная с медиальной области (как наиболее изученной группы ядер), а затем — ядра из околожелудочковой, задней и латеральной областей. Так как гипоталамус как компонент лимбической системы и как один из высших вегетативных центров, который оказывает свое влияние на симпатический и парасимпатический отделы ВНС с участием ряда важных структур ствола мозга, мы также рассматриваем сведения о них, в том числе о циркумвентрикулярных органах.

Связи гипоталамуса. Гипоталамус имеет многочисленные двухсторонние (афферентные и эфферентные) связи с корой большого мозга, подкорковыми ядрами, таламусом, мозжечком, средним мозгом, мостом, продолговатым и спинным мозгом. Получая обширную сенсорную информацию о состоянии практически всех структур мозга и посылая эфферентную информацию к лимбической системе, к таламусу (а через него — к передним отделам коры большого мозга), к ретикулярной формации (РФ), вегетативным центрам ствола мозга и спинного мозга, гипоталамус эффективно реализует свою интегративную функцию и функцию одного из высших вегетативных центров.

Выделяют следующие пучки, или пути.

1. **Медиальный пучок переднего мозга.** Он расположен между медиальным и латеральным гипоталамусом. Его волокна связывают отдельные ядра гипоталамуса между собой, а также с ядрами прозрачной перегородки, покрышки среднего мозга, ядрами ретикулярной формации ствола, с корой больших полушарий головного мозга (нижняя поверхность лобной доли). Считается, что афферентный вход от лимбической системы мозга осуществляется преимущественно именно через этот пучок. Часть волокон, соединяющих ядра гипоталамуса с ядрами ствола мозга, входят в состав заднего продольного пучка. В целом, медиальный пучок переднего мозга рассматривают как афферентный и эфферентный путь.

2. **Задний, или дорсальный, продольный пучок (синонимы — пучок Шютца, гипоталамо-тектальный путь).** Он связывает ядра переднего, среднего и заднего гипоталамуса с ядрами ствола мозга (добавочное ядро, верхнее и нижнее слюноотделительные ядра, ядро одиночного пути, двойное ядро, заднее ядро блуждающего нерва, ядра лицевого и подъязычного нервов), с ретикулярной формацией (РФ) среднего мозга, а также с парасимпатическими и симпатическими центрами спинного мозга. Некоторые авторы (например, Н. И. Грищенко, 1966) эфферентные связи гипоталамуса с парасимпатическими центрами ствола мозга и спинного мозга обозначают как пучок Шютца (Шутца). Следует отметить, что основные эфферентные связи гипоталамуса с вегетативными и соматическими ядрами головного и спинного мозга осуществляются через полисинаптические пути РФ ствола мозга. Эти пути дополняются короткими эфферентными трактами, идущими к таламусу, а от него — к коре больших полушарий. В целом, можно заключить, что задний продольный пучок выполняет функцию афферентной и эфферентной связи гипоталамуса с другими структурами мозга.

В терминологическом отношении важно отличать медиальный пучок переднего мозга и задний продольный пучок от верхнего и нижнего продольных пучков, а также от медиального продольного пучка. Верхний и нижний продольные пучки содержат ассоциативные волокна, соединяющие соответственно лобную долю с затылочной и височной долями коры полушарий головного мозга (верхний пучок), а также височную и затылочную доли полушарий (нижний пучок) между собой. Медиальный продольный пучок — это нервные волокна, соединяющие двигательные ядра III, IV, VI, XI и вестибулярные ядра VIII пар черепно-мозговых нервов с альфамотонейронами передних рогов спинного мозга, иннервирующими мышцы шеи.

3. **Паравентрикулярные волокна.** Они представляют собой аксоны нейронов передних и задних паравентрикулярных ядер таламуса (из группы срединных ядер таламуса), которые проходят под эпендимой III желудочка и обеспечивают двухсторонние связи медиальных ядер таламуса с ядрами гипоталамуса. Часть этих волокон продолжается в задний продольный пучок, или пучок Шютца, который связывает ядра гипоталамуса с ядрами ствола мозга.

4. **Сосцевидные (сосцевидно-покрышечный, сосцевидно-таламический, сосцевидно-эпиталамический) пучки.** Сосцевидно-покрышечные пучки (сосково-покрышечный пучок Гуддена)

содержат волокна, соединяющие медиальные и латеральные ядра сосцевидных тел с нейронами покрышки среднего мозга, в том числе с нейронами околоводопроводного центрального серого вещества. Этот путь начинается совместно с сосцевидно-таламическим пучком, или пучком Вик-Д'Азира, который в области среднего мозга отходит от общего ствола и направляется к передним ядрам таламуса. В свою очередь отростки нейронов передних ядер таламуса направляются к поясной извилине и к другим структурам коры. Таким образом, сосцевидно-таламический пучок связывает ядра гипоталамуса с лимбической системой.

Кроме того, имеется сосцевидно-эпиталамический пучок (медуллярные полоски), которые соединяют нейроны сосцевидного ядра с медиальными и латеральными ядрами поводка. В свою очередь аксоны нейронов этих ядер образуют поводково-межножковый путь, волокна которого доходят до межножкового ядра, залегающего вблизи базальной поверхности переднего продырявленного вещества. Напомним, что в этих же ядрах поводка заканчиваются и большинство волокон мозговой полоски таламуса. Таким образом, поводково-межножковый путь соединяет ядра таламуса и гипоталамуса между собой.

В целом с участием сосцевидно-покрышечного, сосцевидно-таламического, сосцевидно-эпиталамического пучков, а также поводково-межножкового пути ядра гипоталамуса связаны с ядрами ствола мозга, передними ядрами таламуса, а через них — с поясной извилиной и другими структурами лимбической системы. Имеются также пути, идущие к ядрам гипоталамуса от внутрипластинчатых, или интраламинарных ядер таламуса (таламо-гипоталамический путь), в том числе от самого крупного ядра этой группы — от центрального срединного ядра, который связан с базальными ядрами. Благодаря информации, идущей от этих ассоциативных ядер таламуса, гипоталамус получает сенсорную информацию и тем самым участвует в формировании интегративных поведенческих реакций.

5. **Система свода (или система форникса).** Его волокна идут от гиппокампа к медиальным ядрам таламуса и гипоталамуса, заканчиваясь в латеральных ядрах сосцевидного тела. Таким образом, с участием свода гипоталамус (как компонент лимбической системы) связан с гиппокампом и медиальными ядрами таламуса. Кроме того, в системе свода проходят эфферентные волокна от гипоталамуса к лимбической коре.

Напомним, что свод с помощью мощных проекционных волокон соединяет между собой крючок парагиппокампальной извилины с сосцевидными телами и в конечном итоге он объединяет в единое целое обонятельный мозг (гиппокамп, парагиппокампальную извилину), таламус, гипоталамус и средний мозг.

6. **Концевая полоска, или пластинка** (синонимы — конечная полоска, терминальная полоска, амигдалофугальный путь). Она сформирована нейронами верхнемедиальной и базально-латеральной областей миндалевидного тела (миндалины) и представляет собой продольный тяж миелиновых волокон, которые расположены между таламусом и хвостатым ядром. Концевая полоска связывает миндалину с ядрами предоптической и передней областями гипоталамуса. Одновременно концевая полоска связывает миндалину с прозрачной перегородкой и передним продырявленным веществом, т. е. со структурами обонятельного мозга.

7. **Гипоталамо-нейрогипофизарный путь.** Он образован аксонами крупноклеточных нейросекреторных нейронов супраоптического и паравентрикулярных ядер (передняя группа ядер), которые контактируют с кровеносными капиллярами задней доли гипофиза, т. е. с нейрогипофизом. С их участием происходит транспорт окситоцина и вазопрессина в нейрогипофиз. Отметим, что волокна от супраоптического ядра и паравентрикулярных ядер до их вступления в гипоталамо-нейрогипофизарный путь, образуют соответственно супраоптический гипофизарный путь и паравентрикуло-гипофизарный путь.

8. **Гипоталамо-аденогипофизарный путь.** Он образован аксонами гипофизотропных нейронов гипоталамуса, продуцирующих рилизинг-гормоны (либерины) и статины. Эти аксоны достигают капилляров портальной системы срединного возвышения и выделяют в них указанные гормоны, которые с током крови достигают секреторных клеток передней доли гипофиза (аденогипофиза). В целом, благодаря наличию гипоталамо-нейрогипофизарного и гипоталамо-аденогипофизарного путей гипоталамус и гипофиз образуют единую гипоталамо-гипофизарную нейросекреторную систему.

9. **Верхняя (дорсальная) и нижняя (вентральная) супраоптические спайки.** Они содержат волокна, которые связывают между собой медиальные коленчатые тела, а также обеспечивают поступление сигналов от сетчатки к гипоталамическим ядрам, что важно для регуляции биоритмов. Вентральная супраоптическая спайка называется спайкой Гуддена.

В заключение этого раздела отметим, что гипоталамус получает огромный поток афферентной импульсации, в том числе по корково-гипоталамическим волокнам (от лобной, височной и теменной долей), от обонятельного мозга (пучок Эдингера), от базальных ядер (паллидо-гипоталамический тракт, стрио-гипоталамический тракт), от мозжечка (непрямые мозжечково-гипоталамические пути), от среднего мозга (покрышечно-гипоталамический путь), от чувствительных ядер блуждающего и чревного нервов (ваго-супраоптические пути), а также от всех сенсорных систем.

Обонятельная афферентация, которая является решающей для контроля репродуктивной функции, в основном достигает нейронов переднего и среднего гипоталамуса. Зрительный анализатор преимущественно связан с супрахиазматическим ядром гипоталамуса. Слуховой, вестибулярный, тактильный и двигательный анализаторы преимущественно связаны с нейронами переднего и заднего гипоталамуса.

Полагают, что вся сенсорная информация от ядер гипоталамуса в дальнейшем поступает к гиппокампу. С этих позиций гипоталамус рассматривается как ключевой подкорковый центр, выполняющий такую же функцию, как и таламус по отношению к новой коре. В целом считается, что ведущими источниками афферентации гипоталамуса являются структуры лимбической системы и ретикулярной формации (РФ).

Следует подчеркнуть, что гипоталамус, имея двухсторонние связи с ядрами перегородки, гиппокампом, миндалевидным комплексом, поясной извилиной, включен в лимбическую систему в качестве одного из компонентов круга Пейпеца (гиппокамп — сосцевидные тела — передние ядра таламуса — поясная извилина — парагиппокампова извилина — предоснование гиппокампа, или пресубикулюм, — гиппокамп). Круг, соединяющий между собой миндалевидное тело, гипоталамус и структуры среднего мозга, регулирует агрессивно-оборонительное поведение, а также пищевые и сексуальные формы поведения.

Кровообращение гипоталамуса и его взаимоотношение с ликвором (гуморальные связи гипоталамуса). Ядра гипоталамуса имеют мощное кровоснабжение, причем часть из них обладает изолированным дублирующим кровоснабжением из сосудов виллизиева круга. Подсчитано, что на 1 мм^2 площади гипоталамуса приходится до 2600 капилляров, в то время как на той же площади V слоя предцентральной извилины (моторной коры) их 440, в гиппокампе — 350, в бледном шаре — 550, в затылочной доле коры большого мозга (т. е. в зрительной коре) — 900.

Капилляры гипоталамуса, в отличие от капилляров других отделов мозга, обладают высокой проницаемостью в отношении многих веществ, включая крупномолекулярные белковые соединения. Такая проницаемость объясняется и тем, что здесь капилляры фенестрированы, а между капиллярами и нейронами отсутствуют отростки астроцитов и, в целом, нет других признаков наличия гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это обеспечивает нейронам гипоталамуса возможность получения информации о химическом составе крови и его регулировании.

Однако именно высокая проницаемость капилляров приводит к уязвимости нейронов гипоталамуса, к их частому повреждению и вовлечению в патологический процесс, в том числе под влиянием

нейровирусов, микробов и их токсинов. Как известно, гипоталамус граничит с ликворсодержащими пространствами головного мозга, т. к. его ядра составляют дно и боковые стенки III желудочка. Это означает, что нейроны гипоталамуса могут воспринимать химический состав ликвора и тем самым регулировать деятельность внутренних органов при изменении этого состава. В этом плане важно отметить, что ряд нейроаминов и нейромедиаторов выделяются нейронами мозга непосредственно в ликвор. Это повышает значимость гипоталамуса как интегративного регулятора (более детально о гематоэнцефалическом и гематоликворном барьерах сообщается в теме 9).

Функции гипоталамуса. Гипоталамус, за счет наличия большого числа разнообразных нейронов, связанных с другими отделами мозга, выполняет разнообразные функции, среди которых можно выделить вегетативные, сенсорные, двигательные и поведенческие (или интегративные). Перечислим многочисленные функции, которые реализуются с участием гипоталамуса, останавливаясь кратко на одних из них (т. к. они подробно представлены при описании отдельных ядер гипоталамуса) и более подробно на других.

В настоящее время известно, что гипоталамус регулирует:

1) деятельность сердечно-сосудистой системы, в том числе при эмоционально-поведенческих реакциях;
2) проницаемость сосудистой стенки в различных гематотканевых барьерах;
3) эритропоэз, лейкопоэз и тромбоцитопоэз;
4) активность свертывающей и противосвертывающей систем крови, в том числе сосудистый, тромбоцитарный и гемокоагуляционный гемостаз;
5) активность иммунной системы (совместно с вилочковой железой);
6) внешнее дыхание, координируя легочную вентиляцию с деятельностью сердечно-сосудистой системы и с соматическими реакциями;
7) моторную и секреторную деятельность пищеварительного тракта;
8) пищевое поведение;
9) водно-солевой обмен, ионный состав крови, объем внеклеточной жидкости и другие показатели гомеостаза, интенсивность мочеобразования и питьевое поведение;
10) белковый, углеводный и жировой обмен;
11) энерготраты организма в условиях физиологического покоя (основной обмен) и при реальной активности человека (общий обмен);
12) температуру тела, изменяя теплопродукцию и теплоотдачу;

13) циркадные биоритмы (совместно с мелатонином — гормоном эпифиза);

14) эндокринную функцию аденогипофиза, надпочечников, щитовидной железы за счет секреции либеринов, статинов и тропных гормонов, в том числе адренокортикотропного (АКТГ), тиреотропного (ТТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина (ПРЛ), кисспептина, и гормона роста (ГР);

15) репродуктивный процесс (половое созревание, менструальный цикл, сперматогенез, половое поведение, половую активность, беременность, роды, лактацию, материнское и отцовское поведение) за счет продукции гонадолиберина, кисспептина, ФСГ, ЛГ, пролактина, окситоцина и вазопрессина.

Относительно двух последних функций (14 и 15) поясним, что одной из важнейших функций гипоталамуса является регуляция деятельности гипофиза — главной железы внутренней секреции.

Гормоны гипофиза. Гипофиз состоит из передней, задней и промежуточной долей. В аденогипофизе, или в передней доле гипофиза, с участием железистых эндокринных клеток секретируются так называемые гландотропные гормоны, влияющие на другие периферические эндокринные железы, и эффекторные, воздействующие непосредственно на организм.

К гландотропным гормонам относятся:

1) адренокортикотропный гормон (АКТГ), регулирующий секрецию кортизола и других глюкокортикоидов в коре надпочечников;

2) тиреотропный гормон (ТТГ, или тиротропин), повышающий секрецию гормонов щитовидной железы, в том числе трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4);

3) гонадотропные гормоны, в том числе фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), регулирующие фолликулогенез и сперматогенез, а также продукцию прогестерона, эстрогенов (женских половых гормонов) и андрогенов (мужских половых гормонов).

Эффекторные гормоны аденогипофиза — это соматотропный гормон (СТГ), или гормон роста (ГР), или соматотропин, а также пролактин (ПРЛ), или лактотропный гормон, или лактогенный гормон, или маммотропин, маммотропный гормон. К числу эффекторных гормонов относится также меланоцитстимулирующий гормон промежуточной доли гипофиза (МСГ, интермедин), являющийся регулятором кожной пигментации. Он образуется из проопиомеланокортина, который синтезируется клетками промежуточной и передней доли гипофиза и является предшественником бета-липотропина (бета-липотропного гормона гипофиза), из которого

в промежуточной доле гипофиза помимо МСГ образуются опиоиды (бета-эндорфин, мет-энкефалин), а в аденогипофизе – АКТГ.

Детально о физиологической роли АКТГ, МСГ и менее подробно о ФСГ, ЛГ и проопиомеланокортине говорится в теме 20. Здесь лишь кратко приведем сведения, касающиеся ТТГ, ГР и ПРЛ.

Тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), или тиреотропин, состоит из полипептидов и углеводов, т. е. является гликопротеидом. Он активирует деятельность щитовидной железы, в том числе повышает продукцию трийодтиронина (Т3) и тетрайодтиронина (Т4), или тироксина путем повышения экспрессии генов ферментов, участвующих в синтезе этих гормонов.

Гормон роста (ГР), или соматотропный гормон (СТГ), или соматотропин, является полипептидным гормоном. У детей и подростков, а также у молодых людей с еще не закрывшимися зонами роста в костях ГР вызывает выраженное ускорение линейного (в длину) роста, в основном за счет роста длинных трубчатых костей конечностей. Он также оказывает мощное анаболическое и антикатаболическое действие, т. е. усиливает синтез белка и тормозит его распад, а также снижает отложение подкожного жира, повышает гидролиз жира, увеличивает соотношение мышечной массы и жировой. Он участвует в регуляции углеводного обмена, в частности повышает уровень глюкозы в крови и является одним из контринсулярных гормонов.

Многие эффекты ГР вызывает непосредственно, но ряд эффектов опосредуется инсулиноподобными факторами роста, главным образом IGF-1 (Insulin-like growth factor), который ранее называли соматомедином С. Он продуцируется в печени под влиянием ГР и стимулирует рост большинства внутренних органов. Эффекты гормона роста связаны с активацией рецептора гормона роста, который является членом суперсемейства рецепторов с тирозинкиназной активностью. Гормон роста повышает активность янус-киназы (JAK-2), что вызывает экспрессию генов многих белков, необходимых для роста клеток. Недостаток продукции гормона роста у детей вызывает гипофизарный нанизм (карликовость), а избыточная продукция у взрослых индуцирует акромегалию и увеличение размеров языка (макроглосию).

Пролактин (ПРЛ) или лактотропный гормон, или лактогенный гормон, или маммотропин, маммотропный гормон. ПРЛ стимулирует развитие молочных желез при беременности, секрецию молока при лактации, продлевает функцию желтого тела, участвует в создании иммунотолерантности матери к полуаллогенному плоду, способствует образованию в конце беременности сурфактанта, но тормозит продукцию ФСГ и овуляцию. Пролактин участвует в формировании оргазма. Избыточная продукция пролактина вы-

зывает галакторею, т. е. истечение молока из груди, в том числе у мужчин.

По природе ПРЛ — это полипептидный гормон, содержащий 199 аминокислотных остатков. По структуре близок к гормону роста. Имеется 4 изоформы гормона (малый, большой, очень большой и гликолизированный ПРЛ). Рецептор пролактина относится к семейству рецепторов цитокинов. Активация рецептора пролактина приводит к активации янус-киназы и соответствующего сигнального пути (JAK-Stat), а также к активации митоген-активируемой протеинкиназы. Секреция пролактина блокируется дофамином, агонистами дофаминовых D_2-рецепторов (например, бромокриптином) и прогестероном. Пролактолиберины, которые могли бы стимулировать выделение пролактина, до сих пор не обнаружены, но известно, что синтез и секрецию пролактина стимулируют эстрогены, АКТГ, вещество Р (нейрокинин Р), нейротензин, опиаты, каннабиноиды и алкоголь.

Гипоталамические либерины и статины. В 1970-е гг. было установлено, что секреторная функция аденогипофиза и промежуточной доли гипофиза находится под контролем гипоталамуса. Этот контроль осуществляется нейрогуморальным путем за счет гормонов, выделяемых нейронами гипофизотропных зон гипоталамуса, т. е. ядер, расположенных в среднем гипоталамусе, а также в других отделах гипоталамуса.

Гипофизотропные гормоны, или гормоны гормонов, представляют собой пептиды с низкой молекулярной массой. Они подразделяются на гормоны, стимулирующие секрецию соответствующего гипофизарного гормона (рилизинг-гормоны, или либерины), и на гормоны, тормозящие секрецию (ингибирующие факторы, или статины). К гормонам, стимулирующим секрецию гипофизарных гормонов, относятся семь либеринов, в том числе кортиколиберин (для повышения продукции АКТГ), тиролиберин (для ТТГ), пролактолиберин (для ПРЛ), соматолиберин (для ГР), МСГ-либерин, т. е. вызывающий высвобождение меланоцитстимулирующего гормона (МСГ), гонадолиберин (или фоллилиберин, или люлиберин для ФСГ и ЛГ), а также открытый в 1999 г. гормон кисспептин, регулирующий продукцию гонадолиберина, что индуцирует половое созревание.

В гипоталамусе вырабатывается три статина: соматостатин (ингибирует продукцию ГР), пролактостатин (ингибирует продукцию ПРЛ) и МСГ-статин (ингибирует продукцию МСГ). Не исключено, что имеется и четвертый статин, блокирующий продукцию ФСГ и ЛГ, т. е. гонадостатин; такой нейропептид продуцируют нейроны доросомедиального ядра и паравентрикулярного ядра гипоталамуса, но природа его пока не установлена.

Все либерины и статины являются пептидами, сведения о которых представлены в теме 20. Здесь лишь отметим, что каждый из гипофизотропных гормонов продуцируется соответствующими нейронами (кортиколиберинпродуцирующие, тиролиберинпродуцирующие, и т. п.). По аксонам этих нейронов, проходящим в составе гипоталамо-аденогипофизарного пути, они достигают капиллярной портальной сети, расположенной на срединном возвышении (дно III желудочка) и образованной верхней гипофизарной артерией. Излитие гормона происходит через аксовазальный синапс. Высвобождаясь из нервных окончаний, гипофизотропные гормоны по сосудам гипоталамо-гипофизарной портальной системы попадают в аденогипофиз, где воздействуют на клетки, секретирующие тот или иной тропный гормон.

Нейроны, продуцирующие либерины и статины, находятся в аркуатном (дугообразном, или инфундибулярном) ядре, в туберальном ядре и в других отделах гипоталамуса. Например, в отношении кортиколиберина установлено, что преимущественно он синтезируется нейронами паравентрикулярного ядра, а также нейронами супраоптического, супрахиазматического, аркуатного, туберального, дорсомедиального и вентромедиального ядер.

Секреция гипофизотропных гормонов гипоталамуса регулируется по принципу отрицательной обратной связи. При повышении содержания в плазме крови гормонов, продуцируемых периферическими железами (глюкокортикоиды, T_3 и T_4, эстрогены и андрогены, а также ПРЛ и МСГ), уменьшается поступление соответствующих либеринов в портальную гипоталамо-гипофизарную систему и тем самым снижается секреция соответствующего тропного гормона аденогипофиза (АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ).

Параллельно с этим механизмом деятельность гипоталамо-гипофизарной системы может регулироваться и за счет нервных влияний, приходящих из лимбической системы и среднего мозга через латеральный гипоталамус. Так, известно, что при сильных болевых или других стрессорных воздействиях у животных наблюдается усиленное выделение АКТГ и, наоборот, снижение секреции гонадотропных гормонов. Механизм этой реакции обусловлен изменениями в секреции соответствующих либеринов, которые вызываются импульсацией, приходящей в гипофизотропную зону гипоталамуса из лимбической коры и среднего мозга. Предполагается, что сигналы от этих центров поступают через дофамин- и норадренергические пути.

Помимо либеринов и статинов гипофизотропные нейроны продуцируют нейропептиды — энкефалины и эндорфины, которые оказывают на нервные клетки морфиноподобное действие и, по-видимому, играют существенную роль в регуляции вегетативных процессов и поведения. Здесь же продуцируются орексин, меланин-

концентрирующий гормон (МКГ) и другие нейропептиды, сведения о которых даны в теме 20, а также при описании отдельных ядер гипоталамуса. Таким образом, за счет нервных влияний секреция аденогипофиза приводится в соответствие с мотивацией и биологической направленностью реакций организма. В этом проявляется интегрирующая функция гипоталамуса как высшего вегетативного центра и высшего регулятора гормональной регуляции деятельности органов и систем организма.

Гормоны задней доли гипофиза (нейрогипофиза). Нейрогипофиз на 25 % образован эпендимоцитами, которые в нейрогипофизе называются питуицитами. Для них характерно сильное ветвление. Остальные 75 % объема нейрогипофиза составляют безмиелиновые аксоны (их примерно около 100 тыс.) нейросекреторных клеток паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, в которых синтезируются вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин. В синапсах эти гормоны связаны с белком нейрофизином, который отделяется от гормона в процессе его выброса в кровь.

Аксоны идут в составе гипоталамо-гипофизарного тракта, который представляет собой анатомическое образование, названное воронкой (Infundibulum), или ножкой гипофиза. Аксоны образуют аксовазальные синапсы с капиллярами крови. Поэтому эти гормоны при необходимости могут быстро переходить в общий кровоток. Часть аксонов имеют расширения, которые содержат везикулы с гормоном. Такие везикулы получили название тельца Герринга, или тельца Херринга (P. Herring). Они выполняют функцию депо окситоцина или вазопрессина. Выделение в кровь окситоцина и вазопрессина из обычных аксонов или из расширенных аксонов (телец Герринга) происходит при возбуждении гипоталамических нейронов, продуцирующих их.

Возбуждение происходит в ответ на сигнал, приходящий с периферии в гипоталамус, например, при раздражении сосков молочной железы или при изменении осмотического давления крови или ликвора. Этот сигнал вызывает в нейронах, продуцирующих окситоцин или вазопрессин, деполяризацию, т. е. снижение мембранного потенциала с 47—59 мВ до критического уровня деполяризации, т. е. генерацию потенциала действия (ПД). Он, распространяясь со скоростью 0,5—1,5 м/с, вызывает деполяризацию пресинаптической мембраны; это повышает вход в синапс ионов Ca^{2+}, что вызывает экзоцитоз и выделение гормона-медиатора. Для эффективного выделения нейросекрета частота импульсации должна быть не менее 5 имп/с, а оптимальная — в пределах 25—50 имп/с.

Окситоцин и вазопрессин регулируют многие процессы, в том числе сократительную деятельность гладких мышц матки беременных женщин в процессе родов, способствуют лактации, регулируют реабсорбцию воды и солей в почках, а тем самым — объем циркулирующей крови и ее осмотическое давление. Более подробно в отношении функции этих гормонов сообщается в теме 20, а также при описании паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса.

Гормоны шишковидной железы (pineal gland), или эпифиза (epiphysis cerebri). Эпифиз расположен в области четверохолмия среднего мозга, но анатомически он относится к надталамической области, или эпиталамусу. Благодаря наличию в этой железе классического гематоэнцефалического барьера, иммунные клетки и антитела не могут проникать в эпифиз. В то же время продуцируемые эпифизом гормоны диффундируют в кровь, и с током крови попадают в мозг. Поэтому эпифиз, как и гипофиз, относят к секреторным компонентам циркумвентрикулярных органов.

Эпифиз содержит: 1) пинеалоциты, которые продуцируют мелатонин, серотонин и, вероятно, адреногломерулотропин и диметилтриптамин, который может вызывать измененное состояние сознания; 2) интерстициальные эндокриноциты, которые продуцируют меланоцитстимулирующий гормон, или меланотропин, окситоцин и АКТГ; 3) пептидергические нейроноподобные клетки, продуцирующие нейропептиды. В эпифизе содержатся также нейроны шишковидного тела и периваскулярные фагоциты.

Основным гормоном эпифиза является мелатонин, о котором подробнее сообщается в теме 13. Синтез мелатонина имеет циркадный характер — повышается к вечеру и снижается к утру. Этот ритм определяется супрахиазматическим ядром гипоталамуса, которое получает информацию об освещенности сетчатки от специализированных нейронов сетчатки (ipRGC). При низкой освещенности сетчатки происходит возбуждение нейронов супрахиазматического ядра, что возбуждает нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Его нейроны повышают активность нейронов верхнего шейного симпатического узла, что усиливает активность постганглионарных норадренергических волокон, иннервирующих мелатонин-секретирующие клетки эпифиза.

Норадреналин, активируя бета$_1$- и альфа$_1$-адренорецепторы, повышает продукцию мелатонина. При высокой освещенности сетчатки супрахиазматическое ядро тормозит активность паравентрикулярного ядра и поэтому синтез мелатонина уменьшается. Циркадный ритм, создаваемый нейронами гипоталамуса, сетчатки и мелатонином, характерен для многих процессов жизнедеятельности, в том числе для пищевого и питьевого поведения, для двигательной активности, температуры тела, цикла «бодрствование — сон», содержания в крови АКТГ, серотонина, гонадолиберина и других гормонов и биологически активных веществ.

Роль гипоталамуса и гипофиза в регуляции репродуктивных процессов женского организма. Менструальный (28—30-днев-

ный) цикл у женщин, связанный с процессом созревания фолликула, овуляцией и функционированием желтого тела, благодаря которому становится возможным оплодотворение и развитие зиготы, находится под контролем нейронов гипоталамуса, продуцирующих гонадолиберин, кисспептин, ФСГ и ЛГ. Нейроны, продуцирующие гонадолиберин, находятся преимущественно в среднем гипоталамусе, т. е. в аркуатном (дугообразном, или инфундибулярном) ядре, а также в туберальном (серобугорном) ядре. Нейроны, продуцирующие кисспептин, расположены в аркуатном ядре, а также в ростральной перивентрикулярной области третьего желудочка.

В период половой зрелости продукция гонадолиберина у женщин происходит в цирхоральном ритме, т. е. каждая очередная порция гонадолиберина секретируется в кровь с интервалом в 60—90 мин на протяжении всех суток, что индуцирует выброс фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — главным образом в фолликулярную фазу менструального цикла, или лютеинизирующего гормона (ЛГ) — в период овуляции и в лютеиновую фазу менструального цикла. У девочек в допубертатный период (т. е. до 8—9 лет) выделение гонадолиберина происходит с большими интервалами и, в основном, в ночное время.

В период полового созревания под влиянием кисспептина происходит становление «взрослого» ритма секреции, т. е. цирхорального ритма на протяжении всех суток (Harter C. et al., 2018; Mills E. et al., 2018; Trevisan C. et al., 2018; Livadas S., Chrousos G., 2019). Это связано с постепенным прекращением тормозного влияния на активность гонадолиберинпродуцирующих нейронов гипоталамуса, которое оказывают гормоны эпифиза (в частности, мелатонин) и гипофиза (пролактин). Важную роль в половом созревании играют KNDy-нейроны, т. е. нейроны аркуатного ядра, продуцирующие кисспептин (K), нейрокинин B (N) и динорфин (Dy), т. к. KNDy-нейроны участвуют в отрицательной обратной связи выброса гонадолиберина за счет того, что половые стероиды яичника, действуя на нейроны KND, ингибируют продукцию кисспептина. С началом климактерического периода ритмичность продукции гонадолиберина вновь нарушается, в результате чего у женщин после 50 лет, как правило, менструальный цикл прекращается. Патологические процессы в гипоталамусе, например опухоли в области серого бугра, могут сопровождаться ускорением или задержкой полового созревания, а также выраженным нарушением менструального цикла и половой функции. В экспериментах установлено, что повреждение аркуатного и туберального ядер сопровождается атрофией половых желез.

Отметим, что у мужчин **регуляция сперматогенеза** также осуществляется с участием кисспептина и гонадолиберина, а возрастные особенности (начало постоянного созревания сперматозоидов

в период полового созревания и окончание этого процесса в постклимактерическом периоде) также связанны с изменением ритма продукции гонадолиберина.

Регуляция сократительной деятельности матки беременных женщин. Она осуществляется за счет различных нейронов гипоталамуса, которые продуцируют гонадолиберин (он необходим для развития беременности), и окситоцин, при прямом воздействии которого на миоциты матки беременных женщин (накануне срочных родов) или рожениц происходит усиление спонтанной сократительной активности гладких мышц матки, что способствует раскрытию шейки матки и рождению плода. Секреция окситоцина во время родовой деятельности поддерживается с участием рефлекса Фергусона, который возникает при растяжении шейки под влиянием маточных сокращений.

Лактация, которая необходима для питания и развития грудного ребенка, регулируется с участием различных нейронов гипоталамуса, в том числе продуцирующих гонадолиберин, пролактолиберин, пролактостатин и окситоцин (эти нейроны расположены в передней и средней областях гипоталамуса).

Регуляция репродуктивного поведения осуществляется благодаря продукции окситоцина и вазопрессина, которые способствуют формированию дружеских отношений (аффилированного поведения), сексуальных предпочтений, сексуальной активности, сперматогенезу, эякуляции, индукции родов, лактации, формированию родительского поведения и поведения «детеныша», о чем детально сообщается в теме 20. К этому добавим, что окситоцин является медиатором социальных контактов, регулятором эмоций, обладая при этом антистрессовой, антидепрессивной, антиагрессивной, анксиолитической, антиноцицептивной и сомногенной активностью, а также способствует реализации когнитивных процессов, что связано, прежде всего, с развитием речи, мышления, памяти, в том числе под влиянием окситоцина, который способствует доверию и психологической устойчивости.

Развитие промежуточного мозга в онтогенезе. К моменту рождения сформированы специфические и неспецифические ядра таламуса, благодаря чему ребенок различает вкусовые, температурные и болевые раздражители. Однако, в процессе онтогенеза связи этих ядер с другими отделами мозга существенно возрастают, повышая тем самым возможности сенсорных систем мозга и их участия в процессах координации деятельности различных мозговых структур. Окончательное созревание таламуса происходит к 13 годам. Гипоталамические центры у новорожденных развиты недостаточно, в связи с чем у них несовершенны механизмы терморегуляции, регуляции обменных процессов, потребностно-мотивационные механизмы. Дифференцировка ядер гипоталамуса протекает неравно-

мерно. К 2—3 годам завершается формирование многочисленных гипоталамических центров, однако окончательное созревание гипоталамуса происходит к 15—17 годам.

7.8. Нейроны гипоталамуса, имеющие диффузную локализацию

В гипоталамусе имеются **адренергические нейроны**, основная масса которых находится в задней области гипоталамуса и в других областях гипоталамуса. Их аксоны активируют симпатические нейроны боковых рогов спинного мозга (на уровне от 8-го шейного сегмента до 2-го поясничного сегмента), благодаря чему регулируется состояние симпатического отдела вегетативной (автономной) нервной системы, или ВНС (Ноздрачев А. Д., Маслюков П. М., 2019).

В передней области гипоталамуса имеются скопления **холинергических нейронов**, в частности группа Ch7 (по классификации Mesulam M. et al., 1983). Не исключено, что холинергические нейроны локализованы и в других областях гипоталамуса. В целом аксоны всех холинергических нейронов гипоталамуса достигают ядер ножек мозга и активируют парасимпатические нейроны ствола мозга. В гипоталамусе высоко экспрессированы никотиновые холинорецепторы (Н-ХР), а их локализация зависит от вида нейронов гипоталамуса.

Полагают, что активация Н-ХР под влиянием ацетилхолина (АХ) в гипоталамусе повышает продукцию гипоталамусом нейропептидов, в частности АКТГ, который, как известно, является компонентом стресс-реализующей системы. Сообщают (Balkan B., Pogun S., 2018), что нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарной оси, в том числе в результате дисфункции холинергических нейронов базального переднего мозга (Ch4), аксоны которых достигают гипоталамуса, приводит к развитию депрессии, тревожных расстройств и ожирения.

Серотонинергические нейроны, локализованные в дорсальных ядрах шва (ДЯШ), доходят до гипоталамуса. Кроме того, в самом гипоталамусе имеются «собственные» серотонинергические нейроны, т. е. продуцирующие серотонин. Аксоны этих нейронов, как и нейронов ДЯШ, влияют на активность различных серотонин-чувствительных нейронов гипоталамуса, что реализуется за счет активации серотонинергических $5HT_{1A}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{2C}$- и $5HT_7$-рецепторов (Р). В частности, такие рецепторы экспрессированы в нейронах, регулирующих цикл «бодрствование — сон» ($5HT_{1A}$- и $5HT_7$-Р), в нейронах, ответственных за регуляцию быстрого сна ($5HT_7$-Р), в нейронах супрахиазматического ядра, ответственных, в целом, за циркадные ритмы ($5HT_7$-Р), в нейронах аркуатного ядра, ответственного за поддержание массы тела и пищевого поведения и обеспечивающих чувство сенсорного насыщения ($5HT_{2A}$- и $5HT_{2C}$-Р), в нейронах паравентрикулярного ядра, продуцирующих кортиколиберин ($5HT_{1A}$-Р). Поэтому косвенно нейроны ДЯШ и собственно гипоталамические серотонинергические нейроны, активируя серотонинергические рецепторы, участвуют в регуляции указанных выше процессов, а дисфункция этого воздействия может лежать в основе гипоталамического синдрома, т. е. вегето-сосудистой дистонии (Schott D. et al., 2010).

С другой стороны, очевидно, что введение в организм человека или животных 5НТ-ергических средств (агонистов или антагонистов) может существенно изменять состояние указанных выше процессов. Важно отметить, что серотонинергический механизм играет важную роль в развитии гипоталамуса в пренатальный и постнатальный периоды, активируя $5HT_{1A}$-, $5HT_{1B}$-, $5HT_{1D}$-, $5HT_{2A}$-, $5HT_{3A}$-, $5HT_4$-, 5-HT_6- и $5HT_7$-рецепторы. Бледное ядро шва продолговатого мозга участвует в трансляции влияния переднего предоптического ядра на симпатический отдел ВНС.

ГАМК-ергические нейроны. Часть нейронов гипоталамуса являются ГАМК-ергическими. Активируя $ГАМК_A$-рецепторы, они вызывают тоническое торможение различных нейронов гипоталамуса.

Пептидергические нейроны гипоталамуса. В гипоталамусе обнаружены нейроны, продуцирующие различные нейропептиды. Кратко перечислим некоторые из них (Гомазков О. А., 2011, 2014; Гмошинский И. В. и соавт., 2018; Zeng Q. et al., 2020).

1. Нейроны, продуцирующие полипептид холецистокинин (ССК-нейроны); активируя ССКА- и ССКВ-рецепторы различных нейронов гипоталамуса, они индуцируют поведение, направленное на добывание пищи, вызывают активацию нейронов центра насыщения, т. е. проявляют себя как «фактор сытости»; кроме того, они регулируют эмоциональное состояние, проявляя антидепрессантное действие, но при этом индуцируют эмоции страха.
2. Нейроны, продуцирующие полипептид гастрин, чему способствует гастролиберин; активируя гастриновые рецепторов, гастрин тормозит пищевое поведение, снижает пищевую мотивацию, участвует в регуляции цикла «бодрствование — сон» и терморегуляции, и способствует консолидации памяти.
3. Нейроны, продуцирующие пептид вещество Р (нейрокинин Р); эти нейроны усиливают интенсивность ноцицептивной импульсации, участвуют в регуляции цикла «бодрствование — сон», повышают продукцию пролактина аденогипофизом, т. е. являются своеобразным пролактолиберином, увеличивают толерантность к стрессу и повышают способность к обучению.
4. Нейроны, продуцирующие пептид нейротензин (NTS); активируя нейротензиновые рецепторы (NTSRs), нейротензин повыша-

ет секрецию СТГ (гормона роста), ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ и пролактина, т. е. является своеобразным неселективным либерином указанных гормонов аденогипофиза, а также участвует в терморегуляции (способствуя гипотермии) и в формировании сексуального поведения; модулируя активность АКТГ и кортикостерона в условиях стресса, нейротензин участвуют в реализации стресс-реакции (Torruella-Suárez M., McElligott Z., 2020).

5. Нейроны, продуцирующие пентапептид энтеростатин; активируя холецистокининовые ССКА-рецепторы, энтеростатин снижает потребление жиров, уменьшая тем самым массу тела и жировые отложения, т. е. он является компонентом анорексигенного механизма, в связи с чем его низкая активность приводит к ожирению (Jonaidi H., Rasooli R., 2013).

6. Нейроны, продуцирующие полипептид кальцитонин (СТ) или тиреокальцитонин, который накапливается в гипофизе и продуцируется также в щитовидной железе (С-клетки), в паращитовидной железе и в других органах; СТ-нейроны, локализованные, преимущественно в заднем гипоталамусе и в срединном возвышении, оказывают анорексигенное действие, блокируя потребление избыточного количества ионов Ca^{2+} и глюкозы (Costante G., Meringolo D., 2020).

7. Нейроны, продуцирующие атриальный (предсердный) натрийуретический пептид, или атриопептид, которые в качестве комедиаторов содержат энкефалин и ангиотензин; эти нейроны тормозят высвобождение вазопрессина, АКТГ и, вероятно, норадреналина и повышают выделение окситоцина в условиях гиперосмотической нагрузки (Cannone V. et al., 2019; Forte M. et al., 2019).

8. Нейроны, продуцирующие натрийуретический пептид С (CNP), которые преимущественно локализованы в медиальном гипоталамусе; эти нейроны снижают высвобождение норадреналина адренергическими нейронами гипоталамуса (Moyes A., Hobbs A., 2019).

9. Нейроны, продуцирующие пептид спексин (SPX); являясь представителем таких групп петидов как адипокины, галанины и кисспептины, спексин снижает выделение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), участвует в регуляции пищевого поведения, водно-электролитного обмена; его низкая продукция, особенно на фоне высокого уровня лептина, индуцирует у взрослых и у детей ожирение (Gu L. et al., 2015).

В отношении других пептидергических нейронов гипоталамуса, в том числе продуцирующих галанин, аларин, окситоцин, вазопрессин, кисспептин, сообщается ниже при изложении сведений о тех или иных ядрах гипоталамуса, а также более подробно в теме 20. В последующих разделах (7.9—7.13) описывается физиология отдельных ядер гипоталамуса, начиная с ядер его медиальной области, как наиболее изученных.

7.9. Аркуатное, вентромедиальное и дорсомедиальное ядра медиальной области гипоталамуса

Ядра медиальной (средней, промежуточной, или серобугорной, или медиобазальной, или гипофизотропной) области гипоталамуса включают аркуатное ядро, вентромедиальное ядро, дорсомедиальное ядро и другие ядра. Рассмотрим более детально три наиболее значимых из них.

Аркуатное ядро (nucleus arcuatus, ARC, или дугообразное, или инфундибулярное, ядро). При рассмотрении гипоталамуса во фронтальной плоскости (рис. 7.5), это ядро находится в стенке III желудочка мозга, дугообразно (аркуатно) охватывая его дно (Plant T., 2019). Оно расположено вблизи входа в воронку (инфундибулум, infundibulum) и граничит с перивентрикулярным ядром, вентромедиальным ядром и латеральным ядром. Аркуатное ядро относится к категории ядер медиальной зоны гипоталамуса, или к средней (промежуточной, или серобугорной, медиобазальной, гипофизотропной) области.

Анализ физиологии аркуатного ядра показывает следующие закономерности.

1. Сообщают (Nebigil C. et al., 2017; Гмошинский И. В. и соавт., 2018; Zhao Y. et al., 2019), что вентромедиальная группа нейронов аркуатного ядра продуцируют нейропептид Y (NPY) и агути-родственный пептид (Agouty-related protein, AgRP). Эти нейроны называются AgRP/NPY-нейроны. Они являются компонентами орексигенного механизма, благодаря которому формируется чувство голода, что индуцирует поиск пищи и ее потребление. В частности, возбуждение AgRP/NPY-нейронов происходит при снижении уровня глюкозы в крови, а также под влиянием грелина, орексина, галанина, спексина, меланин-концентрирующего гормона (MCH), эндоканнабиноидов, т. е. 2-арахидоноилглицерола (2-AG) и N-арахидоноилэтаноламида (анандамида, AEA), бета-эндорфина, соматолиберина, соматостатина, инсулина, вазоактивного интестинального полипептида (VIP), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, а также при возбуждении серотонин-, дофамин- и норадренергических (при активации альфа$_2$-АР) нейронов. В то же время AgRP/NPY-нейроны тормозят свою активность под влиянием лептина, обестатина, олеилэтаноламида (OEA) как конгерена эндоканнабиноидов и под влиянием POMC/CART-нейронов аркуатного ядра и гипоталамических нейронов, продуцирующих белок прокинетицин.

Дорсоролатеральная группа нейронов аркуатного ядра продуцирует проопиомеланокортин (POMC, или меланокортин) и белок, получивший название «кокаин/амфетамин-регулируемый

транскрипт» (CART). Поэтому эти нейроны называются как POMC/CART-нейроны. Они являются компонентами анорексигенного механизма, благодаря которому формируется чувство сытости, прекращается поиск и прием пищи. В частности, POMC/CART-нейроны возбуждаются при повышении уровня глюкозы в крови, что, с одной стороны, блокирует активность AgRP/NPY-нейронов и других компонентов орексигенного механизма, а с другой стороны, активирует нейроны «сытости», находящиеся в парабрахиальном ядре (PBN) варолиевого моста. В целом, все эти изменения формируют чувство сытости. Отметим, что нейроны парабрахиального ядра, как показано ниже, тормозятся при активации AgRP/NPY-нейронов, что формирует чувство голода. Активность POMC/CART-нейронов повышается также под влиянием всех компонентов анорексигенного механизма, среди которых лептин, окситоцин, вазопрессин, аларин, меланоцитстимулирующий гормон, обестатин, кортиколиберин, прокинетицин, холецистокинин, энтеростатин, тиролиберин, глюкагон, бомбезин, глюкагоноподобный пептид (GLP-1), нейромедин U, нейротензин, амилин, тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), ряд конгеренов эндоканнабиноидов, в том числе N-олеоилэтаноламид (OEA) и 2-олеоилглицерол (2-OG). Кроме того, активируют POMC/CART-нейроны холинергические, серотонинергические и адренергические воздействия (при активации бета$_2$-АР). Торможение POMC/CART-нейронов происходит под влиянием всех компонентов орексигенного механизма, в том числе таких, как AgRP/NPY-нейроны, грелин, орексин, галанин, спексин, меланин-концентрирующий гормон (МКГ), эндоканнабиноиды. Важно подчеркнуть, что решающее «слово» в регуляции пищевого поведения говорят нейроны моста, а не нейроны гипоталамуса.

Отметим, что аркуатное ядро совместно с медиальным возвышением гипоталамуса, содержит более 50 видов нейронов, медиаторы которых имеют отношение к регуляции пищевого поведения, среди которых упомянутые выше прокинетицин, грелин, обестатин, галанин, галанинподобный пептид, кортиколиберин, соматолиберин, аларин, дофамин, соматостатин, глюкагоноподобный пептид (GLP-1).

Таким образом, детальное изложение сведений об аркуатном ядре (как и в отношении вентромедиального ядра гипоталамуса, о чем сказано ниже), демонстрирует, что в одном и том же ядре одновременно реализуется и орексигенный механизм, т. е. направленный на поиск пищи и ее поедание, и анорексигеный механизм, направленный на прекращение поиска пищи и ее поедание.

2. Нейроны аркуатного ядра (ARC), подобно нейронам вентромедиального, дорсомедиального ядра, паравентрикулярного, супрахиазматического, супраоптического и туберального ядер, продуцируют кортиколиберин, повышающий продукцию АКТГ аденогипофизом и кортикостероидов корковым веществом надпочечников, в том числе, при стрессе.

3. Нейроны ARC, подобно нейронам вентромедиального ядра, продуцируют соматолиберин, который повышает продукцию гормона роста аденогипофизом, в том числе, при стрессе.

4. Нейроны ARC, подобно нейронам туберального (серобугорного) ядра и других ядер гипоталамуса, продуцируют гонадолиберин, регулирующий продукцию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) аденогипофизом, а также мужских и женских половых гормонов.

5. ARC, подобно ростральной перивентрикулярной области третьего желудочка (RP3V), содержит KNDy-нейроны, которые продуцируют три пептидных медиатора — кисспептин (К), нейрокинин В (N), или нейромедин К, и динорфин (Dy). Именно кисспептин, выделяясь с определенной частой, индуцирует выброс гонадолиберина в портальную систему, т. е. он выполняет функцию задавателя ритма выброса гонадолиберина, от чего зависит продукция половых гормонов и в целом репродуктивный процесс у женщин. Два других комедиатора KNDy-нейронов регулируют частоту ритма — повышая его (нейрокинин В при активации рецепторов NK3R) или урежая (динорфин при активации каппа-опиоидных рецепторов, или КОР). Эстрогены, прогестерон и андрогены реализуют обратную связь в отношении частоты выделения гонадолиберина. Нейроны кисспептина, особенно те, которые находятся в аркуатном ядре, получают информацию прямо и косвенно из таких структур мозга как ядро ложа терминальной полоски (bed nucleus of the stria terminalis, BNST), межножковое ядро гипоталамуса, гиппокамп и кора больших полушарий (Patel R., Smith J., 2020).

У людей при мутации гена рецептора кисспептина (Kiss1r) имеет место задержка полового созревания, либо его отсутствие (de Roux N., et al., 2003; Seminara S. et al., 2003; Plant T., 2019). Помимо влияния на продукцию гонадолиберина, кисспептин участвует в тонкой регуляции энергетического баланса и в регуляции циркадных ритмов, особенно связанных с приемом пищи и метаболизмом (Patel R., Smith J., 2020). Так, при дисфункции гена рецептора кисспептина (Kiss1r) у мышей развивается тучный и диабетический фенотип (Patel R., Smith J., 2020).

6. Нейроны аркуатного ядра (ARC), подобно нейронам вентролатерального ядра, продуцируют полипептид грелин, который помимо участия в регуляции пищевого поведения в качестве компонента орексигенного механизма выполняет ряд других функций. В частности, грелин повышает продукцию дофамина в системе вознаграждения, формирует чувство приятного от приема пищи. Грелин регулирует массу тела и энергообмен (за счет изменения теплопродукции и теплоотдачи, в том числе влияя на углеводный

и жировой обмен), участвует в регуляции цикла «бодрствование — сон», способствуя развитию медленного сна, а также повышает продукцию гормона роста, что особенно выражено в период медленного сна. Грелин подавляет активность симпатических нейронов ядра одиночного тракта (NTS), и тем самым снижает артериальное давление. Подобно гонадолиберину, грелин повышает продукцию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Грелин повышает продукцию дофамина в нейронах черной субстанции среднего мозга, благодаря чему препятствует развитию болезни Паркинсона. Он является нейропротектором, в том числе для нейронов гиппокампа, в связи с чем положительно влияет на процессы внимания и памяти (возможно, по этой причине когнитивная деятельность у человека выше в условиях голодного состояния («пустого» желудка), когда продукция грелина достигает максимальных значений). После приема пищи уровень грелина снижается, что снижает и когнитивные способности.

7. Нейроны ARC продуцируют глюкагоноподобные пептиды (GLP-1 и GLP-2). Помимо того, что пептид GLP-1, как уже отмечалось выше, является компонентом анорексигенного механизма, он также проявляет нейропротекторные и антиапоптозные эффекты, в том числе в отношении нейронов гипоталамуса. GLP-1 является компонентом стресс-реализующего механизма, т. к. повышает продукцию АКТГ, кортикостероидов, адреналина и повышает активность симпатического отдела ВНС. Пептид GLP-1 существенно повышает ассоциативную и пространственную память, повышает способность к обучению.

8. Нейроны ARC продуцируют нейропептид Y (NPY). Являясь, как уже отмечалось выше, компонентом орексигенного механизма (совместно с агути-пептидом), нейропептид Y также участвует в регуляции цикла «бодрствование — сон», в формировании мотиваций, проявляет антиноцицептивную активность, повышает сексуальную активность и активность симпатического отдела ВНС (за счет повышения эффективности активации альфа-адренорецепторов), что проявляется в индукции центральной вазоконстрикции и антиноцицептивной активности адренергических нейронов.

9. Нейроны ARC продуцируют прокинетицин (prokineticin, PK1, PK2). Он является компонентом анорексигенного механизма, участвует в регуляции цикла «бодрствование — сон», проявляет ноцицептивную активность, активирует нейрогенез и ангиогенез.

10. Нейроны ARC, подобно нейронам супраоптического ядра и нейронам преоптической зоны, продуцируют полипептид галанин. Он является компонентом орексигенного механизма, формируя предпочтение к жиросодержащим продуктам, проявляет нейротрофические эффекты, в том числе способствует развитию и функционированию нейронов, в том числе в гипоталамусе, стимулирует

«спраутинг», т. е. прорастание аксонов и дендритов, повышает нейрогенез, а как тормозный медиатор, уменьшает активность глутаматергических, холинергических и других нейронов аркуатного ядра. Возможно, по этой причине галанин играет существенную роль при хроническом социальном стрессе. Его комедиаторами являются нейропептид Y, вещество P и вазоактивный интерстинальный пептид (ВИП). Галанин, подобно гонадолиберину, повышает выделение лютеинизирующего гормона (ЛГ) аденогипофизом и выполняет роль связующего звена в регуляции обратной связи между половыми гормонами и гипофизом. Галанин участвует в регуляции цикла «бодрствование — сон», способствуя формированию быстрого сна, участвует в терморегуляции (препятствуя развитию лихорадки), в регуляции иммунной активности, в осморегуляции (совместно с окситоцином и вазопрессином) и в регуляции мозгового кровотока, обеспечивая его восстановление в условиях ишемии мозга. Галанин проявляет антиноцицептивное действие, особенно выраженное при физических нагрузках, а также способствует восстановлению поврежденной мышечной ткани после физических нагрузок. Галанин (совместно с окситоцином) участвует в формировании родительского поведения и имеет отношение к формированию эмоций, оказывая анксиолитический, антидепрессивный и успокаивающий эффекты. Галанин участвует в реализации высших психических функций — он уменьшает способность к запоминанию, но противодействует формированию болезни Альцгеймера.

11. Нейроны аркуатного ядра (ARC), подобно нейронам паравентрикулярного ядра, продуцируют пептид аларин (alarin, Ala), который синтезируется из препрогаланина. В отличие от галанина, он является компонентом анорексигенного механизма. Помимо этого, он участвует в терморегуляции (повышает теплопродукцию и уменьшает теплоотдачу), т. е. способствует повышению температуры ядра тела. Аларин повышает врожденный иммунитет, увеличивает резистентность к инсулину и поэтому причастен к формированию диабета II типа.

12. В аркуатном ядре, как и в супраоптическом, вентромедиальном и паравентиркулярном ядрах гипоталамуса имеются скопления дофаминергических (ДА) нейронов. Их аксоны в составе тубероинфундибулярного пути достигают срединного возвышения гипоталамуса, где ДА попадает в портальную систему гипофиза и, активируя D2-рецепторы, снижает продукцию таких гормонов аденогипофиза как пролактин, гормон роста, АКТГ (адренокортикотропный гормон), а также меланоцитстимулирующего гормона (МСГ), т. е. ДА-нейроны выполняют функцию неселективного статина. Кроме того, с участием ДА-нейронов аркуатное ядро влияет на формирование эмоций, в том числе удовольствия от приема пищи, от сексуальной

активности, от комфортной температуры и, в целом, от комфортного гомеостаза.

13. Нейроны ARC, как недавно установлено (Paradiso B. et al., 2018), участвуют в хеморецепции и контроле дыхания, что у человека особенно проявляется в период новорожденности, т. к. гипоплазия этого ядра — очень частая находка при необъяснимой смерти младенца. Это означает, что хорошо развитое в морфологическом и функциональном отношении аркуатное ядро — это основа для поддержания жизни в период младенчества. В последующем влияние аркуатного ядра на процессы внешнего дыхания выражено в меньшей степени

Таким образом, аркуатное ядро является важнейшим образованием среднего гипоталамуса, т. к. участвует в регуляции пищевого и репродуктивного поведения, в регуляции цикла «бодрствование — сон», в терморегуляции, в регуляции деятельности ноцицептивного анализатора, в деятельности стресс-реализующей системы, в регуляции продукции гормонов гипофиза, половых желез и надпочечников. Все это направлено на поддержание гомеостаза организма. Кроме того, нейроны аркуатного ядра регулируют эмоциональное состояние человека и животных и способствуют реализации когнитивной деятельности. Важно подчеркнуть, что в аркуатном ядре содержатся две группы нейронов, каждая из которых, как правило, меняет регулируемую функцию — либо повышает ее, либо снижает. Это особенно ярко видно на примере регуляции пищевого поведения, для которой аркуатное ядро продуцирует компоненты как орексигенного, так и анорексигенного механизма, т. е. в одном ядре имеется и центр голода, и центр насыщения.

Вентромедиальное ядро (ВМЯ), или вентромедиальный гипоталамус (VMH). Сообщают (Daruna J. et al., 1993; Frysztak R., Crow T., 1993; Boris N., Renk K., 2017; Koshi R. et al., 2018), что это ядро относится к средней или к серобугорной области гипоталамуса и входит в состав перивентрикулярной зоны. Оно располагается рядом с аркуатным (дугообразным) ядром, ближе к дну III желудочка, а, если рассматривать фронтальный срез гипоталамуса (рис. 7.5), находится между перивентрикулярным ядром и латеральным ядром. В этом ядре выделяют переднюю (VMHa), дорсомедиальную (VMHdm), вентролатеральную (VMHvl) и центральную (VMHc) части, каждая из которых выполняет определенную функцию.

Детальный анализ физиологии вентромедиального ядра (ВМЯ, или VMH) показывает следующие закономерности.

1. Нейроны ВМЯ наряду с нейронами дорсомедиального, супраоптического, супрахиазматического, аркуатного, туберального и паравентрикулярного ядер, продуцируют кортиколиберин, который повышает выделение АКТГ аденогипофизом и продукцию кортикостероидных гормонов корковым веществом надпочечников,

что особенно важно при стрессе. Нейроны ВМЯ, наряду с нейронами аркуатного ядра продуцируют соматолиберин, а тем самым повышают продукцию гормона роста, который также является участником стресс-реакции.

2. Нейроны ВМЯ, подобно нейронам аркуатного, супраоптического и паравентрикулярного ядер, продуцируют дофамин. Поступая в портальную систему гипофиза, дофамин, активируя дофаминовые D_2-рецепторы, выполняет функцию неселективного статина, т. е. снижает секрецию гормонов аденогипофиза — пролактина, гормона роста, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гормонов средней части гипофиза — предшественников меланоцитстимулирующего гормона и АКТГ.

3. Нейроны ВМЯ, наряду с нейронами дорсомедиального ядра, продуцируют лептин. Его называют гормоном насыщения, или сытости, так как, являясь компонентом анорексигенного механизма, лептин уменьшает пищевую мотивацию, аппетит, уменьшает объем потребляемой пищи, повышает основной и общий обмен и препятствует повышению массы тела. Ему противодействуют грелин и нейропептид Y, которые называют «гормонами голода» («hunger hormone»). Чувство насыщения формируется благодаря тому, что лептин активирует нейроны аркуатного ядра, блокируя чувство голода, и одновременно лептин, активируя нейроны медиального гипоталамуса, повышает продукцию в промежуточной доле гипофиза альфа-меланоцитстимулирующего гормона (альфа MSH), который является «подавителем» голода. Тем самым формируется чувство насыщения. Способность лептина повышать основной и общий обмен обусловлена тем, что он повышает активность симпатического отдела ВНС. В целом ВМЯ, благодаря продукции лептина и обестатина (см. ниже) препятствует перееданию и ожирению, а разрушение ВМЯ у животных приводит к снижению уровня лептина, и как следствие — к булимии и ожирению. Поэтому ВМЯ рассматривают в качестве основного гипоталамического центра сытости. Кроме того, лептин играет роль сигнала, информирующего мозг о достаточности энергетических ресурсов организма для выполнения репродуктивной функции, и по этой причине влияет на выработку стероидных гормонов в яичниках. Избыточная продукция лептина в период полового созревания, при которой масса тела у девочки меньше 48 кг, является причиной задержки полового созревания и становления менструального цикла, а у женщин детородного возраста она ведет к прекращению овуляции и менструации. Лептин также способствует развитию синапсов в гипоталамусе, в частности, в аркуатном ядре, проявляет антиоксидантную и противоапоптическую активность и тем самым способствует функционированию всех структур гипоталамуса.

4. Нейроны ВМЯ, наряду с нейронами аркуатного ядра, продуцируют грелин, о функции которого говорилось выше. Здесь лишь отметим, что как компонент орексигенного механизма грелин участвует в центральной регуляции пищевого поведения, в частности повышает аппетит (за счет усиления продукции нейропептида Y), стимулирует поиск пищи, в связи с чем его называют гормоном голода. Продукция грелина достигает максимума перед приемом пищи, и существенно снижается после приема. Кроме того, грелин является регулятором массы тела — при снижении массы тела продукция грелина возрастает, а при повышении массы тела продукция грелина снижается. Грелин является участником регуляции энергетического гомеостаза, влияя на синтез АТФ, накопление жира и гликогена и на энерготраты, т. е. на теплопродукцию и теплоотдачу.

5. Нейроны ВМЯ, подобно нейронам аркуатного ядра, продуцируют обестатин (Obestatin — от англ. obesity — ожирение), который, хотя и является производным грелина, но по функции — является «антигрелином», т. к. подобно лептину формирует чувство сытости и препятствует ожирению.

6. Нейроны ВМЯ, наряду с нейронами аркуатного, супраоптического, паравентрикулярного, серобугорного ядер и тубероммамиллярного ядра продуцируют гистамин, который регулирует пищевое поведение и расход энергии. В частности, активируя гистаминовые H1-рецепторы нейронов вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, гистамин снижает потребление пищи, т. е. является компонентом анорексигенного механизма.

7. Нейроны ВМЯ повышают моторику и секрецию пищеварительного тракта. Косвенно это означает, что нейроны ВМЯ активируют парасимпатический отдел ВНС.

8. Нейроны ВМЯ являются компонентом центра химической терморегуляции (центра теплопродукции), т. е. повышают термогенез.

9. Нейроны ВМЯ регулируют сексуальное поведение. В частности, у животных нейроны дорсальной части ядра (VMHdm) причастны к формированию мужской вокализации и ароматной маркировки местности, а нейроны вентролатеральной части ядра (VMHvl) определяют сексуальное поведение у самок, т. е. вызывают лордоз, благодаря чему у самцов индуцируется половое возбуждение.

10. Нейроны ВМЯ, как и нейроны латерального ядра гипоталамуса, способствуют игровой деятельности, т. е. обучению. Разрушение этих ядер блокирует игровую деятельность.

Таким образом, часть нейронов вентромедиального ядра (ВМЯ) повышает продукцию гормонов аденогипофиза, активирует пищевое поведение, повышает терморегуляцию, повышает тонус симпатического отдела ВНС, а часть его нейронов оказывает противоположное влияние. Т. е. одно и то же ядро, благодаря наличию в нем

нейронов, продуцирующих разные медиаторы, регулирует определенные функции, повышая их, или, наоборот, снижая. Кроме того, часть нейронов ВМЯ имеет «двойников» или «дублеров» в других ядрах гипоталамуса, что, очевидно, повышает надежность такой регуляции.

Дорсомедиальное ядро (ДМЯ), или дорсомедиальный гипоталамус (DMH). Сообщают (Nakamura K., 2015; Jeong J. et al., 2017; Fukushi I. et al., 2019; Zhang N. et al., 2019; Martinez N., Alsayouri K., 2020), что дорсомедиальное ядро (ДМЯ) относится к средней или к серобугорной области гипоталамуса и входит в состав вентрикулярной зоны. ДМЯ располагается дорсальнее (выше) вентрально-медиального ядра, т. е. ближе к таламусу, а при рассмотрении фронтального среза гипоталамуса ДМЯ находится между стенкой III желудочка и латеральным ядром (рис 7.5).

Анализ физиологии дорсомедиального ядра показывает следующие закономерности.

1. Нейроны ДМЯ, наряду с нейронами вентромедиального, супраоптического, супрахиазматического, аркуатного, туберального и паравентрикулярного ядер, продуцируют кортиколиберин, который повышает выделение АКТГ аденогипофизом и продукцию кортикостероидных гормонов корковым веществом надпочечников, что особенно важно при стрессе.

2. Нейроны ДМЯ, наряду с нейронами паравентрикулярного ядра, продуцируют тиролиберин, который повышает выброс тиреотропного гормона (ТТГ) из аденогипофиза, что повышает образование йодсодержащих гормонов (Т3 и Т4) щитовидной железой; следовательно, нейроны ДМЯ причастны к регуляции энергообразования и способствуют развитию мозга на ранних этапах постнатального онтогенеза.

3. Нейроны ДМЯ, наряду с нейронами паравентрикулярного ядра, продуцируют ранее неизвестный нейропептид, который блокирует продукцию гонадотропного гормона гипофиза, а тем самым и блокирует репродуктивное поведение, т. е. по сути это вариант статина, в частности гонадостатина. Вероятнее всего, его действие связано с торможением продукции гонадолиберина.

4. Нейроны ДМЯ, наряду с нейронами вентромедулярного ядра, продуцируют лептин, который, как отмечено выше, является гормоном насыщения, т. е. компонентном анорексигенного механизма. Тем самым нейроны ДМЯ также причастны к становлению менструального цикла и его регуляции у женщин репродуктивного возраста.

5. Нейроны ДМЯ находятся под влиянием орексинергических нейронов латерального гипоталамуса. Эти нейроны, которые, подобно грелинпродуцирующим нейронам, называют нейронами

голода, т. е. являются компонентом орексигенного механизма — они способствуют поиску и приему пищи.

6. Холинергические нейроны ДМЯ активируют проопиомеланокортиновые нейроны аркуатного ядра и тем самым вызывают пищевое насыщение, т. е. снижают аппетит и прием пищи.

7. Нейроны ДМЯ наряду с нейронами супрахиазматического ядра, и туберомаммиллярного ядра участвуют в регуляции цикла «бодрствование — сон» и влияют на длительность ночного сна.

8. Ряд исследователей рассматривает дорсомедиальное ядро гипоталамуса как центр, контролирующий обработку информации, которая поступает от вентромедиального ядра и латерального гипоталамуса, что обеспечивает регуляцию кровяного давления, частоту сердечных сокращений, интенсивность пищеварения, активность ферментов пищеварительного тракта, терморегуляцию. В частности, с участием глутаматергических нейронов ДМЯ индуцируется психологическая лихорадка как проявление стресса; аксоны этих нейронов активируют симпатические нейроны, что стимулирует термогенез в коричневых адипоцитах.

9. Нейроны ДМЯ, вероятно, участвуют в регуляции работы двигательных систем мозга.

10. Нейроны ДМЯ участвуют в регуляции состояния лимбической системы.

11. Нейроны ДМЯ, подобно нейронам паравентрикулярного ядра, заднего и латерального ядер за счет их связи с дыхательными нейронами ствола мозга и спинного мозга, участвуют в регуляции дыхания в обычных условиях, а также в условиях гипоксии и гиперкапнии, во время динамических упражнений, в состояниях бодрствования и сна, а также в состоянии стресса, а дисфункция гипоталамуса вызывает нарушение дыхания.

Таким образом, нейроны дорсомедиального ядра (ДМЯ) продуцируют кортиколиберин, тиролиберин и гонадостатин, т. е. регулируют продукцию гормонов аденогипофиза. Они также участвуют в регуляции многих процессов, включая такие, как внешнее дыхание, пищевое поведение, энерготраты организма, термогенез и двигательную активность. Все это указывает на важную роль этого ядра для организма.

7.10. Паравентрикулярное, супрахиазматическое, супраоптическое и преоптическое ядра переднего гипоталамуса

Паравентрикулярное ядро (ПВЯ, PV), как видно при рассмотрении гипоталамуса во фронтальной плоскости (рис. 7.5), находится в стенке III желудочка мозга выше дорсомедиального ядра (ДМЯ). Оно относится к передней группе ядер, среди которых помимо паравентрикулярного ядра такие ядра как супрахиазматическое, супраоптическое и преоптическое. При этом паравентрикулярное и супраоптическое ядра — это самые крупные ядра переднего гипоталамуса.

Ранее предполагалось, что в этих ядрах локализуется центр парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), т. к. при стимуляции переднего отдела гипоталамуса возникают реакции парасимпатического типа: сужение зрачков, снижение частоты сокращений сердца, расширение просвета сосудов, падение артериального давления (АД), усиление перистальтики кишечника. Полагали, что здесь находится и центр теплоотдачи, т. е. центр физической терморегуляции, т. к. разрушение переднего отдела гипоталамуса сопровождалось необратимым повышением температуры тела. Считалось, что в этом ядре расположен центр жажды. Однако такой взгляд, вероятно, не отражает в полной степени физиологическую роль ядер переднего гипоталамуса.

Считается (Qin C. et al., 2018), что паравентрикулярное ядро (ПВЯ) гипоталамуса представляет собой высоко консервативную область мозга, присутствующую у многих животных — от рыбок Данио до человека. Это ядро состоит из трех основных типов нейронов: магноцеллюлярных, т. е. крупных нейроэндокринных клеток, парвоцеллюлярных (мелких нейронов) и длинно-выступающих нейронов, которые имеют отношение к регуляции энергетического баланса. У человека нарушение функций ПВЯ приводят к таким заболеваниям как ожирение, низкий рост, гипертония и несахарный диабет.

Анализ сведений о физиологии паравентрикулярного ядра показывает следующие закономерности.

1. Крупноклеточные (магноцеллюлярные) нейроны ПВЯ, также как магноцеллюлярные нейроны супраоптического ядра, продуцируют пептид окситоцин, состоящий из 9 аминокислотных остатков. Он по аксону переходит в задний гипофиз (нейрогипофиз), где хранится в виде везикул в тельцах Герринга, из которых он под влиянием потенциала действия (ПД) выделяется через аксовазальные синапсы в капилляры нейрогипофиза, а затем поступает в общий кровоток. При этом у магноцеллюлярных нейронов ПВЯ имеется несколько дендритов, которые способны выделять окситоцин непосредственно в гипоталамус, откуда он попадает к нейронам миндалевидного комплекса, прилежащего ядра (n. accumbens), к нейронам эпифиза и других областей мозга. Гипофизарный окситоцин выделяется в ответ на множество стимулов, например на растяжение шейки матки во время родов, при стимуляции сосков молочной железы (в том числе при грудном вскармливании), при половом возбуждении и при стрессах — во всех этих случаях окситоцинпро-

дуцирующие нейроны посылают ПД к нейрогипофизу, что и индуцирует экзоцитоз окситоцина.

Выделение окситоцина из дендритов в мозг, вероятно, повышается под влиянием таких факторов, как фермент CD38/АДФ-рибозилциклаза, белок CD157/BST-1 (CD157/антиген стромальных клеток костного мозга), эстрогены (за счет активации мембранных рецепторов эстрогенов), серотонин (при активации серотониновых $5HT_{1A}$-рецепторов), гистамин (при активации гистаминовых H1- и H2-рецепторов), АТФ (при активации пуринергических P2X7R рецепторов), а также наркотик «экстази» (3,4-метилендиоксиметамфетамин, или MDMA). Выделение окситоцина из дендритов в мозг ингибируют глюкокортикоиды, адреналин (при активации бета-адренорецепторов), ацетилхолин (при активации М-холинорецепторов), оксид азота, ГАМК, тестостерон.

Окситоцин выполняет множество функций:

1) способствует внутриутробному развитию мозга и его развитию на ранних этапах постнатального онтогенеза, поэтому дефицит окситоцина в эти периоды приводит к формированию аутизма, шизофрении, тревожности, депрессивного состояния, синдрома Прадера — Вилли, синдрома «неонатального отделения от матери»;

2) формирует половое влечение (либидо), тем самым повышает сексуальную активность, увеличивает сексуальные реакции (эрекцию, эякуляцию), активирует сперматогенез, т. е. способствует размножению;

3) индуцирует родовую деятельность, плодоизгнание, препятствует кровотечению путем усиления сокращений матки в раннем послеродовом периоде и за счет активации свертывающей и противосвертывающей систем крови; защищает мозг плода от интранатальной гипоксии за счет становления ГАМК-ергической трансмиссии как тормозной системы;

4) регулирует лактацию (за счет повышения продукции пролактина и усиления секреции молока, вызывая сокращение миоэпителиальных клеток молочной железы);

5) способствует социализации личности, индуцируя социальные коммуникации, формируя дружеские отношения, сексуальные предпочтения, родительское поведение и поведение «детеныша»;

6) как социальный «медиатор» окситоцин повышает когнитивные процессы, развивая речь, мышление, память, способность к обучению и к формированию социальных коммуникаций;

7) причастен к формированию эмоций, способствуя релаксации, доверию и психологической устойчивости, проявляет антидепрессивную, антиагрессивную, анксиолитическую и антиноцицептивную активность, что объясняется его способностью повышать эффективность активации $ГАМК_A$-рецепторов, т. е. повышать тормозное влияние ГАМК на нейроны; в то же время окситоцин ингибирует секрецию дофамина в дофаминергических нейронах мозга, что снижает эффективность системы вознаграждения;

8) способствует формированию медленной фазы сна;

9) повышает проявление стресс-реакции, стимулируя образование кортикостероидов в коре надпочечников, усиливая тем самым способность человека к анализу сенсорной информации в экстремальной ситуации и повышая толерантность к стрессу и к боли;

10) повышает продукцию меланоцитстимулирующего гормона (МСГ) средней долей гипофиза, продукцию АКТГ, ЛГ, ФСГ аденогипофизом, повышает продукцию трийодтиронина (Т3), т. е. является неселективным либерином; в целом, участвует в регуляции эстрального цикла и фолликулогенеза;

11) повышает продукцию эндотелина-1, оксида азота, предсердного натрийуретического пептида и модулирует эффекты ацетилхолина и катехоламинов, влияя тем самым на деятельность сердечно-сосудистой системы, в частности уменьшает частоту и силу сокращений сердца, участвует в дифференцировке кардиомиоцитов на ранних этапах постнатального развития и проявляет кардиопротекторное действие в условиях ишемии;

12) участвует в регуляции водно-солевого обмена, повышая выделение с мочой ионов натрия (натрийурез), калия (калийурез), а совместно с вазопрессином регулирует осмотическое давление крови и тканей, участвуя тем самым в регуляции питьевого поведения; в паравентрикулярном ядре выявлены осморецепторы, т. е. нейроны, специализирующиеся на оценке осмотического давления, поэтому при повышении осмотического давления продукция окситоцина возрастает, что увеличивает реабсорбцию воды в собирательных трубочках почки (вода сохраняется в организме), а при снижении осмотического давления продукция окситоцина снижается, что увеличивает удаление воды, т. е. повышает диурез;

13) повышает устойчивость эритроцитов к гипоосмотической среде, благодаря чему уменьшается возможность гемолиза эритроцитов в портальной системе кровообращения;

14) является компонентом анорексигенного механизма, блокируя чувство голода; он регулирует углеводный и жировой обмен, в частности, подобно инсулину повышает вход глюкозы и жирных кислот в адипоциты;

15) повышает активность иммунокомпетентных клеток и способствует дифференцировке Т-лимфоцитов у человека, о чем свидетельствует высокая интенсивность продукции окситоцина в тимусе;

16) способствует регенерации и пролиферации скелетных мышечных волокон, препятствуя тем самым старению скелетных мышц.

Таким образом, представленные данные демонстрируют важную роль окситоцина, которая заключается в обеспечении надежной ре-

продукции человека и животных, при которой рождаемое потомство обладает уникальными когнитивными функциями и способно к дальнейшему совершенствованию и к адаптации к различным условиям среды. Дефицит окситоцина во время внутриутробного периода развития приводит к снижению когнитивных способностей человека, к нарушению его эмоционального состояния и социального поведения.

2. Помимо окситоцина, нейроны паравентрикулярного ядра (ПВЯ), подобно нейронам супраоптического ядра, продуцируют вазопрессин, или антидиуретический гормон (АДГ), физиологические эффекты которого, касающиеся регуляции водно-солевого гомеостаза во многом сходны с эффектами окситоцина. Подобно окситоцину, вазопрессин (АДГ) переходит в заднюю долю гипофиза, откуда он выделяется в кровь при необходимости повысить реабсорбцию воды и тем самым препятствовать формированию повышенного осмотического давления, которое улавливается осморецепторами паравентрикулярного ядра, супраоптического ядра и печени, а также волюморецепторами, локализованными в полых венах и в предсердии. При этом вазопрессин повышает реабсорбцию воды в собирательных трубочках почки, что обусловлено повышением в них содержания аквапоринов под влиянием вазопрессина. Тем самым он обеспечивает сохранение воды в организме и нормализует осмотическое давление плазмы крови.

Низкая эффективность вазопрессина вызывает несахарное мочеизнурение (несахарный диабет), при котором возрастает потеря воды в больших количествах (до 20 л за сутки вместо 1,5 л в норме). Продукция вазопрессина в ПВЯ возрастает под влиянием мозгового нейротрофического фактора (BDNF), который снимает тормозное виляние ГАМК на продукцию вазопрессина (Balapattabi K. et al., 2019).

Однако вазопрессин обладает и другими физиологическими эффектами:

1) он, увеличивая чувствительность гладких мышц сосудов к вазоконстрикторному действию катехоламинов (альфа-АР-эффект), повышает артериальное давление, в связи с чем гормон помимо названия АДГ именуется также как вазопрессин;

2) его продукция возрастает при стрессе, что повышает устойчивость к стрессу (за счет увеличения продукции АКТГ гипофизом);

3) с участием вазопрессина реализуются социально детерминированные поведенческие реакции: привязанность, половое поведение, родительское (материнское и отцовское) поведение;

4) вазопрессин участвует в регуляции эмоционального состояния и причастен к формированию алкогольной зависимости;

5) он положительно влияет на процессы обучения и пространственной памяти;

6) участвует в терморегуляции;

7) усиливает (подобно окситоцину) сокращения матки небеременных и беременных женщин;

8) усиливает моторику пищеварительного тракта;

9) усиливает свертывающую способность крови;

10) участвует в механизмах активации симпатической нервной системы со стороны паравентрикулярного ядра.

3. Нейроны ПВЯ, как и нейроны супраоптического и супрахиазматического ядер, участвуют в терморегуляции как компоненты физической терморегуляции, или как центры теплоотдачи.

4. Нейроны ПВЯ, как и нейроны супраоптического, супрахиазматического, аркуатного, туберального, дорсомедиального и вентромедиального ядер, продуцируют кортиколиберин, а, следовательно, повышают продукцию АКТГ аденогипофизом и кортикостероидных гормонов корой надпочечников, что важно при стрессе. С учетом наличия в ПВЯ и других медиаторов, имеющих отношение к формированию стресса, ПВЯ рассматривают как центр стресса (Yokoyama M. et al., 2019). Попутно отметим, что серотонин, влияя на кортиколиберинпродуцирующие нейроны (с участием 5HT1a-рецепторов), формирует ощущение тошноты и индуцирует рвотный рефлекс.

5. Нейроны ПВЯ, подобно нейронам дорсомедиального ядра (ДМЯ), продуцируют тиролиберин, который повышает выброс тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофизом, что повышает образование йодсодержащих гормонов (Т3 и Т4) щитовидной железой; тем самым нейроны ПВЯ участвуют в регуляции энергообразования и терморегуляции (Zhang N. et al., 2019).

6. Нейроны ПВЯ продуцируют соматостатин и тем самым повышают продукцию гормона роста.

7. Нейроны ПВЯ, подобно нейронам супраоптического ядра, продуцируют полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP). Этот пептид имеет структурную гомологию с вазоактивным интестинальным гормоном (ВИП, или VIP), и поэтому его относят к семейству VIP/глюкагон/секретин (Hirabayashi T. et al., 2018). PACAP-нейроны, стимулируя аденилатциклазу и, повышая содержание цАМФ, увеличивают выработку окситоцина и вазопрессина в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. Полипептид PACAP также выступает в роли нейротрансмиттера и нейромодулятора, регулируя секрецию других гормонов гипоталамуса и гипофиза. В частности, предполагается, что PACAP участвует в регуляции ритмичности выработки мелатонина (в эпифизе) и вазопрессина и поэтому он влияет на циркадные ритмы, в том числе на сон, на функциональное состояние мозга. Он участвует в регуляции пищевого поведения как компонент анорексигенного механизма

путем активации цАМФ в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах. PACAP модулирует эффекты вазопрессина и окситоцина в отношении регуляции артериального давления и осмотического давления крови. PACAP модулирует функции мозжечка при физической активности, защищая его гранулярные клетки от повреждения. Он проявляет проноцицептивное действие и является регулятором Са-чувствительных калиевых каналов нейронов.

Одна из важных функций PACAP — ингибирование апоптоза в развивающемся мозге, регуляция дифференцировки нейробластов и нейронов, стимуляция роста нейритов и в целом, нейрогенеза. Подобно нейротрофинам, пептид препятствует (за счет блокирования апоптоза, с участием MAPK-JNK/SAPK-p38-пути) гибели нейронов гиппокампа в условиях глобального или локального ишемического поражения мозга, а также препятствует повреждающему действию глутамата, т. е. выступает в роли нейропротектора взрослого мозга. PACAP снижает судорожную готовность мозга. Не исключено, что PACAP способствует поиску веществ, повышающих настроение, в связи с чем предполагается, что блокада его рецепторов может стать одним из способов лечения наркомании и алкоголизма (Gargiulo A. et al., 2020).

8. Нейроны ПВЯ, подобно нейронам преоптической зоны, переднего гипоталамуса и нейронов спинного мозга (Th9—Th10), продуцируют бомбезины, т. е. группу пептидов, в которую входят бомбезин, гастролиберин (гастрин-рилизинг пептид) и вещество Р. Полипептид бомбезин (Bombesin), подобно кортиколиберину, способствует реализации стресс-реакции организма путем стимуляции выброса АКТГ, кортикостероидов, адреналина и глюкозы. Он влияет на процессы запоминания, участвует в терморегуляции (препятствует перегреванию тела), и как компонент анорексигенного механизма, тормозит пищевое поведение, а также снижает потребление этанола у алкоголь-зависимой линии крыс.

9. Нейроны ПВЯ, подобно нейронам аркуатного ядра, продуцируют аларин (alarin, Ala), который является компонентом анорексигенного механизма, проявляет антидепрессантную активность и участвует в терморегуляции путем повышения теплопродукции и уменьшения теплоотдачи, т. е. способствует повышению температуры ядра. Аларин повышает врожденный иммунитет, но увеличивает резистентность к инсулину и поэтому причастен к формированию диабета 2 типа.

10. Нейроны ПВЯ, наряду с нейронами аркуатного ядра и вентромедиального ядра, продуцируют грелин (как компонент анорексигенного механизма), о функциях которого уже говорилось выше. Здесь же добавим, что грелин модулирует нейроэндокринные оси, контролируемые паравентрикулярным ядром (Dos-Santos R. et al., 2019). В частности, он увеличивает высвобождение

вазопрессина и окситоцина магноцеллюлярными нейронами паравентрикулярного ядра, повышает продукцию кортиколиберина парвоцеллюлярными нейронами, и вероятно, тормозит высвобождение тиролиберина.

11. ПВЯ, подобно аркуатному, супраоптическому ядрам, имеет скопления дофаминергических нейронов. Их аксоны в составе тубероинфундибулярного пути достигают срединного возвышения гипоталамуса, где дофамин (ДА) попадает в портальную систему гипофиза и, активируя D2-рецепторы, снижает продукцию таких гормонов аденогипофиза, как пролактин, гормон роста, АКТГ, а также снижает продукцию гормона средней доли гипофиза — меланоцитстимулирующего гормона (МСГ), т. е. выполняет функцию неселективного статина.

Кроме того, с участием дофаминергических нейронов ПВЯ влияет на формирование эмоций, в том числе удовольствия от приема пищи, от сексуальной активности, от поддержания комфортной температуры и комфортного гомеостаза.

12. Нейроны ПВЯ, подобно нейронам дорсомедиального ядра (ДМЯ), продуцируют ранее неизвестный нейропептид, который блокирует продукцию гонадотропного гормона гипофиза, а тем самым и блокирует репродуктивное поведение, т. е. по сути, является гонадостатином (Martinez N., Alsayouri K., 2020).

13. Нейроны ПВЯ, подобно нейронам дорсомедиального ядра, заднего и латерального ядра, за счет связи с дыхательными нейронами ствола мозга и спинного мозга, участвуют в регуляции внешнего дыхания в различных условиях (Fukushi I. et al., 2019).

14. Нейроны ПВЯ продуцируют нейропептид FF (NPFF). Действуя через селективные рецепторы NPFF1R и NPFF2R, этот пептид снижает эффективность морфина, т. е. проявляет проноцицептивный эффект. Однако, главная его физиологическая роль состоит в регуляции оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», т. е. в регуляции эндокринного статуса и в регуляции состояния вегетативной нервной системы. В частности, он регулирует потребление пищи и энергетический баланс (Lin Y., Chen J., 2019). Полагают, что система «NPFF — NPFFR2» паравентрикулярного ядра гипоталамуса может стать важной терапевтической мишенью при гипоталамических расстройствах (Lin Y., Chen J., 2019).

Общее представление о роли ПВЯ в регуляции активности вегетативной нервной системы (ВНС). Вплоть до 1970-х гг. паравентрикулярное ядро (ПВЯ) гипоталамуса рассматривалось главным образом как местоположение нейронов, которые синтезировали гормоны вазопрессин и окситоцин. Однако с появлением метода отслеживания нейронных связей с использованием антероградного и ретроградного транспорта (Saper C. et al., 1976) стало ясно (Dampney R. et al., 2018), что нейроны ПВЯ с участием продуциру-

емых ими медиаторов оказывают влияние на симпатический отдел ВНС, посылая сигналы не только непосредственно через кровь к органам (например, тот же окситоцин и вазопрессин), но и за счет прямого влияния нейромедиаторов (вазопрессина, окситоцина, кортиколиберина, глутамата, ГАМК, грелина и других) на так называемые пресимпатические нейроны ПВЯ, которые локализуются в различных структурах ствола мозга и в свою очередь меняют состояние ВНС. К таким структурам, в частности, относят нейроны симпатических преганглионарных ядер спинного мозга, а также нейроны ядра одиночного тракта (NTS), нейроны рострального вентролатерального мозга (rostral ventrolateral medulla, RVLM).

Информация о состоянии основных параметров гомеостаза (осмотическое давление, объем циркулирующей крови, pH, pCO_2, pO_2, содержание ионов натрия, калия, уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и др.) поступает к нейронам паравентрикулярного ядра (ПВЯ) от различных рецепторов. Часть из них, например осморецепторы, волюморецепторы, находится в сосудистом органе терминальной пластинки (organum vasculosum lamina terminalis, OVLT), в субфорникальном органе (subfornical organ; SFO) и в срединном возвышении (eminentia mediana), которые являются компонентами циркумвентрикулярных органов (circumventricular organs, CVOs), окружающих III мозговой желудочек, в которых отсутствует гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что позволяет внутри гипоталамуса получать сведения о важнейших параметрах гомеостаза.

Информация к ПВЯ также поступает от нейронов других ядер гипоталамуса, в том числе от нейронов аркуатного ядра (Arc), от нейронов медианного преоптического ядра (median preoptic nucleus; MnPO), от адренергических нейронов ядра одиночного тракта (NTS). Поэтому нейроны паравентрикулярного ядра (ПВЯ) интегрируют информацию и посылают ее к пресимпатическим нейронам, часть из которых находится в гипоталамусе, а часть за его пределами, в том числе среди нейронов NTS и RVLM. Вся информация от пресимпатических нейронов направляется к симпатическому и парасимпатическому отделам ВНС, что способствует восстановлению гомеостаза (баланса жидкости и электролитов; объема крови) и к формированию чувства жажды, или чувства насыщения водой (рис. 7.6).

Следует отметить, что помимо ПВЯ есть еще 4 области мозга, которые регулируют активность симпатического отдела ВНС, но, вероятно, ПВЯ играет ведущую роль в этом процессе. Полагают, что у здорового организма эти влияния ПВЯ на состояние ВНС не играют решающий роли, но они приобретают особое значение при беременности и при ряде патологий (несахарный диабет, хроническая и острая гипоксия, гипертония, сердечная недостаточность), т. к. причастны к патогенезу указанных состояний. Показано, что пресимпатические нейроны ПВЯ разнесены топографически и имеют

разные медиаторы, в том числе в зависимости о того, к каким популяциям нейронов они несут информацию. Так, нейроны, повышающие активность симпатических волокон сердца, находятся вдали от нейронов, активирующих симпатические нейроны почки.

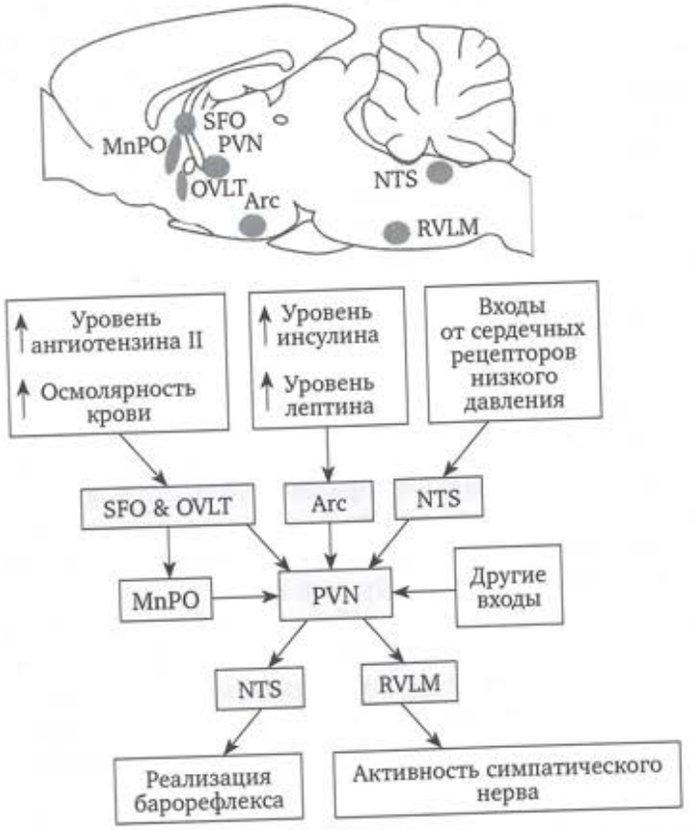


Рис. 7.6. **Схема, поясняющая центральную роль паравентрикулярного ядра (PVN) в регуляции состояния вегетативной нервной системы:**
NTS — ядро одиночного тракта (nucleus of the solitary tract); RVLM — ростральное вентролатеральное мозговое вещество (rostral ventrolateral medulla); ARC — аркуатное ядро (nucleus arcuatus); MnPO — медианное преоптическое ядро (median preoptic nucleus); OVLT — орган сосудистой терминальной пластинки (organum vasculosum of the lamina terminalis); SFO — субфорникальный орган (subfornical organ); (примечание — OVLT и SFO — это компоненты циркумвентрикулярных органов, или circumventricular organs, CVOs) (по Dampney R. et al., 2018)
Примечание. Вверху: сагиттальный разрез мозга крысы, показывающий расположение ядер головного мозга, которые играют основную роль в регуляции активности симпатического отдела и центральную роль в этом паравентрикулярного ядра гипоталамуса (PVN) в нормальных условиях. Внизу: блок-схема, показывающая входы и выходы пресимпатических нейронов PVN, которые регулируют симпатический отдел ВНС при нормальных условиях

В методическом плане важно подчеркнуть, что новые представления о роли пресимпатических нейронов ПВЯ в регуляции активности симпатического отдела ВНС получены в эксперименте на животных при фармакологических воздействиях на тормозные ГАМК-ергические нейроны или на возбуждающие глутаматергические нейроны. При беременности, при гипертонической болезни баланс тонизирующих возбуждающих и ингибирующих воздействий на пресимпатические нейроны ПВЯ изменяется. Так, показано, что при увеличении объема циркулирующей крови, возбуждение от волюморецепторов предсердий поступает через нейроны NTS к пресимпатическим нейронам паравентрикулярного ядра, медиатором которых является вазопрессин. Он, в конечном итоге, повышает активность симпатического отдела ВНС, что проявляется в учащении сердечного ритма, которое сопровождается ускорением опорожнения сердца от перегрузки. Блокаторы вазопрессиновых рецепторов снимают эту реакцию.

Очевидно, что для того, чтобы активация симпатического отдела ВНС вызвала другие эффекты, используются пресимпатическаие нейроны ПВЯ, медиатором которых является не вазопрессин, а, например, окситоцин. Таким образом, используя большой арсенал фармакологических средств (антагонистов, агонистов, модуляторов предполагаемых медиаторов) исследователь оценивает природу медиатора пресимпатических нейронов ВПЯ.

В целом принцип участия нейронов ПВЯ в поддержании того или иного гомеостатического показателя на заданной величине заключается в том, что в процессе эволюции находится соответствующий рецептор (например, осморецептор), путь передачи информации к нейронам ВПЯ, активация соответствующего пресимпатического нейрона ВПЯ с необходимым для гомеостазирования медиатором, путь к симпатическим нейронам спинного мозга и реализация эффекта, итогом которого является восстановление параметра до заданного уровня. При беременности, а также при гипотонии, при гипертонии, при слабости сердечной деятельности и других видах патологии поддержание гомеостаза происходит с участием других путей, других медиаторов и даже с подключением нейронов других ядер гипоталамуса. Поэтому успешность фармакологической нормализации параметров гомеостаза во многом зависит от конкретного механизма функционирования паравентрикулярного ядра (ПВЯ).

В качестве примера можно рассмотреть ситуацию при повышенном артериальном давлении (АД), сравнивая между собой нормотензивных и гипертензивных животных. Так, показано, что у спонтанно гипертензивных животных значительно повышена возбудимость пресимпатических нейронов ПВЯ, что и поддерживает у них высокое АД. Это связано с тем, что у гипертензивных животных доминирует возбуждающее влияние на пресимпатические нейроны со стороны глутамата и ослаблено тормозное влияние ГАМК. В норме тормозное влияние со стороны ГАМК в отношении пресимпатических нейронов реализуется с участием ионотропных $ГАМК_A$-рецепторов и метаботропных $ГАМК_B$-рецепторов. Поэтому использование агонистов этих рецепторов может привести к снижению активности пресимпатических нейронов ПВЯ, что нормализует АД. Подобный эффект могут вызывать блокаторы ионотропных (АМПА- и NMDA-глутаматных рецепторов) и метаботропных (mGluR) глутаматных рецепторов. Физические нагрузки нормализуют баланс между тормозным и возбуждающим влиянием ГАМК и глутамата на активность пресимпатических нейронов ПВЯ гипоталамуса и тем самым нормализуют АД даже без использования фармакологических препаратов.

Таким образом, данные литературы (Dampney R. et al., 2018) демонстрируют конкретные механизмы функционирования ядер гипоталамуса как высших вегетативных центров за счет наличия в них пресимпатических нейронов, медиаторами которых являются нейропептиды, продуцируемые в этих ядрах. Они также показывают, что каждое ядро может влиять на активность и симпатического, и парасимпатического отделов ВНС. И это зависит от баланса тормозных и возбуждающих влияний со стороны нейронов данного ядра.

Супраоптическое ядро (СОЯ, nucleus supraopticus, NS, или SON). Это ядро, подобно паравентрикулярному ядру, является самым крупным ядром переднего гипоталамуса (Pak C., Currás-Collazo M., 2002; Balapattabi K. et al., 2019; Cuzzo B. et al., 2020; Lopes-Azevedo S. et al., 2020; Yu M., Das J., 2020).

Супраоптическое ядро содержит крупные (магноцеллюлярные) нейросекреторные клетки, число которых у человека достигает почти 3 тысяч. Эти нейроны популярны в нейронауке, т. к. позволяют проводить различные манипуляции с ними. СОЯ по клеточному составу достаточно однородно, и поэтому экспериментатору его легко идентифицировать. Не исключено, что СОЯ как и паравентрикулярное ядро, содержит пресимпатические нейроны, медиатором которых могут быть вазопрессин, окситоцин, кортиколиберин, галанин и другие нейропептиды, которые обнаружены в этом ядре (Lopes-Azevedo S., et al., 2020).

Считается, что это ядро, подобно паравентрикулярному (ПВЯ) и супрахиазматическому (СХЯ) ядрам, является компонентом центра регуляции водного и солевого обмена, т. к. продуцирует антидиуретический гормон (АДГ, или вазопрессин) и окситоцин. Подобно ПВЯ и СХЯ, супраоптическое ядро рассматривается как компонент центра жажды, центра физической терморегуляции (центра теплоотдачи), а также как центр парасимпатического отдела вегетатив-

ной нервной системы (ВНС), т. к. стимуляция переднего отдела гипоталамуса приводит к сужению зрачка, снижению частоты сокращений сердца, расширению просвета сосудов, падению артериального давления, усилению перистальтики.

Детальный анализ физиологии супраоптического ядра показывает следующие закономерности.

1. Магноцеллюлярные нейроны супраоптического ядра (СОЯ) продуцируют антидиуретический гормон (АДГ), или вазопрессин, который накапливается в нейрогипофизе. Он повышает реабсорбцию воды в собирательных трубочках почки (за счет повышения экспрессии аквапорина 2 (AQP2) в эпителии этих трубочек и тем самым регулирует водно-солевой обмен). Детально о функции вазопрессина сказано выше при описании паравентрикулярного ядра.

2. Магноцеллюлярные нейроны супраоптического ядра (СОЯ) продуцируют окситоцин, о функции которого подробно сообщается при описании паравентрикулярного ядра, в том числе об его участии в регуляции водно-солевого обмена. Здесь отметим, что серотонин, активируя $5HT_{1A}$-рецепторы окситоцин-продуцирующих нейронов, повышает выделение окситоцина, и тем самым облегчает социальные контакты, снижает беспокойство и уменьшает проявление стресса.

3. Нейроны СОЯ, подобно нейронам паравентрикулярного, супрахиазматического, аркуатного, туберального, вентромедиального и дорсомедиального ядер, продуцируют кортиколиберин, который повышает продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) аденогипофизом и продукцию кортикостероидных гормонов корой надпочечников. Не исключено, что кортиколиберин является медиатором пресимпатических нейронов СОЯ.

4. Нейроны СОЯ, подобно нейронам паравентрикулярного ядра, продуцируют полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, PACAP), подробно о котором сообщалось при описании паравентрикулярного ядра.

5. Нейроны супраоптического ядра (СОЯ), подобно нейронам аркуатного ядра, продуцируют полипептид галанин, о котором детально сообщалось при описании аркуатного ядра.

6. СОЯ, подобно паравентрикулярному, аркуатному и вентромедиальному ядрам, содержит дофаминпродуцирующие нейроны. Дофамин, проникая в гипофиз и активируя D2-рецепторы, проявляет функции неселективного статина, т. е. угнетает в аденогипофизе продукцию пролактина, гормона роста, АКТГ, а в средней доле гипофиза — продукцию меланоцитстимулирующего гормона (МСГ).

7. Нейроны СОЯ повышают моторику и секрецию пищеварительного тракта, т. е. проявляют эффект активации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Супрахиазматическое ядро (СХЯ, nucleus suprachiasmaticus, SCN), или надперекрестное ядро. Это ядро относится к передней области гипоталамуса (Pennartz C. et al., 1998; Ibata Y. et al., 1999; Vosko A. et al., 2015; Goh G. et al., 2016; Hughey J., Butte A., 2016; Cornelissen G., Otsuka K., 2017; Ткачева М. А. и соавт., 2018; Olejníková L. et al., 2018; Bering T. et al., 2019). Оно распложено чуть выше зрительно перекреста (chiasma opticum), что и послужило основной его названия. Основная его функция — генерация циркадных ритмов, в том числе за счет управления секрецией мелатонина в эпифизе и за счет синхронизации работы «биологических часов» организма. Кроме того, это ядро повышает тонус парасимпатического отдела ВНС, т. к. повышает моторику и секрецию пищеварительного тракта. Это ядро, наряду с супраоптическим и паравентрикулярным ядрами является центром физической терморегуляции (центром теплоотдачи).

О роли этого ядра известно следующее.

1. Общепризнано, что нейроны супрахиазматического ядра (СХЯ) совместно с нейронами субпаравентрикулярной зоны (SPVZ), дорсомедиального ядра и нейронами туберомаммиллярного ядра, находящегося в задней области гипоталамуса, являются генератором циркадных ритмов, из которых ведущими являются нейроны СХЯ (Konopka R., Benzer S., 1971; Bargiello T. et al., 1984; Rosbash M., Hall J., 1985; Pennartz C. et al., 1998; Ibata Y. et al., 1999; Оганесян Г. И. и соавт., 2011, 2012; Hall J., 2015; Myslivecek J. et al., 2017; Rosbash M., 2017; Young M., 2018; Grippo R., Güler A., 2019). Как и все биоритмы, циркадный биоритм бодрствования, который задается супрахиазматическим ядром, имеет акрофазу (максимум бодрствования) и батифазу (минимум бодрствования) и продолжается около 24 ч, судя по генерации потенциалов действия ритм-задающих нейронов, хотя для каждого из этих нейронов цикл бодрствования может варьировать от 20 до 28 ч. Поэтому у некоторых людей циркадный ритм меньше 24 ч, а у других — больше 24 ч.

Основным доказательством утверждения о СХЯ как основном ритмозадавателе являются данные о том, что при разрушении СХЯ у животного исчезают ритмы бодрствования и циркадные ритмы выделения гормонов, а трансплантация этого ядра от плода или новорожденного хозяину, лишенному СХЯ, восстанавливает цикадные ритмы бодрствования и продукции гормонов (Ibata Y. et al., 1999). Генерация ритмов в СХЯ обусловлена цикличной активностью трех видов нейронов, обладающих свойством автоматии, в частности: 1) вазопрессин-продуцирующих, 2) ВИП-продуцирующих (ВИП — это вазоактивный интестинальный, или кишечный, пептид) и 3) соматостатин-продуцирующих нейронов, т. к. именно уровень этих трех пептидов и их мРНК проявляют суточную ритмичность в СХЯ. Максимальная концентрация вазопрессина наблюдается в дневные

часы (Ткачева М. А. и соавт., 2018). В экспериментах на крысах показано, что аппликация вазопрессина на полоски гипоталамуса меняет характер электрической активности нейронов, в частности, у 53 % нейронов она возрастает (Ткачева М. А. и соавт., 2018).

Многими авторами установлено, что циркадная (околосуточная) ритмичность нейронов СХЯ возникает под влиянием трех процессов:

а) поток импульсов от ipRGC-нейронов, т. е. от фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки (intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC) и от нейронов латеральных (боковых) коленчатых тел к нейронам СХЯ; интенсивность этого потока зависит от освещенности сетчатки и смены экспрессии генов биологических часов;

б) циркадная ритмичность продукции белка Per, зависимая от экспрессии часовых генов, или генов биологических (молекулярных) часов, главным из которых является Period-ген, ответственный за синтез Per-белка;

в) цикличность продукции мелатонина в эпифизе.

Подчеркнем, что именно Per-белок меняет активность основных ритмозадающих нейронов СХЯ, продуцирующих соответственно вазопрессин, ВИП и соматостатин, которые индуцируют циркадные колебания активности адренергических, серотонинергических, глутаматергических, ГАМК-ергических нейронов СХЯ и других областей мозга. Все это вызывает циркадную ритмичность продукции мелатонина в эпифизе, уровень которого возрастает к вечеру, достигает максимума ночью и вновь снижается с восходом солнца. Более детально об этих процессах сообщается в теме 10 нашего учебника «Нейрофизиология: основы психофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020), а о синтезе мелатонина, который продуцируется в эпифизе из серотонина, сообщается ниже — в теме 13.

Модулирующую роль для циркадного ритма нейронов СХЯ играют орексинергические нейроны латерального ядра гипоталамуса, которые являются компонентом активирующей системы мозга, а также нейроны вентролатеральной преоптической зоны гипоталамуса (ventrolateral preoptic area, VLPO), в том числе моноаминергические, холинергические нейроны и нейроны, продуцирующие меланоцит-концентрирующий гормон. В состоянии бодрствования орексинергические нейроны посылают возбуждающие сигналы к моноаминергическим и холинергическим нейронам VLPO, которые, активируя нейроны таламуса и коры головного мозга, поддерживают бодрствование. Но в течение дня (бодрствования) возрастает тормозное влияние моноаминергических и холинергических нейронов области VLPO в отношении орексинергических нейронов латеральных ядер гипоталамуса, что приводит к утрате способности

орексинергических нейронов активировать моноаминергические и холинергические нейроны области VLPO, а это приводит к утрате их способности поддерживать бодрствование. Таким образом, происходит усиление батифазы циркадного ритма активности супрахиазматического ядра (СХЯ) как ритмозадавателя.

Модулируют циркадную активность супрахиазматического ядра (СХЯ) также нейроны, продуцирующие гастролиберин, гастрин, гистамин, меланин-концентрирующий гормон, ацетилхолин, кортикоидные гормоны и другие нейроны. В частности, пептид гастролиберин, или гастрин-рилизинг пептид (gastrin-releasing peptide, GRP), состоящий из 27 аминокислотных остатков (АО), являясь структурным «родственником» бомбезина, повышает продукцию гастрина путем активации бомбезиновых рецепторов BB1 и BB2. Нейроны, продуцирующие гастролиберин, содержатся в СХЯ и в ядре одиночного тракта (NTS).

Гастрин (гастрин-14, -17 и -34), который продуцируется, вероятно, нейронами СХЯ, являясь компонентом анорексигенного механизма, участником регуляции дыхания и терморегуляции, модулирует цикл «бодрствование — сон», а тем самым влияет на характер циркадной активности СХЯ.

Гистамин, продуцируемый нейронами туберомаммиллярного ядра гипоталамуса, которое локализовано в задней (латеральной) области гипоталамуса, с участием Н3-рецепторов усиливает активирующее влияние орексина как активатора бодрствования и тем самым усиливает проявление акрофазы циркадного ритма активности СХЯ.

Меланин-концентрирующий гормон (МКГ; Melanin-concentrating hormone, MCH), состоящий из 19 АО, продуцируется нейронами латерального гипоталамуса, т. е. там же, где и орексинпродуцирующие нейроны, но в отличие от орексина MCH способствует формированию всех фаз сна, особенно, быстроволновой фазы, а тем самым способствует проявлению циркадного ритма активности СХЯ, усиливая его батифазу. Это связано с тем, что MCH тормозит активность орексин- и гистамин-продуцирующих нейронов.

Аксоны холинергических нейронов, локализованных в базальном переднем мозге и четверохолмии (тектум), доходят до супрахиазматического ядра (SCN), и до субпаравентрикулярной зоны (SPVZ). Обе эти зоны содержат все 5 видов мускариновых холинорецепторов (М-ХР), а их активация подавляет ритмическую активность нейронов СХЯ, усиливая тем самым батифазу циркадного ритма.

Показано (Olejníková L., et al., 2018), что при стрессе в результате повышения продукции глюкокортикоидных гормонов меняется выраженность циркадного ритма бодрствования у крысят первых дней жизни. Негативное влияние повышения уровня глюкокортикоидов

(при стрессе) на циркадный ритм бодрствования отмечено и другими авторами, которые объясняют изменение циркадного ритма за счет изменения экспрессии часовых генов (Bering T. et al., 2019).

Показано, что выраженность циркадного ритма бодрствования (т. е. амплитуда размаха между акрофазой и батифазой) при старении уменьшается. В основе этого явления лежит уменьшение амплитуды размаха между акрофазой и батифазой электрической активности нейронов СХЯ (Cornelissen G., Otsuka K., 2017). Показано (Vosko A. et al., 2015), что при изменении освещенности сетчатки меняется продукция вазопрессина, но продукция вазоактивного интестинального пептида (ВИП) не меняется. Следовательно, факторы, влияющие на длительность циркадного ритма бодрствования, опосредуют свое влияние за счет изменения состояния конкретных ритм-задающих нейронов СХЯ.

2. Нейроны супрахиазматического ядра (СХЯ), подобно нейронам супраоптического ядра (СОЯ), паравентрикулярного, аркуатного, туберального, вентромедиального и дорсомедиального ядер, продуцируют кортиколиберин, который повышает продукцию АКТГ аденогипофизом и продукцию кортикостероидных гормонов корой надпочечников. Не исключено, что кортиколиберин является медиатором пресимпатических нейронов СХЯ.

Вентролатеральное преоптическое ядро (ventrolateral preoptic nucleus, VLPO), **или вентролатеральное ядро преоптической области, вентролатеральная преоптическая область, или вентролатеральная преоптическая зона.** Сообщают (Гомазков О. А., 2004; Ковальзон В. М., 2012, 2013; Peever J., Fuller P., 2017; Kroeger D. et al., 2018; Saito Y. et al., 2018; Walter A. et al., 2019), что VLPO — это небольшой участок нейронов в передней области гипоталамуса, расположенный над перекрестом зрительных нервов рядом с супрахиазматическим ядром. Вентролатеральное преоптическое ядро (VLPO) содержит тормозные ГАМК-ергические нейроны, комедиатором в которых является галанин.

Совместно ГАМК и галанин блокируют поток активирующих кору больших полушарий влияний, что ведет к формированию сна. Этому способствуют адренергические и холинергические нейроны, расположенные в VLPO, аденозин- и простагландин ПГD2-ергические нейроны, локализованные в разных структурах мозга, нейроны, продуцирующие меланин-концентрирующий гормон (МКГ), расположенные в латеральном (заднем) ядре гипоталамуса, эндоканнабиноиды, в том числе 2-арахидоноилглицерол (2-AG) и N-арахидоноилэтаноламид (AEA, или анандамид), глицинергические нейроны ствола мозга, мелатонин эпифизарного происхождения, а также окситоцин, вазопрессин, лептин, грелин, галанин, кортистатин-14, альфа-меланоцитстимулирующий гормон, пептид дельта-сна, оксид азота (NO). Однако формированию сна противодействуют орексинергические нейроны латерального ядра, гистаминергические нейроны туберомаммиллярного ядра, а также адренергические, холинергические и серотонинергические нейроны, локализованные соответственно в голубом пятне продолговатого мозга, в базальном мозге и в дорзальных ядрах шва.

Таким образом, говорить о том, что вентролатеральное преоптическое ядро (VLPO) является центром сна, вероятно, некорректно, т. к. в формировании сна принимают участие и другие ядра гипоталамуса, а также различные структуры мозга (Гомазков О. А., 2004; Ковальзон В. М., 2012, 2013; Peever J., Fuller P., 2017). Подробнее о механизмах формирования сна и бодрствования говорится в теме 10 нашего учебника «Нейрофизиология: основы психофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020). Здесь же мы более детально остановимся на характеристике нейронов вентролатерального преоптического ядра (VLPO).

ГАМК-ергические нейроны, имеющие отношение к формированию сна, преимущественно расположены в вентролатеральной преоптической области переднего гипоталамуса (VLPO), а также в медиальной области переднего гипоталамуса (median preoptic area, MPO, или MnHO). Кроме того, они расположены в других гипногенных структурах мозга. Сообщают (Ковальзон В. М., 2012, 2013; Avidan A., Neubauer D., 2017), что ГАМК-ергические нейроны главного «центра сна» (VLPO/MPO) имеют ряд особенностей, а именно:

1) наличие в качестве комедиатора тормозного пептида галанина, который усиливает и пролонгирует действие ГАМК;

2) неоднородность скопления ГАМК-ергических нейронов, т. к. нейроны, находящиеся в центральной части скоплений ГАМК-ергических нейронов, принимают участие в формировании медленного сна, а нейроны периферической части ответственны за формирование быстрого сна, т. к. они тормозят серотонинергические нейроны ядер шва и адренергические нейроны голубого пятна;

3) все нейроны главного «центра сна» (VLPO/MPO), находятся под тормозным влиянием адренергических и серотонинергических нейронов ствола;

4) аксоны нейронов VLPO оканчиваются на нейронах всех активирующих систем мозга и тормозят их деятельность;

5) тормозное влияние на систему активации мозга ГАМК-ергические нейроны главного «центра сна» (VLPO/MPO), как и ГАМК-нейроны других областей мозга, реализуют за счет активации ионотропных $ГАМК_A$-рецепторов и метаботропных $ГАМК_B$-рецепторов;

6) содержание ГАМК в гипоталамусе, уровень активности ГАМК-ергических нейронов и экспрессия ГАМК-рецепторов в главном «центре сна» (VLPO/MPO) проявляют циркадную ритмику — к вечеру эти показатели возрастают, а к утру — снижаются;

7) нарушение этого циркадного ритма приводит к диссомниям;

8) как отмечено выше, имеется большая группа медиаторов и веществ, которая либо повышает, либо, наоборот, снижает тормозное действие ГАМК-ергических нейронов VLPO/MPO — областей гипоталамуса и тем самым модулирует активность «центра сна», находящегося в преоптической области (VLPO/MPO).

В частности, важным являются данные о том, что норадренергические и серотонинергические нейроны мозга существенно ингибируют активность ГАМК-ергических нейронов VLPO/MPO и тем самым дезингибируют орексинергические нейроны латерального ядра и гистаминергические нейроны туберомаммиллярного ядра, которые являются ключевыми компонентами системы активации (бодрствования) мозга (Saito Y. et al., 2018).

Сообщают (Kroeger D. et al., 2018), что галанин является не только комедиатором ГАМК-ергических нейронов, но также является тормозным медиатором галанинергических нейронов, локализованных в VLPO и в смежных с этом ядром областях (например, в медианной преоптической области (MPO или MnPO)).

В составе вентролатерального преоптического ядра (VLPO) имеются норадренергические и холинергические нейроны. В состоянии бодрствования они посылают тормозные воздействия к орексинергическим нейронами латерального ядра гипоталамуса, но эти воздействия слабые, т. е. не тормозят орексинергические нейроны. Однако к вечеру, т. е. при накоплении в коре больших полушарий аденозина и простагландина $ПГD_2$, что принято называть «утомлением», а также под влиянием вазопрессин-, ВИП- и соматостатинергических нейронов супрахиазматического ядра, которые контролируют суточный биоритм, интенсивность тормозного влияния адренергических и холинергических нейронов VLPO в отношении орексинергических нейронов существенно возрастает, поэтому орексинергические нейроны прекращают оказывать возбуждающее воздействие на активирующую систему мозга, что косвенно повышает тормозное влияние ГАМК-ергических нейронов VLPO и MPO — областей, а тем самым способствует формированию сна.

Важно подчеркнуть, что холинергические нейроны VLPO в вечернее время повышают свое активирующее влияние в отношении ГАМК-ергических нейронов VLPO и MPO и усиливают тормозное влияние в отношении гистаминергических нейронов туберомаммиллярного ядра (TMN), которые при бодрствовании активируют орексинергические нейроны. Все эти влияния (ГАМК-активирующие, гистамин-ингибирующие) со стороны холинергических нейронов усиливаются под влиянием аденозина, который активирует аденозиновые А2-рецепторы холинергических нейронов VLPO. В свою очередь образование аденозина в VLPO усиливается под влиянием простагландина $ПГD_2$, продукция которого в VLPO

и других сомногенных центрах мозга возрастает к вечеру. Таким образом, в вечернее время холинергические нейроны VLPO представляют собой ключевые нейроны, индуцирующие сон, т. к. они тормозят орексин- и гистаминергические нейроны и усиливают тормозной эффект ГАМК-ергических нейронов VLPO и MPO, а толчком для такого влияния холинергических нейронов является накопление в VLPO к вечеру $ПГD_2$ и аденозина, а также снижение влияния супрахиазматического ядра как генератора циркадного ритма бодрствования, т. е. его приближение к батифазе. То есть введенный И. П. Павловым термин «утомление коры больших полушарий» можно представить как комплекс «вечерних» событий, описанных выше.

Пробуждение, т. е. снижение активности ГАМК-ергических нейронов, обусловлено тем, что способность холинергических нейронов VLPO тормозить активность орексинергических нейронов уменьшается, т. к. снижается уровень аденозина и простагландина $ПГD_2$, а циркадный цикл бодрствования сдвигается в сторону акрофазы. Это дало основание автору гипотезы «выключателя» или Flip-Flop Switch Hypothesis (Saper C., 2005) полагать, что переключение состояния «сон» на состояние «бодрствование» происходит под влиянием орексина. Но можно добавить, что первопричиной к переключению является изменение активности холинергических нейронов VLPO.

В целом показано (Saito Y. et al., 2018), что повреждение VLPO вызывает бессонницу, что впервые установил в 1930 г. фон Экономо (Economo V.), а электростимуляция этой области вызывает сон (Sterman M., Clemente C., 1962; Kroeger D. et al., 2018).

Итак, представленные в этом разделе данные свидетельствуют том, что вентролатеральное преоптическое ядро (VLPO) и соседние с ним области играют ключевую роль в формировании сна как компонента циркадного ритма «бодрствование — сон».

7.11. Переднее и заднее перивентрикулярные ядра, медиальное преоптическое ядро, половодиморфное ядро и другие ядра преоптического гипоталамуса

Преоптическая зона расположена в передней части гипоталамуса. Нередко ядра преоптической группы рассматривают как компоненты переднего ядра гипоталамуса. В этой группе различают: 1) переднее перивентрикулярное ядро, 2) заднее перивентрикулярное ядро, 3) половодиморфное ядро; 4) медиальное преоптическое ядро; 5) латеральное преоптическое ядро (LPO), сведения о котором приведены выше. Рассмотрим сведения об этих ядрах.

Переднее перивентрикулярное ядро (PeA), или антеровентральное перивентрикулярное ядро (AVPV). Сообщают (Clifford B. et al., 2004, 2015; Richard B. et al., 2015; Kalynn M. et al., 2017; Melmed S., 2017), что это ядро представляет собой небольшое скопление нейронов вдоль стенки третьего желудочка, непосредственно расположенное рядом с органом сосудистой терминальной пластинки (organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT). Полагают (Clifford B. et al., 2004, 2015), что переднее перивентрикулярное ядро (PeA) продуцирует предсердный натрийуретический пептид. Это означает, что оно имеет отношение к регуляции деятельности сердца и к регуляции водно-солевого обмена. Полагают (Melmed S., 2017), что нейроны PeA, подобно нейронам паравентрикулярного, аркуатного и вентромедиального ядер гипоталамуса продуцируют соматостатин, который ингибирует продукцию гормона роста и других гормонов аденогипофиза, в том числе ЛГ и ФСГ. В то же время, возможно, это ядро является местом продукции кисспептина, который имеет прямое отношение к регуляции продукции гонадолиберина и процессов размножения.

Все это позволяет считать, что ядро PeA имеет отношение к формированию полового поведения (Kalynn M. et al., 2017). Аксоны нейронов этого ядра доходят до паравентрикулярных, аркуатных и дорсомедиальных ядер гипоталамуса. Переднее перивентрикулярное ядро (PeA) является одним из немногих примеров женского полового диморфизма, например, у крыс-самок это ядро больше по размерам и содержит больше нейронов, чем у самцов. Это тоже доказывает его причастность к регуляции репродуктивного поведения (Kalynn M. et al., 2017).

Заднее перивентрикулярное ядро (nucleus periventricularis posterior). Оно находится под эпендимоцитами в заднем отделе боковой стенки третьего желудочка. Это ядро продуцирует тиролиберин, который повышает продукцию тиреотропного гормона (ТТГ) аденогипофиза. Он усиливает продукцию гормонов щитовидной железы — трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4). Это ядро также продуцирует соматостатин, который блокирует продукцию гормона роста и одновременно играет роль в генерации циркадных биоритмов в супрахиазматическом ядре. Это ядро содержит опиоидергические нейроны, т. е. продуцирует опиоиды — энкефалин и эндорфин.

Половое, или сексуальное диморфное ядро (sexual dimorphic nucleus, SDN), или половодиморфное ядро, или диморфное половое ядро преоптической области (SDN-POA). Сообщают (LeVay S., 1991; Allen L., Gorski R., 1992; Свааб Д., 2013; He Z. et al., 2013; Kalynn M. et al., 2017; Tsuneoka Y. et al., 2017; Roselli C., 2018), что это ядро представляет собой плотно упакованную группу больших клеток, расположенных в средней предоптической области (POA) гипоталамуса, который, как полагают, связан с сексуальным

поведением у животных. У мужчин и у самцов животных число нейронов в этом ядре выше, чем у женщин и у самок животных. У человека с возрастом число и размеры нейронов этого ядра снижаются (у мужчин — после 50—60 лет). Полагают, что это ядро регулирует сексуальную активность человека и животных. В частности, у мужчин, и у самцов животных это ядро индуцирует «аппетитную» фазу (привлечение и ухаживание), и консумматорную фазу (спаривание). Повреждение SDN у самцов крыс преимущественно нарушает копулятивное поведение. Это ядро имеет отношение к выбору сексуального партнера, в том числе определяет гетеросексуальное или гомосексуальное предпочтение как у животных, так и у человека, и имеет отношение к формированию трансгендерности (LeVay S., 1991). Частично это согласуется с гипотезой G. Dörner et al. (1968), согласно которой у мужчин-гомосексуалов «женский гипоталамус», и что ключевой механизм дифференциации «мужского мозга от первоначально женского мозга» связан с эпигенетическим влиянием тестостерона во время внутриутробного развития. Показано, что на структуру и функцию нейронов SDN влияют белок NELL2, который содержит эпидермальный фактор роста (EGF). Кроме того, влияют соматостатин, продуцируемый нейронами этого ядра, а также эстрогены и тестостерон (в зависимости от степени экспрессии ароматазы, которая превращает андрогены в эстрогены).

Попутно отметим, что, вероятно, половое диморфное ядро (SDN) не единственное ядро в мозге, которое определяет выбор сексуального партнера. В частности, предполагают, что подобную роль играет вентромедиальное ядро гипоталамуса (Свааб Д., 2013), ядро ложа концевой полоски (bed nucleus of stria terminalis, BNST), которое лежит в базальном отделе боковых желудочков (Allen L., Gorski R., 1992; Свааб Д., 2013; Tsuneoka Y. et al., 2017; Uchida K. et al., 2019), задняя часть медиальной миндалины или MEPD (Tsuneoka Y. et al., 2017) и переднее перивентрикулярное ядро, или PeA (Kalynn M. et al., 2017), о котором говорилось выше. Так, показано, что нейроны ложа концевой полоски (BNST) у самцов-крыс больше по объему и по числу нейронов, чем у самок (Свааб Д., 2013). Подобная закономерность характерна и для сексуально-диморфного ядра (SDN) гипоталамуса (Kalynn M. et al., 2017).

Медиальное преоптическое ядро МПО, или Medial preoptic nucleus, MPN). Сообщают (Shaun F. et al., 2008; Evans S. et al., 2015; Tan C., Knight Z., 2018), что это ядро выполняет различные функции, основная из которых — это регуляция состояния парасимпатической системы и терморегуляция. Первоначально считалось, что здесь расположен центр физической терморегуляции, т. е. центр теплоотдачи, в то время как центр теплопродукции находится в латеральном ядре гипоталамуса и частично в туберомаммиллярном ядре. Однако в последнее время установлено (Shaun F. et al.,

2008; Tan C., Knight Z., 2018), что именно медиальное преоптическое ядро является универсальным центром терморегуляции — оно регулирует и продукцию тепла (химическая терморегуляция) и отдачу тепла (физическая терморегуляция). Следовательно, это ядро одновременно является и центром регуляции симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), и центром регуляции парасимпатического отдела ВНС. Доказательства этого положения приведены ниже.

Кроме того, нейроны медиального преоптического ядра 1) продуцируют, подобно нейронам аркуатного ядра, гонадолиберин, т. е. имеют отношение к регуляции репродуктивной функции и полового поведения; 2) подобно нейронам паравентрикулярного ядра, они продуцируют бомбезин, который повышает продукцию АКТГ, т. е. выполняет функцию кортиколиберина и тем самым способствует реализации стресса, а также участвует в процессах физической терморегуляции, а как компонент анорексигенного механизма он тормозит пищевое поведение.

Наиболее детально был исследован вопрос о роли медиального преоптического ядра (МПО) в процессах терморегуляции (Shaun F. et al., 2008; Tan C., Knight Z., 2018), благодаря чему выявлены механизмы, устанавливающие связь между МПО и вегетативной нервной системой (ВНС).

Как известно, у теплокровных (гомойотермных) животных и человека имеется «ядро» и «оболочка». Задача терморегуляции состоит в поддержании на заданном уровне, прежде всего, температуры «ядра». В медиальном преоптическом ядре (МПО) и туберомаммиллярном ядре (ТМЯ) заднего гипоталамуса имеются нейроны, которые задают «уставку» температуры «ядра». В частности, это реализуется с участием гистаминчувствительных нейронов МПО и гистаминергических нейронов ТМЯ. Активируя гистаминовые Н1- и Н2-рецепторы, гистамин повышает «уставку», т. е. задаваемую температуру тела («ядра»), а активируя Н3-рецепторы — он снижает ее.

Под влиянием пирогенов, например бактериальных липидов, которые прямо или косвенно индуцируют выработку простагландина E_2 (PGE_2) эндотелиальными клетками, выстилающими преоптическую область, или под влиянием интерлейкина IL-1, либо под влиянием гистамина, который за счет активации Н1-рецепторов повышает теплопродукцию, «уставка» повышается, что может вызвать лихорадку и гибель патогенных микроорганизмов. Этому процессу, однако, противодействуют ГАМК-ергические нейроны МПО. Отметим, что способность PGE_2 повышать «уставку» обусловлена тем, что он ингибирует активность тех нейронов МПО, задача которых — снижать температуру тела.

Сведения о температуре «ядра» и «оболочки» непрерывно поступают в МПО от терморецепторов кожи, внутренних органов, крови и головы через ядра таламуса, а также от нейронов латерального парабрахиального ядра (LPBN), которые получают ее от нейронов ядра одиночного тракта (NTS). При отклонении температуры «ядра» от заданного уровня (уставки) происходит ее восстановление. Это осуществляется за счет:

1) физиологических процессов, при которых генерируется или рассеивается тепло, за счет безусловно-рефлекторного изменения производства энергии (сократительный и несократительный термогенез), путем изменения отдачи тепла (изменение кожного, хвостового или ушного кровотока), изменение теплоиспарения (за счет потоотделения, учащения дыхания и др.);

2) поведенческих реакций, т. е. путем изменения поведения, при котором осуществляется поиск более комфортных условий среды обитания, что реализуется на основе выработки условного рефлекса.

При реализации вегетативных механизмов важную роль играют симпатический и парасимпатический отделы ВНС, а также гормоны щитовидной железы (Т3 и Т4) и адреналин. Реализация этих процессов происходит под влиянием командных нейронов-рецепторов МПО, которые представлены двумя типами — тепловые и холодовые, активирующиеся соответственно при повышении или при снижении температуры «ядра». Тепловых нейронов в МПО в 6 раз больше, чем холодовых. Тепловые нейроны (они же — тепловые рецепторы) экспрессируют нейропептид PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptid) и нейропептид BDNF (brain-derived neurotrophic factor), в связи с чем эти нейроны обозначают как PACAP/BDNF-нейроны. 75 % из них являются ГАМК-ергическими, с участием которых тормозятся холодовые нейроны. Холодовые нейроны являются лептинчувствительными нейронами (LepR-нейроны). Физическое или фармакологическое повреждение тепловых и холодовых нейронов МПО приводит к тому, что животные не могут поддерживать температуру своего тела и в жаркой, и в холодной окружающей среде, что подтверждает ключевую роль этого ядра в терморегуляции.

При активации тепловых нейронов-рецепторов, например, при выполнении физической нагрузки, возникают скоординированные защитные реакции удаления избытка тепла (одышка, потовыделение, вазодилатация и поведение, направленное на поиск холода), а при активации холодовых нейронов-рецепторов возникают противоположные реакции — сужение сосудов (вазоконстрикция), несократительный (термогенез бурой жировой ткани, или BAT) и сократительный термогенез, в том числе дрожательный термогенез. И в том, и другом случае требуется участие вегетативной нервной

системы (ВНС) и ряда гормонов, например, Т3 и Т4, а также выработанные условные рефлексы, например, включение крысой обогревательного прибора после выработки у нее условного рефлекса.

Для реализации перечисленных выше физиологических механизмов терморегуляции командные нейроны посылают сигналы к ВНС. Для этого тепловые и холодовые нейроны посылают сигналы к пресимпатическим или к препарасимпатическим нейронам, которые расположены в таких ядрах ствола мозга как ядро одиночного пути (NTS), ростральное вентролатеральное мозгового вещество (rostral ventrolateral medulla, RVLM), и/или ростральное бледное ядро шва (rostral nucleus raphe pallidus, rRPA). В свою очередь нейроны указанных образований активируют преганглионарные парасимпатические и/или симпатические нейроны продолговатого и спинного мозга, а также альфа-мотонейроны спинного мозга.

Так, для предотвращения снижения температуры «ядра» происходит активация несократительного термогенеза в бурых адипоцитах. Для этого холодовые нейроны МПО возбуждают пресимпатические (премоторные) нейроны rRPA, часть из которых является глутаматергическими, а часть — серотонинергическими (они активируют $5HT_{1A}$- и $5HT_7$-рецепторы). Их аксоны достигают спинного мозга, где активируют его преганглионарные симпатические нейроны, что индуцирует липолиз в бурых адипоцитах (BAT). Это повышает продукцию тепла. Если необходимо усилить теплопродукцию, то холодовые нейроны также посылают сигналы к нейронам дорсомедиального ядра гипоталамуса (DMH), аксоны которых также достигают премоторных нейронов rRPA, т. е. дублируют и усиливают прямую команду от нейронов МПО. Если возникает потребность в формировании лихорадки, вызываемой инфекцией, PGE_2 или стрессом, то дополнительно под влиянием нейронов МПО, которые содержат рецепторы EP3 для восприятия PGE_2, активируются нейроны DMH, а также орексинергические нейроны латерального ядра гипоталамуса. Все это активирует нейроны rRPA, что вызывает выраженное повышение теплопродукции в адипоцитах.

Быстрое повышение теплопродукции (в том числе при лихорадке) можно получить путем индукции дрожжи. Для этого, холодовые нейроны МПО активируют нейроны латерального парабрахиального ядра (LPBN), нейроны DMH, которые активируют премоторные нейроны rRPA, идущие к альфа-мотонейронам спинного мозга, что вызывает сокращение скелетных мышц. При потребности снизить теплопотери (например, при охлаждении среды) путем уменьшения кожного кровотока, сигнал из МПО направляется к rRPA, где он возбуждает симпатические премоторные нейроны, что увеличивает вазоконстрикцию и тем самым уменьшает отдачу тепла с кожи у человека или с хвоста у крысы.

Если в МПО активируются тепловые ГАМК-ергические нейроны (PACAP/BDNF-нейроны), то сигнал из МПО направляется к холинергическим нейронам DMH, которые через нейроны rRPA тормозят активность симпатических нейронов спинного мозга и возбуждают парасимпатические нейроны, что приводит к снижению термогенеза в бурых адипоцитах (БАТ). Для усиления отдачи тепла тепловые нейроны МПО индуцируют (с участием rRPA) вазодилатацию. Для усиления отдачи тепла путем испарения аксоны тепловых нейронов доходят до нейронов ростального вентролатерального мозгового вещества (RVLM), аксоны которых активируют преганглионарные симпатические нейроны, что усиливает потоотделение и тем самым повышает отдачу тепла.

Потребность в терморегуляторном поведении, т. е. поиск комфортной для «ядра» температуры, возникает у специализированных нейронов МПО, когда другие способы оказываются малоэффективны. Эти нейроны вызывают приобретенные в эволюции или в процессе онтогенеза такие формы поведения как гнездование, копание, сгущение, купание, расширение позы и более сложные стратегии, используемые людьми.

В основе поведенческого способа терморегуляции лежит мотивация к получению удовольствия, т. е. комфорта. Например, крысы, подвергшиеся воздействию холода, научаются нажимать на рычаги, чтобы включить лампу нагрева, тогда как крысы, подвергшиеся воздействию тепла, будут нажимать рычаги, чтобы включать холодный душ или охлаждающий вентилятор. Выработка этих рефлексов индуцируется соответственно холодовыми или тепловыми нейронами МПО.

В заключение этого раздела отметим, что помимо участия МПО в терморегуляции это ядро также участвует в регуляции баланса жидкости, в формировании сна, репродуктивного и родительского поведения. Это говорит о том, что все виды регуляции осуществляются отдельными популяциями нейронов МПО.

Латеральное преоптическое ядро (lateral preoptic nucleus, LPN) — это небольшой участок нейронов в переднем ядре гипоталамуса. Чаще его называют как вентролатеральное преоптическое ядро (Ventrolateral preoptic nucleus, VLPO), основная его функция — регуляция сна, о чем детально говорилось выше.

7.12. Медиальное и латеральное ядра сосцевидных тел, туберомаммиллярное ядро и заднее гипоталамическое ядро как ядра заднего гипоталамуса, или задняя (маммиллярная) группа ядер

Задняя часть гипоталамуса расположена между серым бугром и задним продырявленным веществом. Она состоит из правого и левого сосцевидных тел. В задней части гипоталамуса наиболее

крупными ядрами являются: 1) медиальное ядро сосцевидных тел, 2) латеральное ядро сосцевидных тел, 3) туберомаммиллярное ядро и 4) заднее гипоталамическое ядро.

Сосцевидные тела (corpora mammillaria), или маммиллярные тела (МТ) — это два округлых образования небольших размеров. Они лежат впереди от заднего продырявленного вещества и сзади от серого бугра, в основании гипоталамуса непосредственно за гипофизом. Эту область иногда называют как церебральный трин. Под поверхностным слоем белого вещества внутри каждого из сосцевидных тел находится по два (медиальное и латеральное) серых ядра. Связь между МТ обеих сторон осуществляется через супрамаммиллярную комиссуру. Сообщают (Dixon G. et al., 2004; Vann S., 2010; Ермолаева А. И., Баранова Г. А., 2015; Żakowski W. et al., 2017; Chazalon M. et al., 2018; Kinnavane L. et al., 2018; Kinnavane L. et al., 2018; Mathiasen M. et al., 2019), что сосцевидные тела связаны с таламусом, средним мозгом и с продолговатым мозгом. В онтогенезе МТ у человека закладываются на первых месяцах эмбрионального развития; но формирование их заканчивается лишь к 2 годам жизни.

Сведения о функциях МТ малочисленны. Полагают, что МТ являются подкорковым центром обоняния, имеют отношение к терморегуляции и к формированию сна, вовлечены в контроль эмоционального и сексуального поведения, участвуют в процессах формирования памяти, в том числе краткосрочной памяти.

В экспериментах на животных показано, что эффекты, связанные с разрушением или раздражением МТ, разнообразны и неоднозначны. При раздражении наблюдаются поведенческие реакции, отражающие изменение эмоционального состояния (успокоение либо двигательное беспокойство, царапанье, мурлыканье, рычание), изменение состояния вегетативной нервной системы (ВНС), в том числе изменение работы сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, расширение зрачков, дефекация, мочеиспускание, выделение семенной жидкости, рост продукции АКТГ, появление сонливости. При разрушении МТ снижается секреция АКТГ, устраняются негативные последствия стресса, хотя, по другим данным, существенных изменений не происходит.

Повреждение сосцевидных тел из-за дефицита витамина В1 может вызвать синдром Гайе — Вернике, или алкогольную энцефалопатию, хронической формой которой является корсаковский психоз. Клинически синдром проявляется офтальмоплегией, атаксией, спутанностью сознания, нарушением сна. Для него характерен делирий (галлюцинации и иллюзии), формирование тревоги и страха, стереотипность действий, развитие кратковременных состояний обездвиженности с повышенным тонусом мышц. В ряде случаев развивается кома. В основе синдрома лежит избыточное

накопление глутамата, т. е. эксайтотоксичность глутамата, при которой происходит гибель нейронов, демиелинизация и глиоз области перивентрикулярного серого вещества. Чаще всего поражаются медиальный гипоталамус, сосцевидные тела, червь мозжечка и ядра III, VI и VIII черепно-мозговых нервов. Причина этих изменений — авитаминоз В1, в том числе вызванный хроническим приемом алкоголя. Так как витамин В1 является кофактором нескольких ферментов, участвующих в цикле Кребса (транскетолазы, пируватдегидрогеназы, и альфа-кетоглутаратдегидрогеназы), то при его дефиците наблюдается дисфункция митохондрий и снижение образования энергии, что и приводит к избыточному накоплению глутамата. В целом можно полагать, что сосцевидные тела относятся к сенсорной, двигательной, вегетативной, лимбической и интеллектуальным (когнитивным) системам мозга.

Медиальное ядро сосцевидных тел (MMN). Это ядро дает начало многим эфферентным трактам, выходящим из МТ. В частности, это основной маммиллярный тракт, который в субталамической области разделяется на маммилло-таламический тракт (пучок Вик-д'Азира), идущий к передним ядрам таламуса, и маммиллотегментальный покрышковый тракт (пучок Гуддена), идущий к ядрам покрышки и ствола мозга. В филогенезе медиальные маммиллярные ядра значительно прогрессируют в своем развитии. Так, у крыс в составе этих ядер насчитывается около 35 тыс. нервных клеток, у человека их количество достигает 390 тыс. Эволюционирует и маммилло-таламический тракт, в то время как маммилло-покрышковый тракт редуцируется.

Сообщают (Vann S., 2010), что давно известна роль маммиллярных тел в формировании амнезии, но функциональное значение этой структуры для памяти подвергалось сомнению в течение многих лет. Недавно удалось у пациентов восстановить связь маммиллярного тела с передним таламусом за счет маммилло-таламического тракта, благодаря чему память улучшилась. Это доказывает важность маммиллярных тел для процессов памяти. Показано, что поражения маммилло-таламического тракта у крыс ухудшают пространственную память. Все это подтверждает представление о маммиллярных телах как гиппокампальном реле. Они также указывают на то, что медиальное маммиллярное ядро преимущественно ответственно за пространственный дефицит памяти, возникающий у крыс после поражений маммиллярного тела.

Сообщают (Żakowski W. et al., 2017), что у крыс медиальное ядро играет важную роль в использовании памяти при обучении. Не исключено, что в основе этого лежит способность нейронов MMN воспроизводить тета-ритм (3—5 Гц), который приходит из гиппокампа, т. к. инактивация ядра прокаином блокировала этот ритм. Установлено (Kinnavane L. et al., 2018), что большое число нейронов

гиппокампа посылает информацию к MMN, что доказывает причастность этого ядра к реализации процессов памяти. Показано (Dixon G. et al., 2004), что в составе MMN человека имеются ГАМК-ергические нейроны, доля которых составляет 1,7 %, что говорит о способности нейронов этого ядра вытормаживать поступающую в это ядро информацию.

Латеральное ядро сосцевидных тел (LMN). Как и медиальное ядро, оно выполняет указанные выше функции, характерные для маммиллярных тел. Не исключено, что основной функцией LMN является прием и переработка афферентной информации. Так, показано, что это ядро получает информацию от ядра Гуддена, локализованного в варолиевом мосту (Chazalon M. et al., 2018), а также от гиппокампа, в частности от субикулюма (Mathiasen M. et al., 2019).

LMN имеет отношение к ингибированию «быстрого», или REM-сна и пробуждению (Chazalon M. et al., 2018). Инициатором этого процесса являются серотонинергические нейроны ядер срединного шва, которые, взаимодействуя с $5HT_{1A}$-рецепторами ГАМК-ергических нейронов ядра Гуддена, вызывают их торможение. Тем самым снимается тормозное влияние этих нейронов на тормозные ГАМК-ергические нейроны латерального ядра сосцевидных тел (LMN). Благодаря этому деингибированию LMN снижает свое тормозное влияние на активирующие системы мозга, что и приводит к пробуждению. Тем самым реализуется один из механизмов пробуждения от сна, который протекает по схеме: активация серотонинергических ядер шва мозга → торможение ГАМК-ергических нейронов ядра Гуддена → торможение ГАМК-ергических нейронов LMN → пробуждение от сна.

Туберомаммиллярное ядро (tuberomammillary nucleus, TMN). Отметим, что это ядро, состоящее из гистаминергических нейронов, не следует путать с так называемыми туберальными ядрами или ядрами серого бугра (серобугорными ядрами), которые относят к группе срединных ядер и которые специализируются на продукции либеринов и статинов.

Сообщают (Bolam J., Ellender T., 2016; Nieto-Alamilla G. et al., 2016; Diez-Garcia A., Garzon M., 2017; Fujita A. et al., 2017; Yamanaka K. et al., 2017; De Luca R. et al., 2018; Huang H. et al., 2018; Thangam E. et al., 2018; Yu X. et al., 2018; Jones B., 2019; Venner A. et al., 2019; Yin D. et al., 2019), что туберомаммиллярное ядро (TMN) содержит гистаминергические нейроны (у человека их 4,5 тыс., у крыс — 64 тыс.), аксоны которых проецируются ко многим регионам мозга, в том числе они достигают и спинного мозга, где переключаются на нейроны симпатического отдела ВНС. Детально о гистамине как медиаторе сообщается в теме 15 этого учебника.

Благодаря гистаминергическим нейронам, TMN за счет выделения гистамина, который может взаимодействовать с H1-, H2-, H3- и H4-гистаминовыми рецепторами, реализует следующие функции.

1. Гистамин с участием H3-ауторецепторов уменьшает выделение гистамина в гистаминергических синапсах.
2. Активируя отрицательные H3-гетерорецепторы, гистамин уменьшает эффективность нейротрансмиттерных систем, в том числе норадрен-, глутамат-, ГАМК-, серотонин- и, возможно, холинергической систем.
3. Гистамин способствует развитию мозга на ранних его стадиях и активирует нейрогенез, т. е. развитие фетальных и взрослых стволовых клеток мозга.
4. Гистамин, активируя H1-, H2- и H3-рецепторы (Р), регулирует функцию астроцитов, в том числе их способность очищать межклеточную среду от гистамина.
5. Гистамин, будучи компонентом системы активации мозга, способствует бодрствованию, а тем самым участвует в регуляции циркадного цикла «бодрствование — сон». Это обусловлено тем, что гистамин, взаимодействуя с H1-Р или H2-Р, повышает активность орексинергических нейронов латерального ядра гипоталамуса и одновременно тормозит (с участием H3-Р) активность нейронов латерального ядра, продуцирующих меланин-концентрирующий гормон (МКГ). В свою очередь, активность гистамина как компонента системы активации мозга усиливается адренергическими нейронами голубого пятна (с участием бета-АР), глутаматергическими нейронами коры головного мозга (с участием NMDA-Р), орексинергическими нейронами латерального ядра, а также под влиянием одного из конгеренов эндоканнабиноидов, в частности, N-олеоилдофамина (oleoyldopamine, OLDA), но тормозится под влиянием ГАМК-ергических нейронов, а также под влиянием пуринергических нейронов (при выделении аденозина), адренергических нейронов (при активации альфа$_2$-АР) и нейронов латерального ядра гипоталамуса, продуцирующих меланин-концентрирующий гормон. При доминировании тормозных воздействий над возбуждающими, происходит засыпание, а при доминировании активирующих воздействий — повышается бодрствование.

Показано, что средняя частота генерации потенциалов действия нейронов TMN составляет примерно 2 Гц, причем днем она выше, чем ночью. Однако недавно высказано предположение, что гистаминергические нейроны не имеют такого ключевого значения для формирования состояния бодрствования, как это принято считать (Venner A. et al., 2019).

6. Гистамин, активируя H1- и H2-Р, участвует в регуляции двигательной активности за счет повышения тормозного влияния ГАМК-ергических нейронов стриатума на ГАМК-ергические нейро-

ны бледного шара и черной субстанции (торможение торможением), что уменьшает их тормозное влияние на нейроны таламуса. Дисфункция гистаминергических нейронов, вероятно, имеет отношение к формированию болезни Паркинсона и синдрома Туретта (непроизвольные движения).

7. Гистамин, активируя H1-P нейронов вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса, уменьшает потребление пищи, т. е. регулирует пищевое поведение как компонент анорексигенного механизма.

8. Гистамин участвует в регуляции температуры тела. В частности, он регулирует величину «уставки», т. е. нужной организму температуры тела, которая формируется в медиальном преоптическом ядре. Активируя H1- и H2-P, он повышает «уставку», а активируя H3-P, снижает ее, в том числе препятствует формированию лихорадки, индуцируемой простагландином $ПГЕ_2$ и другими пирогенами. Кроме того, активируя H1-P нейронов медиального преоптического ядра (МПО), гистамин повышает теплопродукцию бурыми адипоцитами (БАТ) и тем самым препятствует переохлаждению. Гистамин, вероятно, играет важную роль в терморегуляции при физических нагрузках, препятствуя перегреву организма. Этому способствует повышение продукции гистамина из карнозина скелетных мышц, который высвобождается из них в больших количествах при физических нагрузках.

9. Гистамин участвует в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе в регуляции артериального давления, в частности, при физических нагрузках (Yamanaka K. et al., 2017). Это связано с тем, что аксоны гистаминергических нейронов TMN достигают нейронов ядра одиночного тракта (NTS), которые контролируют артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Очевидно, что TMN препятствует избыточному повышению АД и ЧСС при физических нагрузках.

10. Гистамин, активируя H1-P и H2-P, повышает когнитивные процессы, в том числе декларативную память (воспоминания) и эффективность научения, но этому противодействует активация H3-P.

11. Гистамин регулирует формирование мотиваций. В частности, активация H1-P и H2-P способствует этому процессу, в то время как активации H3-P — препятствует.

12. Гистамин участвует в формировании эмоций, например при избыточной активации H1-P он вызывает депрессию, а избыточная продукция гистамина способствует формированию наркомании.

13. Гистамин как компонент системы активации мозга способствует оптимальной обработке сенсорной информации.

14. Гистамин повышает ноцицептивную импульсацию, в том числе повышая чувствительность ноцицепторов к медиаторам воспаления, а за счет активации H1-P, он индуцирует кожный зуд.

15. Гистамин, активируя H2-P, проявляет свойства нейропротектора, т. е. препятствует гибели нейронов мозга при действии вредных и неблагоприятных факторов.

16. Гистамин, высвобождаемый тучными клетками туберомаммиллярного ядра, на ранних этапах онтогенеза влияет на половую дифференцировку мозга и будущее половое поведение.

17. Гистамин, активируя H1- и H2-P, у мужчин повышает продукцию тестостерона, чувствительность клеток Сертоли к нему, а тем самым повышает сексуальное влечение, сексуальную активность и репродуктивную способность, т. к. повышает число и подвижность сперматозоидов.

18. У женщин гистамин, активируя H1-P, участвует в регуляции менструального цикла и в индукции овуляции и может вызывать (особенно при ЭКО) гиперстимуляцию яичников.

19. Гистамин, возможно, участвует в регуляции лактации, т. к. повышает продукцию пролактина в гипофизе, а активируя H1- и H2-P нейронов паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, повышает выделение окситоцина.

Попутно отметим, что гистамин может продуцироваться и тучными клетками, в том числе за пределами ЦНС. Такой «периферический» гистамин, активируя H1-, H2- и H3-P яйцеклетки и других структур, способствует успешному оплодотворению, имплантации и плацентации, нормальному внутриутробному развитию плода, развитию у матери молочных желез, а наряду с окситоцином, серотонином и простагландинами способствует (при активации H1-P) индукции и завершению родовой деятельности.

Заднее гипоталамическое ядро, или ядро Люизи. Это ядро представляет собой скопление нейронов в задней области гипоталамуса, если его рассматривать на сагиттальном разрезе (рис. 7.4), т. е. оно граничат со средним мозгом. Некоторые авторы всю эту область называют как заднее гипоталамическое ядро (Onat F., Cavdar S., 2003; Biagioni A. et al., 2012; da Silva A. et al., 2013; Nyhuis T. et al., 2016; Barbosa D. et al., 2017), а часть авторов помимо заднего ядра выделяет в этой области другие ядра, в том числе маммиллярные ядра и туберомаммиллярное ядро, о которых говорилось выше (Onat F., Cavdar S., 2003). Если рассматривать гипоталамус во фронтальном разрезе (рис. 7.5), то в заднем ядре можно выделять медианные и латеральные регионы. Поэтому употребляя термин «латеральное ядро гипоталамуса», имеют виду латеральные ядра заднего гипоталамуса (Saper C. et al., 2001).

В отличие от преоптической и медианной области гипоталамуса, задняя область гипоталамуса исследована в меньшей степени, поэтому сведения о собственно заднем гипоталамическом ядре малочисленны. В частности, сообщают, что заднее гипоталамическое ядро ослабляет течение хронического стресса, благодаря чему

реакция на постоянно повторяющийся стрессор снижается; это сохраняет здоровье животному или человеку (Nyhuis T. et al., 2016). Это ядро имеет отношение к формированию агрессивности, в связи с чем при высокой степени агрессивности у человека это ядро подвергают хирургическому разрушению (Barbosa D. et al., 2017). Заднее гипоталамическое ядро, имея связи с мозжечком, регулирует интенсивность вегетативных процессов, происходящих при физических нагрузках человека (Onat F., Cavdar S., 2003).

Сообщают (Biagioni A. et al., 2012), что задний гипоталамус, уменьшая активность тормозных ГАМК-ергических нейронов, формирует паническое защитное поведение в ответ на страх, или антиноцицептивное (щадящее) поведение в ответ на боль. Нейроны заднего ядра, подобно нейронам дорсомедиального, паравентрикулярного и латерального ядер, за счет их связи с дыхательными нейронами среднего мозга, моста и спинного мозга участвуют в регуляции дыхания в обычных условиях, в условиях гипоксии, гиперкапнии, во время выполнения физических нагрузок, в состояниях бодрствования и сна, а также в состоянии стресса; при этом дисфункция гипоталамуса, в том числе заднего гипоталамического ядра нарушает дыхание (Fukushi I. et al., 2019). Таким образом, можно утверждать, что заднее гипоталамическое ядро является организатором поведения, направленного на удовлетворение тех или иных потребностей.

Ранее существовало представление о заднем гипоталамусе как высшем центре симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Оно было основано на данных о том, что стимуляция задних ядер гипоталамуса, в том числе заднего гипоталамического ядра, сопровождается эффектами, аналогичными раздражению симпатической нервной системы: расширением зрачков и глазной щели, ростом частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления крови, торможением моторной активности желудка и кишечника, ростом концентрации в крови адреналина, повышением энергетических запасов, повышением физической работоспособности, что расценивается как эрготропный эффект. Однако в настоящее время это представление не поддерживается, о чем уже было сказано выше при изложении функций медиального преоптического ядра и других ядер гипоталамуса.

Сообщают (Гомазков О. А., 2011, 2014; Hay D. et al., 2018; Costante G., Meringolo D., 2020), что нейроны заднего гипоталамического ядра продуцируют кальцитонин или тиреокальцитонин, хотя большая его часть синтезируется в щитовидной железе (С-клетки), в паращитовидной железе, тимусе, кишечнике, печени, мочевом пузыре. В мозге он выполняют функцию компонента антиноцицептивной системы и компонента анорексигенного механизма

и поддерживает должный уровень ионов Ca^{2+} и глюкозы в крови и в мозге.

Установлено (Trudeau V. et al., 2012; Гомазков О. А., 2011, 2014; Ottesen A. et al., 2017; Troger J. et al., 2017; Graham E. et al., 2018; Lyngbakken M. et al., 2018), что нейроны заднего гипоталамического ядра, как и нейроны переднего гипоталамуса, продуцируют полипептид секретонейрин (Secretoneurin, SN), который обладает высокой нейропротекторной активностью, особенно при дефиците кислорода и глюкозы, а также при инсульте. Он усиливает рост отростков нейронов, особенно, нейронов мозжечка, стимулирует высвобождение дофамина в дофаминергических нейронах полосатого тела и базальных ганглиев, участвует в регуляции репродукции, усиливая выделение ЛГ из гипофиза. Секретонейрин рассматривают как важный биомаркер состояния мозга младенцев, получивших в родах черепно-мозговые травмы или острую гипоксию мозга — чем выше уровень его в пуповинной крови, тем хуже прогноз (Graham E. et al., 2018).

7.13. Латеральное гипоталамическое ядро и другие ядра латеральной области гипоталамуса

Латеральное, или боковое, гипоталамическое ядро занимает всю латеральную область, если рассматривать гипоталамус во фронтальном разрезе (рис. 7.5). Эта область имеет длину, равную 24 мм вдоль стенок третьего желудочка и 24 мм в высоту. С латеральным ядром срастается медиальный пучок переднего мозга, в котором проходят моноаминергические волокна к гипоталамусу и коре больших полушарий. Поэтому ряд авторов определяет латеральную область гипоталамуса как совокупность нейронов, диффузно расположенных вокруг медиального пучка переднего мозга.

По мнению одних авторов, вся эта область и есть латеральное гипоталамическое ядро, а по мнению других в эту область входят также ядра серого бугра (туберальное, туберомаммиллярное, туберолатеральное, латеральное преоптическое, перифорникальное ядра). Ниже мы рассмотрим данные о латеральном гипоталамическом ядре и туберолатеральном ядре. Сведения об остальных ядрах латерального гипоталамуса были рассмотрены выше.

Согласно данным литературы (Bonnavion P. et al., 2016; Mickelsen L. et al., 2019), **латеральная область гипоталамуса (LHA)** координирует множество основных форм поведения, включая сон, бодрствование, кормление, энергетический баланс, стресс, вознаграждение, мотивированное поведение. Широкий спектр функций, приписываемых LHA, может быть объяснен гетерогенной популяцией нейронов, полное разнообразие которой плохо изучено. Для мышей

показано (Mickelsen L. et al., 2019), что в LHA имеется 15 различных популяций глутаматергических нейронов, 15 разновидностей ГАМК-ергических нейронов. При этом часть ГАМК-нейронов имеет отношение к формированию сна, часть — к пробуждению, часть — к активации системы вознаграждения, часть к пищевому поведению, часть — к регуляции двигательной активности. Часть глутаматергических нейронов вызывает аверсивные реакции и подавляет пищевое поведение, часть — регулирует выделение тиролиберина, который продуцируется нейронами LHA. Подтверждено наличие у мышей в латеральном гипоталамусе орексинергических нейронов (Ox-нейроны) и нейронов, продуцирующих меланин-концентрирующий гормон (МКГ-нейроны) и впервые выявлено наличие соматостатин-продуцирующих нейронов (Mickelsen L. et al., 2019). Все это говорит о перспективности дальнейшего изучения состава нейронов латерального гипоталамуса и их физиологической роли.

Итак, в латеральном гипоталамическом ядре имеются нейроны, продуцирующие орексин (гипокретин), или ОХ-нейроны, и нейроны, продуцирующие меланин-концентрирующий гормон (МКГ), или МКГ-нейроны (информация о МКГ и орексине содержится в теме 20). Здесь мы лишь кратко поясним функции этих двух важнейших популяций нейронов. Предварительно отметим, что ОХ-нейроны расположены в одной из зон латерального гипоталамического ядра (Bonnavion P. et al., 2016), которая получила название перифорникальной области (perifornical region, PeF), или область, расположенная близ свода (fornix). Число ОХ-нейронов относительно небольшое — около 50 тыс., но они играют важную роль, т. к. имеют связи с различными отделами мозга, среди которых паравентрикулярное, дорсомедиальное и аркуатное ядра гипоталамуса, голубое пятно, заднее гипоталамическое поле, спинной мозг. В этой же перифорникальной области латерального гипоталамуса рядом с ОХ-нейронами расположены и МКГ-нейроны (Bonnavion P. et al., 2016).

Орексинергические нейроны (Ox-нейроны), согласно данным литературы (Saper C. et al., 2001; Гомазков О. А., 2004, 2011, 2014; Hopf F., 2020; Bonnavion P. et al., 2016; Li S., de Lecea L., 2020) реализуют следующие функции.

1. ОХ-нейроны являются компонентом системы активации мозга и тем самым способствуют формированию бодрствования и препятствуют формированию сна, в том числе медленного сна (за счет активации орексиновых OX2-рецепторов) и быстрого, или REM-сна (с участием OX1-рецепторов). Эти эффекты обусловлены тем, что ОХ-нейроны блокируют действие меланин-концентрирующего гормона (МКГ), т. е. МКГ-нейронов, которые являются ключевым компонентом сомногенного механизма, а также активируют холинергические нейроны вентролатеральной преоптической зоны (VLPO)

и адренергические нейроны голубого пятна, которые являются компонентами активирующей системы мозга.

Однако в процессе бодрствования нарастает тормозное влияние со стороны МКГ-нейронов и холинергических нейронов на ОХ-нейроны. Поэтому к вечеру эти нейроны прекращают свое активирующее влияние, что вызывает утрату бодрствующего состояния и формирует медленный и быстрый сон. При этом тормозное влияние на активность ОХ-нейронов со стороны холинергических нейронов VLPO продолжается на протяжении всего сна, а прекращение этого влияния приводит к пробуждению, т. е. активации ОХ-нейронов. Этому же способствуют гистаминергические нейроны туберомаммиллярного ядра, которые, активируя гистаминовые H3-рецепторы, тормозят активность МКГ-нейронов LHA.

Сообщают (Bonnavion P. et al., 2016), что электрическая активность ОХ-нейронов характерна для периода бодрствования (от 3 до 13 Гц), но она отсутствует во время быстрых фаз сна, т. е. в NREM- и REM-фаз сна, и вновь появляется перед завершением сна. Считается (Bonnavion P. et al., 2016), что в основе возбуждающего действия ОХ-нейронов лежит их способность (с участием ГАМК-ергических нейронов LHA) тормозить ГАМК-ергические нейроны ретикулярного ядра таламуса, возбуждать адренергические нейроны голубого пятна (locus coeruleus) продолговатого мозга и, вероятно, изменять состояние нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса.

2. ОХ-нейроны LHA участвуют в регуляции пищевого поведения как компонент орексигенного механизма, формируя состояние чувства голода (аппетит). Эти нейроны возбуждаются при снижении в крови уровня глюкозы и других питательных веществ, что активирует AgRP/NPY-нейроны аркуатного ядра, продуцирующие агутиродственный пептид и нейропептид Y. Эти нейроны входят в состав орексигенного механизма. Одновременно ОХ-нейроны тормозят POMC/CART-нейроны аркуатного ядра, т. е. нейроны, которые продуцируют проопиомеланокортин (POMC) и транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином (CART). Эти нейроны являются компонентами анорексигенного механизма.

Активированные AgRP/NPY-нейроны (с участием ОХ-нейронов) блокируют активность нейронов «сытости», находящихся в парабрахиальном ядре варолиевого моста и тем самым индуцируют чувство голода, поиск и поедание пищи, а POMC/CART-нейроны, освобождаясь от тормозного влияния ОХ-нейронов, активируют нейроны «сытости» и тем самым формируют чувство сытости, что тормозит поиск и прием пищи. Поэтому активация ОХ-нейронов формирует чувство голода и индуцирует поиск и прием пищи, тем более, что ОХ-нейроны способствуют бодрствующему состоянию мозга. При повышении уровня глюкозы ОХ-нейроны тормозятся.

Тем самым снимается возбуждающее влияние ОХ-нейронов в отношении AgRP/NPY-нейронов и снимается тормозное влияние ОХ-нейронов в отношении POMC/CART-нейронов, что в итоге повышает активность нейронов «сытости» и блокирует поиск и поедание пищи. Торможение активности ОХ-нейронов происходит также под влиянием эндоканнабиноидов.

Одновременно ОХ-нейроны повышают уровень основного обмена, т. е. повышают энерготраты организма в условиях так называемого физиологического покоя. Поэтому при повышении продукции орексинов, несмотря на повышенный аппетит, масса тела не возрастает существенно, т. к. возрастают энерготраты. Сообщают (Bonnavion P. et al., 2016), что ОХ-нейроны параллельно с возбуждающим влиянием на AgRP/NPY-нейроны аркуатного ядра, активируют систему вознаграждения, посылая сигналы (с участием ГАМК-ергических нейронов) к дофаминергическим нейронам вентральной тегментальной области покрышки (ventral tegmental area, VTA) и к дофаминчувствительным нейронам прилежащего ядра (nucleus accumbens, NAc), в результате чего вначале возникает вознаграждение за поиск пищи (аппетитная награда), а затем — за ее поедание (награда за насыщение). В то же время ОХ-нейроны могут быть заторможены нейронами ядер ложа терминальной полоски (bed nucleus of the stria terminalis, BNST), несущих информацию от нейронов миндалины, которые регулируют эмоциональное состояние, а также от нейронов прилежащего ядра.

3. ОХ-нейроны участвуют в реализации стресс-реакции, увеличивая продукцию кортиколиберина, АКТГ, кортикостероидов, повышая активность симпатической нервной системы, и усиливая мышечный тонус. Это увеличивает физическую работоспособность человека и препятствует развитию утомления при физической нагрузке. В основе этой способности ОХ-нейронов лежит их регулирующая роль в стресс-реакции, благодаря которой в нее включаются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, в частности, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, паравентрикулярное ядро таламуса, адренергические нейроны голубого пятна и серотонинергические нейроны ядер шва. Лептин, активируя нейроны латеральной гипоталамической области (LHA), содержащие лептиновые рецепторы LepRb, подавляет активацию ОХ-нейронов на стрессорные воздействия и это связано с тем, что лептинчувствительные нейроны LHA повышают тормозное влияние ГАМК-ергических нейронов LHA на ОХ-нейроны.

4. ОХ-нейроны имеют отношение к формированию положительных эмоций и к функционированию системы вознаграждения; снижение активности ОХ-нейронов может приводить к депрессии. Однако при стрессе вследствие избыточной активности ОХ-нейронов развиваются приступы тревоги (панический страх), что обусловлено вовлечением в реакцию нейронов миндалины (Bonnavion P. et al., 2016).

5. ОХ-нейроны усиливают половую активность, что, возможно, связано с их способностью повышать эффективность системы вознаграждения.

6. ОХ-нейроны усиливают взрослый нейрогенез в зубчатой фасции гиппокампа и улучшают способность к пространственному обучению и памяти, а дефицит этого влияния снижает память и способность к обучению. В эксперименте на крысах показано, что физические тренировки повышают когнитивные возможности стареющих животных, и это связано с повышением активности ОХ-нейронов. Очевидно, что подобное явление происходит и у пожилых людей при регулярном занятии физической культурой.

7. ОХ-нейроны, вероятнее всего, продуцируют нейропептид динорфин, который проявляет антиноцицептивный, антистрессорный и другие эффекты, характерные для опиоидов. Однако, полный набор комедиаторов ОХ, среди претендентов которых — ноцицептин/орфанин FQ (N/OFQ), нейротензин, галанин, остается неизвестным (Bonnavion P. et al., 2016).

МКГ-нейроны, т. е. нейроны, продуцирующие меланин-концентрирующий гормон (МКГ). Сообщают (Abrahamson E. et al., 2001; Lima F. et al., 2012; Diniz G., Bittencourt J., 2014; Presse F. et al., 2014; Torterolo P. et al., 2015; Bonnavion P. et al., 2016; Diniz G., Bittencourt J., 2019), что МКГ-нейроны выполняют следующие функции.

1. МКГ-нейроны являются компонентом сомногенного механизма, т. к. способствуют формированию всех фаз сна, особенно, быстроволновой фазы и тем самым препятствуют формированию бодрствования, т. е. являются антагонистами ОХ-нейронов. Чем выше активность МКГ-нейронов, тем выше продолжительность обеих фаз сна и в целом, выше общая продолжительность сна. Повышенный уровень сахара в крови повышает активность МКГ-нейронов и тем самым повышает продолжительность ночного сна. Сообщают (Bonnavion P. et al., 2016), что МКГ-нейроны «молчат» т. е. не генерируют потенциалы действия во время бодрствования, иногда срабатывают во время NREM-сна и максимально активны (от 3 до 12 Гц) во время REM-сна. Косвенно это говорит об их участии в формировании REM-сна.

Действительно, активация МКГ-нейронов во время NREM-сна способствует переходу в REM-сон. Считается (Bonnavion P. et al., 2016), что способность МКГ-нейронов индуцировать быстрый сон реализуется за счет возбуждения под их влиянием ГАМК-ергических нейронов латеральной гипоталамической области (LHA), которые активируют ГАМК-нейроны ствола мозга, тормозят гистаминерги-

ческие нейроны туберомаммиллярного ядра, и меняют состояние нейронов септальных ядер.

2. МКГ-нейроны являются компонентом орексигенного механизма, т. е. участвуют в регуляции пищевого поведения, производства энергии и энерготрат. Они способствуют формированию аппетита и предпочтительного выбора жирных продуктов с высоким содержанием калорий. Поэтому избыточная активность МКГ-нейронов приводит к гиперфагии, ожирению и повышению массы тела, а низкая активность ведет к анорексии и истощению, что характерно для инфекций, при которых возрастает содержание хемокинов и провоспалительных цитокинов. Длительное воздействие цитокинов (на фоне хронической инфекции) может повреждать МКГ-нейроны и вызывать стойкую анорексию. Активируют МКГ-нейроны высокие концентрации глюкозы, глутамата, орексина и каннабиноидов. Поэтому сахар, особенно глюкоза, способствует тому, что МКГ-нейроны повышают аппетит и мотивируют человека на прием пищи. По этой причине употребление сахара способствует накоплению избыточной массы тела, несмотря на контроль диеты. Ингибируют активность МКГ-нейронов, т. е. снижают аппетит, такие медиаторы, как ГАМК, норадреналин, ацетилхолин, серотонин, и возможно, дофамин.

Сообщают (Bonnavion P. et al., 2016), что механизм действия МКГ-нейронов связан с тем, что они воздействуют на нейроны системы вознаграждения, в частности на дофаминчувствительные нейроны прилежащего ядра (nucleus accumbens, NAc), т. к. введение МКГ в это ядро повышает аппетит и массу тела, а блокировка MCHR-1, т. е. селективных рецепторов МКГ уменьшает аппетит, уменьшает самостимуляцию введения кокаина, приводит к анорексии и к снижению массы тела.

3. МКГ-нейроны участвуют в реализации репродуктивной функции, т. к. подобно гонадолиберину они (особенно на фоне эстрогенов) повышают продукцию лютеинизирующего гормона. Кроме того, МКГ-нейроны мотивируют к спариванию и наряду с окситоцинергическими нейронами формируют родительское поведение, в том числе лактационное поведение.

4. МКГ-нейроны имеют отношение к регуляции эмоционального состояния, т. к. при активации вызывают депрессию и беспокойство, что снимается антагонистами МКГ-рецепторов или приемом алкоголя.

5. МКГ-нейроны играют важную роль в контроле мотивированного поведения, т. к. они способствуют выбору наиболее важных для текущего момента времени мотиваций.

6. МКГ-нейроны помимо МКГ, могут продуцировать в качестве комедиаторов CART (транскрипт, регулируемый кокаином и амфетамином), ГАМК. Это говорит о разнообразии популяции МКГ-

нейронов латеральной гипоталамической области и разнообразной функции этих нейронов.

Нейроны латерального гипоталамуса, чувствительные к лептину. Сообщают (Bonnavion P. et al., 2016), что в латеральном гипоталамусе (LHA) обнаружены в больших количествах ГАМК-ергические нейроны, которые чувствительны к лептину, т. е. экспрессирующие рецепторы лептина типа lepRBb. Полипептид лептин, как известно (Bonnavion P. et al., 2016; Hillard C., 2017; Гмошинский И. В. и соавт., 2018; Zou S., Kumar U., 2018), является компонентом анорексигенного механизма. Преимущественно он синтезируется в адипоцитах, т. е. в клетках жировой ткани, а частично — в различных регионах мозга, в том числе нейронами вентродорсального и вентромедиального ядер гипоталамуса.

Активируя lepRBb-рецепторы, лептин подобно йодсодержащим гормонам (Т3 и Т4) разобщает окислительное фосфорилирование и тем самым «сжигает» лишнюю энергию. Одновременно лептин блокирует экспрессию ферментов, участвующих в производстве эндоканнабиноида — мощного компонента орексигенного механизма. Лептин, активируя в LHA нейроны, содержащие, лептиновые рецепторы LepRb, подавляет активацию ОХ-нейронов на стресс (Bonnavion P. et al., 2016). Таким образом, в LHA лептинчувствительные нейроны блокируют способность орексина проявлять орексигенный эффект и активировать стресс. Это означает что латеральный гипоталамус (LHA) совместно с аркуатным ядром и другими ядрами гипоталамуса регулирует пищевое поведение, при этом LHA одновременно обладает набором нейронов как компонентов орексигенного механизма (с участием орексина и МКГ) и как компонентов анорексигенного механизма (за счет восприятия лептина).

Другие нейроны латеральной гипоталамической области (LHA). Феномен переключения вида медиаторов. Сообщают (Bonnavion P. et al., 2016; de Lecea L., 2020), что помимо перечисленных выше нейронов в LHA имеется огромная разновидность ГАМК-ергических нейронов, глутаматергических нейронов. Здесь есть нейроны, продуцирующие тиролиберин, соматостатин, энкефалин, урокортин-3. Удивителен тот факт, что в зависимости от ситуации природа медиатора нейронов LHA может меняться. Это явление получило название «переключение» (neurotransmitter switching) или «респецификация нейротрансмиттеров» в ответ на изменение условий окружающей среды (Spitzer N., 2015; Bonnavion P. et al., 2016). Это, с одной стороны, усложняет идентификацию нейронов, а с другой — демонстрирует существование новых механизмов регуляции.

Другие функции латеральной области гипоталамуса (LHA). В целом, помимо указанных функций, которые реализуются с участием ОХ-нейронов и МКГ-нейронов, нейроны латерального гипоталамического ядра участвуют в формировании игрового поведения

(совместно с нейронами вентромедиального ядра), в регуляции внешнего дыхания в условиях гипоксии, гиперкапнии, во время динамических упражнений, в состояниях бодрствования и сна, в состоянии стресса (совместно с нейронами дорсомедиального и паравентрикулярного ядер), что обусловлено наличием связи этих нейронов с дыхательными нейронами ствола мозга. Дисфункция этих связей нарушает дыхание (Fukushi I. et al., 2019).

Связи латеральной гипоталамической области (LHA) с другими структурами мозга. Последствия повреждения и электростимуляции LHA. Координационная функция LHA. Уже первые эксперименты по электростимуляции LHA и ее отдельных структур установили ключевую роль LHA в пищевом поведении, питье, мотивированном поведении и бодрствовании (Bonnavion P. et al., 2016). В частности, электростимуляция LHA приводила к ненасытной еде, к увеличению веса, индуцировала самостимуляцию (например, в опытах с получением наркотика). Вызванная электростимуляцией гиперфагия у крыс, сочеталась с повышенной пищевой мотивацией и улучшенным обучением. Повреждение LHA индуцировало «латеральный гипоталамический синдром», характеризующийся гипофагией, адипсией, гипоактивностью и потерей веса. Кроме того, повреждение LHA вызывало сонливость, снижало сенсорную чувствительность, вызывало многочисленные нейроэндокринные и вегетативные нарушения. Все это говорило о том, что LHA широко взаимосвязана со многими ядрами гипоталамуса и с другими структурами мозга. При этом восходящие волокна проецируются на центры переднего мозга, которые имеют ключевое значение для реализации когнитивных и эмоциональных процессов, а нисходящие волокна проецируются на ядра, участвующие в формировании бодрствования, пищевого поведения, в регуляции вегетативных и нейроэндокринных функций. Одновременно имеются каналы обратной связи.

Основные афференты переднего мозга к LHA берут начало в медиальной префронтальной коре (mPFC), в прилежащем ядре (NAc), в ядре ложа терминальной полоски (bed nucleus of the stria terminalis, BNST), в нейронах базолатеральной миндалины (BLA), латерального габенулярного ядра (LHb), т. е. ядра уздечки, в нейронах среднего мозга и ствола мозга, в том числе нейронах латеральной парабрахиальной области (LPBN) и ядер одиночного тракта (NTS). Такая богатая афферентная и эфферентная связь латеральной гипоталамической области (LHA), которая была установлена при использовании оптогенетических, хемогенетических и других современных методик, позволяет ей участвовать в координации процессов, индуцирующих пищевое поведение, вознаграждение (удовольствие), цикла «бодрствование — сон», стресс-реакции.

Действительно, как уже отмечено выше, важную роль в регуляции процессов, лежащих в основе пищевого поведения и вознаграждения, играют МКГ-нейроны, т. е. продуцирующие меланин-концентрирующий гормон, (МКГ) и ОХ-нейроны, т. е. продуцирующие орексин (ОХ). При этом МКГ-нейроны регулируют энергетический гомеостаз и вознаграждение, а ОХ-нейроны — пищевое поведение и вознаграждение. Сообщают (Bonnavion P. et al., 2016), что в этих процессах важную роль играют такие структуры, лежащие за пределами LHA, как прилежащее ядро (nucleus accumbens, NAc), вентральная тегментальная область покрышки (ventral tegmental area, VTA), ядра одиночного тракта (NTS), ядро ложа терминальной полоски (BNST). Между этими структурами имеются прямые и обратные связи, которые реализуются с участием различных популяций ГАМК-ергических и глутаматергических нейронов латеральной гипоталамической области (LHA). Указанные нейроны LHA несут в эти структуры информацию о вкусовых качествах пищи, в том числе требующих ее отвержения, что охраняет организм от возможных негативных последствий приема некачественной или опасной для жизни пищи. При этом все виды информации, направляемой, например, в вентральную тегментальную область (VTA), кодируются путем генерации потенциалов действия разной частоты (5—10 Гц, или 40 Гц).

В регуляции цикла «бодрствование — сон» принимают участие, как отмечено выше, МКГ-нейроны, и ОХ-нейроны. Координирующая роль LHA заключается в том, что благодаря наличию в этой области ГАМК-ергических и глутаматергических нейронов в регуляцию цикла вовлекаются другие структуры мозга. Так, считается (Bonnavion P. et al., 2016), что способность МКГ-нейронов индуцировать быстрый сон реализуется за счет возбуждения под их влиянием ГАМК-ергических нейронов LHA, которые активируют ГАМК-нейроны ствола мозга, тормозят гистаминергические нейроны туберомаммиллярного ядра, и меняют состояние нейронов септальных ядер, а в основе возбуждающего действия ОХ-нейронов, приводящего к пробуждению и бодрствованию, лежит их способность (с участием ГАМК-ергических нейронов LHA) тормозить ГАМК-ергические нейроны ретикулярного ядра таламуса, возбуждать адренергические нейроны голубого пятна (locus coeruleus) продолговатого мозга и, вероятно, изменять состояние нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса.

Как отмечалось выше, ОХ-нейроны индуцируют стресс и тревогу, или панический страх. Эти эффекты реализуется за счет того, что под влиянием ОХ-нейронов активируются ГАМК-ергические и глутаматергические нейроны LHA, которые вовлекают в реакцию паравентрикулярное ядро гипоталамуса, паравентрикулярное ядро таламуса, адренергические нейроны голубого пятна и серотони-

нергические нейроны ядер шва, а также лептин-чувствительные нейроны LHA, реагирующие на лептин адипоцитов и других клеток организма.

Таким образом, благодаря наличию обильной афферентации и эфферентации, наличию большой разновидности нейронов, в том числе ГАМК-, глутамат-, орексин-, МКГ-ергических и других нейронов, включая лептин-чувствительные нейроны, латеральная гипоталамическая область (LHA) осуществляет регуляцию поведенческой активности человека и животных, вовлекая в эти процессы нейроны других ядер гипоталамуса и других областей мозга. Не исключено, что такой принцип функционирования характерен и для других ядер гипоталамуса, что частично отражено выше.

Туберолатеральное ядро (lateral tuberal nucleus, или nucleus tuberalis lateralis, NTL) или Parvafox-ядро (parvafox-nucleus). Сообщают (Schultz C. et al., 1998; Braak H., Braak E., 1992; Kremer H., 1992; Hofman M. et al., 2004; Gerig A., Celio M., 2007; Mészár Z. et al., 2012; Lintas A., 2014; Alvarez-Bolado G., Celio M., 2016; Bilella A. et al., 2016; Chometton S. et al., 2017; Szabolcsi V. et al., 2017; Kisner A. et al., 2018; Weydt P., Petersen A., 2018; Babalian A. et al., 2019), что в латеральном гипоталамусе у антропоидных приматов, включая человека, имеется группа нейронов, которая первоначально была названа как туберолатеральное ядро гипоталамуса. Оно расположено вдоль зрительного тракта близко к туберомаммиллярному ядру (Gerig A., Celio M., 2007). Сообщалось, что нейроны, находящиеся в туберолатеральном ядре (NTL) приматов и человека, продуцируют пептид, получивший название кальцитонин-ген-регулирующий пептид (Calcitonin Gene Related Peptide I, или alpha-CGRP), или пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), или кальцитонин-ген-связанный пептид. В русскоязычной литературе его называют как «пептид, кодируемый геном, подобным гену кальцитонина» или как «кокальцигенин» (Rosenfeld M. et al., 1984; Hofman M. et al., 2004; Гомазков О. А., 2011, 2014; Hay D. et al., 2018; Costante G., Meringolo D., 2020; Qubty W., Patniyot I., 2020). Сведения о нем представлены в теме 20 данного учебника. Кроме того, в этом ядре у человека выявлены нейроны, экспрессирующие соматостатин (Hofman M. et al., 2004; Gerig A., Celio M., 2007; Weydt P., Petersen A., 2018), гонадолиберин и галанин (Hofman M. et al., 2004).

Туберолатеральное ядро (NTL) у приматов и человека было открыто в 1970-е гг. (Braak H., Braak E., 1992). Однако у крыс, мышей и других животных такого ядра нет, т. к. в этом регионе отсутствуют нейроны, продуцирующие кокальцигенин. Но вместо него, в этом месте были выявлены нейроны, продуцирующие белок парвальбумин (parvalbumin, PV), т. е. Ca^{2+}-связывающий белок, относящийся к группе альбуминов, аналогом которого является тропонин С скелетных мышц (Braak H., Braak E., 1992; Mészár Z. et al., 2012). Поэтому первоначально у крыс это ядро получило название «одиночный компактный шнур PV-иммунореактивных клеток», или ядро PV1, или ядро PV1-Foxb1, либо Parvafox-ядро (Gerig A., Celio M., 2007; Mészár Z. et al., 2012; Lintas A., 2014; Bilella A. et al., 2016; Kisner A. et al., 2018).

Название «ядро PV1-Foxb1», или «Parvafox-ядро» было дано в связи выявлением в этом ядре у крыс нейронов, продуцирующих пептид Foxb1 (Alvarez-Bolado G., Celio M., 2016; Bilella A. et al., 2016; Szabolcsi V. et al., 2017; Babalian A. et al., 2019). Foxb1 представляет собой транскрипционный фактор семейства Fox-факторов, контролирующий экспрессию генов, белки которых участвуют в регуляции клеточного роста, пролиферации, дифференцировки. По этой причине ряд авторов называют туберолатеральное ядро (NTL) человека как Parvafox-ядро (Alvarez-Bolado G., Celio M., 2016), хотя в нем отсутствуют нейроны, продуцирующие парвальбумин или Foxb1. У крыс число PV1-ергических нейронов достигает 800, а у мышей — 400 (Mészár Z. et al., 2012). У крысы в Parvafox-ядре помимо PV-нейронов находятся глутаматергические нейроны, но отсутствуют ГАМК-ергические нейроны (Mészár Z. et al., 2012).

В последующем было установлено, что у приматов, включая человека, парвальбумин-продуцирующие нейроны (PV1-ергические нейроны) есть в мозге, но они локализованы в других регионах мозга (Kisner A. et al., 2018). При этом PV-экспрессирующие нейроны, как правило, представляют собой ГАМК-ергические нейроны с быстродействующими характеристиками, которые необходимы нейронам неокортекса и гиппокампа (Kisner A. et al., 2018).

Отмечено (Braak H., Braak E., 1992; Hofman M. et al., 2004; Mészár Z. et al., 2012), что наиболее характерной чертой туберолатерального ядра (NTL) человека является наличие в нем нейронов средних размеров, для которых типична чрезвычайно выраженная вариабельность их форм. В зрелом возрасте человеческий NTL содержит около 60 тысяч нейронов, но после 60 лет это число быстро снижается (Kremer H., 1992; Hofman M. et al., 2004). При ряде заболеваний, в частности, при болезни Хантингтона (Kremer H., 1992; Hofman M. et al., 2004; Weydt P., Petersen A., 2018), при болезни аргирофильного зерна (Schultz C. et al., 1998), при депрессивных состояниях (Hofman M. et al., 2004) часть нейронов этого ядра повреждается, но для болезни Альцгеймера это не характерно (Hofman M. et al., 2004).

Установлено, что у человека нейроны туберолатерального ядра и аналога этого ядра у животных (Parvafox-ядра) получают информацию от орбитофронтальной коры (OFC), т. е. из центра когнитивных функций, и посылают ее затем к нейронам периакведуктального серого вещества (periaqueductalgrey, PAG), которое связано

с центрами ВНС, т. е. вегетативной нервной системы (Babalian A. et al., 2019). Это указывает на то, что туберолательное ядро и его аналог (Parvafox-ядро) являются своеобразными интерфейсами между корой больших полушарий и ВНС, что, очевидно, важно для обеспечения деятельности орбитофронтальной коры.

Вопрос о функциях туберолатерального ядра у человека остается открытым (Gerig A., Celio M., 2007). Так как у человека патология этой области сопровождается кахексией (истощением), то предполагается, что туберолатеральное ядро играет роль в регуляции пищевого поведения, энергетического обмена и терморегуляции. Высказано предположение, что с участием туберолатерального ядра формируются положительные эмоции и их внешнее проявление, в частности мимика, смех, т. к. стимуляция этого ядра у человека вызывает взрывы смеха (Alvarez-Bolado G., Celio M., 2016). Полагают, что у человека туберолатеральное ядро представляет собой анатомическую структуру, необходимую для формирования положительных эмоций, а также (подобно миндалине) — для формирования чувства страха или агрессии и (подобно островку, т. е. инсуле) — для формирования чувства отвращения (Alvarez-Bolado G., Celio M., 2016). Полагают, что у человека это ядро необходимо для реализации когнитивных процессов (Babalian A. et al., 2019).

Вопрос о функциях parvafox-ядра у крыс как аналога туберолатерального ядра человека пока не ясен. Не исключают, что у крыс это ядро важно для формирования состояния бодрствования (Lintas A., 2014; Chometton S. et al., 2017), для формирования положительных эмоций (Alvarez-Bolado G., Celio M., 2016), чувства страха (Kisner A. et al., 2018), для управления другими регионами, участвующими в таких видах мотивированного поведения, как пищевое поведение, вознаграждение, обучение, принятие решений (Kisner A. et al., 2018). В основе этих функций лежит наличие тесной связи этого ядра с нейронами орбитофронтальной коры и периакведуктального (околоводопроводного) серого вещества (periaqueductal grey, PAG) среднего мозга, связанного с вегетативной нервной системой (Babalian A. et al., 2019), а также способность PV-нейронов parvafox-ядра, судя по характеру их электрической активности, быстро индуцировать возбуждение или торможение нейронов, подобно тому как это делают глутаматергические и ГАМК-ергические нейроны. Поэтому parvafox-ядро рассматривают как ядро, координирующее выполнение сложных форм поведения (Kisner A. et al., 2018).

В целом, предполагается, что детальное изучение функций parvafox-ядра крысы и других животных является перспективным для понимания роли латерального гипоталамуса в регуляции поведения человека и животных (Szabolcsi V. et al., 2017).

7.14. Ядро одиночного пути (NTS), парабрахиальное ядро (PBN), вентролатеральное мозговое вещество (VLM), ядро ложа терминальной полоски (BNST), ростральная часть бледного ядра шва (rRPa) как структуры мозга, выполняющие роль интерфейса между ядрами гипоталамуса и вегетативной нервной системой

Ранее считалось, что гипоталамус является одним из супраспинальных центров вегетативной нервной системы (ВНС), который напрямую влияет на активность симпатического или парасимпатического отделов ВНС. Однако, как отмечено выше, существует ряд структур мозга, которые выполняют функцию интерфейса между гипоталамусом и ВНС. Преимущественно эти структуры находятся в стволе мозга. Мы посчитали более уместным рассмотреть сведения о них после изложения сведений о гипоталамусе, т. к. это позволяет глубже понять роль интерфейсных систем.

Ядро одиночного (салитарного) пути, или тракта (nucleus tractus solitarii, NTS). Ядро представляет собой тяж серого вещества, который тянется вдоль одиночного тракта продолговатого мозга у человека и млекопитающих. Отростки нейронов NTS входят в состав тройничного (V пара), языкоглоточного (IX пара), лицевого (VII пара) и блуждающего (X пара) нервов. Ядро является местом входа чувствительных нервов от внутренних органов, служит переключателем вагусных рефлексов, участвует в автономной регуляции сердечно-сосудистой, иммунной, пищеварительной и дыхательной систем. Благодаря мощным взаимосвязям с гипоталамусом является звеном в формировании аппетита и играет определенную роль в регуляции цикла «бодрствование — сон».

История открытия ядра одиночного пути. Долгое время после открытия одиночного пути, его тонкая структура и физиологическая роль не исследовалась. Но в 1895 г. были обнаружены скопления нейронов, идущих параллельно одиночному пути. Им дали название «дорсальное сенсорное ядро языкоглоточного нерва», но в 1897 г. это ядро получило современное название. Однако представления о топографии ядер вокруг одиночного пути сформировались лишь в 1960-е гг.

Структура ядра одиночного пути. Ядро находится в дорсомедиальной части продолговатого мозга. Разные специалисты выделяют до 10 отделов ядра. В ядре присутствуют нейроны различного размера, формы, и нейротрансмиттеров. Значительная часть нейронов — вставочные. Тела нейронов ядра одиночного пути содержат большинство известных нейромедиаторов млекопитающих. Нейроны ядра высоко экспрессируют рецепторы к грелину, часть нейро-

нов каудальной части экспрессируют белок проопиомеланокортин, а также рецепторы к лептину и холецистокинину.

Афферентные пути к NTS идут в составе тройничного (V пара), языкоглоточного (IX пара), лицевого (VII пара) и блуждающего (X пара, вагус) нервов. В частности, по вагусу к ядру идет импульсация от барорецепторов и хеморецепторов каротидного синуса и аортальных телец, которая передается нейронам NTS за счет выделения глутамата, оксида азота, вещества P, норадреналина (Lin L., 2009). Токсическое повреждение нейронов, воспринимающих информацию от этих рецепторов, существенно изменяет барорецепторные рефлексы (Machado B., 2001), что может даже приводить к смертельным исходам (Talman W., Lin L., 2013).

К нейронам NTS подходят аксоны серотонинергических нейронов ядер шва, которые модулируют состояние ВНС за счет активации серотониновых $5HT_3$-рецепторов, благодаря чему при остром и хроническом стрессе серотонин ослабляет влияние вагуса на сердце (Sévoz-Couche C., Brouillard C., 2017). К нейронам NTS подходят аксоны дофаминергических нейронов вентролатерального мозгового вещества (VLM), аксоны нейронов ретикулярной формации, а также нейронов гипоталамуса и миндалины. При этом нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, как и нейроны других отделов переднего мозга, взаимодействуя с нейронами NTS, влияют на активность ВНС. Так, известно (Martins-Pinge M., 2011), что аэробные физические нагрузки, активируя нейроны NTS, повышают активность парасимпатического отдела ВНС, а гиподинамия повышает активность симпатического отдела ВНС. Показано, что на нейроны NTS могут воздействовать цитокины, например, цитокин MIC-1/GDF15, образующийся раковыми клетками, что также вызывает изменение в состоянии ВНС, в частности индуцирует анорексию (Tsai V. et al., 2018).

Эфферентные пути NTS. Аксоны нейронов NTS заканчиваются на эфферентных нейронах ядер блуждающего нерва; на преганглионарных эфферентных нейронах ВНС спинного мозга (тем самым через это ядро происходит регуляция активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС), на нейронах вентролатерального мозгового вещества (VLM), на адренергических нейронах голубого пятна, на серотонинергических нейронах шва, на нейронах ядер гипоталамуса, миндалины и других структурах лимбической системы. Нейроны NTS имеют теснейшую связь с нейронами парабрахиального ядра продолговатого мозга (PBN), о чем подробнее сообщается ниже.

Физиология NTS. Установлено, что это ядро является центром барорецепции, центром вкуса, центром регуляции дыхания и желудочно-кишечной моторики. Также ядро регулирует скорость образования ликвора.

Вкусовая рецепция. Вкусовые рецепторы соединены синапсами с чувствительными нейронами узлов лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов. Аксоны этих нейронов достигают нервных клеток передней (ростральной) части ядра одиночного пути, аксоны которых направляются в подкорковые центры вкуса, т. е. к вентральным ядрам таламуса. При этом отростки с правого ядра переходят на левую часть таламуса и наоборот. Ядра таламуса передают вкусовую информацию к нейронам орбитофронтальной коры и инсулы (островка), которые могут по каналам обратной связи за счет когнитивных механизмов изменять в NTS поток импульсов от вкусовых и обонятельных рецепторов (Rolls E., 2019).

Роль NTS в регуляции моторики желудочно-кишечного тракта. Нейроны NTS регулируют сокращение гладких мышц желудка. Это связано с тем, что сенсорные нейроны узловатого ганглия возбуждаются в ответ на механические или химические раздражители пищеварительного тракта. В свою очередь это активирует нейроны NTS, которые, выделяя возбуждающие (глутамат или норадреналин) или тормозные (ГАМК) нейромедиаторы, воздействуют на нейроны заднего ядра блуждающего нерва, изменяя тем самым моторику желудка и кишечника. Другой механизм, в котором участвуют нейроны NTS в регуляции моторики пищеварительного тракта, связан с тем, что гормон мотилин возбуждает энтерохромафинные клетки желудка, которые продуцируют серотонин. Он возбуждает сенсорные окончания вагуса, что активирует глутаматергические нейроны NTS. Они возбуждают нейроны заднего ядра блуждающего нерва и тем самым возбуждают миоциты желудка.

Роль NTS в регуляции сердечно-сосудистой системы. Как уже отмечалось, по волокнам вагуса нейроны NTS получают информацию от барорецепторов и хеморецепторов каротидного синуса и аортальных телец, которая передается нейронам NTS за счет выделения глутамата, оксида азота, вещества P или норадреналина. Эта информация достигает нейронов вагуса и при необходимости индуцирует барорефлекс, позволяющий поддерживать артериальное давление (АД) на необходимом уровне. В этом принимают участие тормозные ГАМК-ергические нейроны NTS, а также гистаминергические нейроны NTS (за счет активации гистаминовых H1- и H2-рецепторов). Часть нейронов NTS являются пуринергическими. За счет активации аденозиновых (A1- и A2-) рецепторов, а также пуринергических (P2X-) рецепторов они модулируют афферентный поток от барорецепторов, а также степень влияния моторных нейронов вагуса на сердце. Таким образом, все эти модулирующие (ГАМК-, гистамин- и пуринергические) нейроны NTS, изменяя барорефлекс, позволяют более точно достигнуть необходимых значений АД в конкретной ситуации, т. е. в условиях покоя или физиче-

ской нагрузки (Scislo T., O'Leary D., 2005; Potts J., 2006; Halliwill J. et al., 2013).

Роль NTS в регуляции внешнего дыхания. Нейроны NTS являются нервным центром рефлекса растяжения легких (рефлекса Геринга — Брейера), который предназначен для регуляции смены вдоха на выдох (растяжение легких, т. е. вдох, индуцирует выдох). Афферентные импульсы от рецепторов растяжения легких идут по сенсорным волокнам вагуса; в NTS они (с участием глутамата и АТФ) возбуждают тормозные нейроны, которые тормозят инспираторные нейроны. Таким образом, NTS является одним из компонентов дыхательного центра.

Информация от инспираторных нейронов NTS направляется также к нейронам околоводопроводного серого вещества, которые позволяют координировать дыхание с вокализацией и другими видами поведения. Это указывает на то, что на уровне NTS происходит координирование моторных и вегетативных эффектов.

Роль NTS в регуляции активности иммунной системы. Показано, что нейроны NTS участвуют в нервном контроле иммунной системы, а именно в так называемом «воспалительном рефлексе». Это связано с тем, что сенсорные окончания блуждающего нерва активируются провоспалительными цитокинами TNF-α, IL-1β и медиаторами воспаления (гистамином и простагландинами). В ответ возбуждающие нейроны NTS активируют моторное ядро вагуса, что приводит к выделению ацетилхолина в терминалях вагуса, доходящих до селезенки, где сконцентрированы макрофаги и другие иммунные клетки. Ацетилхолин, активируя их никотиновые рецепторы типа $(альфа_7)_5$-Н-ХР, блокирует производство провоспалительных цитокинов и, в целом, активность иммунных клеток.

Патология. На крысах со спонтанной гипертензий показано (Santiago F. et al., 2015), что воспаление сосудов вблизи NTS может быть одной из причин формирования артериальной гипертензии. Это объясняется тем, что медиаторы воспаления (простагландины, лейкотриены, интерлейкины), диффундируя в это ядро, нарушают реализацию барорецепторного рефлекса. Избыточная активность $альфа_2$-АР и А1-аденозиновых рецепторов в NTS также повышает риск развития гипертензии у таких животных.

Нарушение работы ядра одиночного пути наблюдают при некоторых видах аутизма. NTS — это один из немногих участков мозга, где гематоэнцефалический барьер является неполным в течение первого года жизни ребенка после рождения. Наличие фенестров в капиллярах NTS позволяет токсинам накапливаться в клетках ядра, что является причиной формирования симптомов аутизма после первого года жизни. Нейроны NTS причастны ко вторичным нарушениям моторики желудка и к повреждению спинного мозга.

Парабрахиальное ядро (parabrachial nucleus, PBN), или парабрахиальный комплекс. Это ядро представлено тонкой полоской серого вещества на границе варолиевого моста и среднего мозга. Оно преимущественно лежит в дорсолатеральных отделах среднего мозга, окружая верхнюю ножку мозжечка, т. е. является структурой ствола мозга. Свое название (парабрахиум) это ядро получило от латинского слова брахиум (brachium), означающим часть руки от локтя до кисти (т. е. предплечье, antebrachium). Основная функция этого ядра подобна функции ядра одиночного тракта (NTS), т. е. передача информации о вкусовых стимулах и о состоянии внутренней среды организма к нейронам таламуса, гипоталамуса, миндалины, коры и других структур мозга и регуляция (с участием этих структур мозга) состояния симпатического и парасимпатического отделов ВНС. В 1920-е гг. этот центр называли пневмотаксическим центром или «группой респираторных понтионов», а позже — как «понтийная зона вкуса» (Kaur S., Saper C., 2019), и лишь с 1970-х гг. он получил современное (PBN) название (Saper C., Loewy A., 2016).

Подъядра PBN. Парабрахиальное ядро у крыс и других животных содержит 11 подъядер (Fulwiler C., Saper C., 1984; Davern P., 2014), из которых 7 подъядер объединяются, по предложению ряда авторов (Olszewski, Baxter, 1954) под названием «латеральное парабрахиальное ядро» (lateral parabrachial nucleus, LPBN), 3 субъядра — под названием «медиальное парабрахиальное ядро» (medial parabrachial nucleus, MPBN) и одно субъядро получило название «субпарабрахиальное ядро», или ядро Келликера — Фьюза, или ядро Келликера — Плавкого (Davern P., 2014). В свою очередь, каждое из 7 подъядер LPBN получили индивидуальное название: 1) внутреннее боковое, 2) верхнее боковое, 3) крайнее боковое, 4) внешнее боковое, 5) центральное боковое, 6) вентральное боковое и 7) дорсальное боковое (Davern P., 2014). Однако у приматов обнаружено только 5 из 7 подъядер PBN и в целом у них меньше нейронов в этом ядре, чем у крыс (Paxinos G. et al., 2012; Thomas C., 2012).

Функциональная роль PBN. Считается (Paxinos G. et al., 2012; Thomas C., 2012; Clifford B. et al., 2015; Palmiter R., 2018; Kaur S., Saper C., 2019), что медиальное парабрахиальное ядро (MPBN) передает информацию, полученную от нейронов области вкуса одиночного ядра (NTS) в вентральное постеромедиальное ядро таламуса.

Субпарабрахиальное ядро, вероятнее всего, является компонентом дыхательного центра, т. к. содержит инспираторные и экспираторные нейроны и участвует в смене вдоха на выдох (ранее этот центр называли пневмотаксический центр). Получая сигналы от кардиореспираторной части одиночного ядра (NTS) и посылая сигналы в спинной мозг, продолговатый мозг, миндалину и латеральный гипоталамус, субпарабрахиальное ядро регулирует частоту дыхания. Латеральное парабрахиальное ядро (LPBN) является

ведущим компонентом PBN, многочисленные свойства и функции которого рассматриваются ниже.

В целом считают, что парабрахиальное ядро (PBN) выполняет функцию интерфейса между висцеральными органами и структурами переднего мозга, которые управляют ВНС, т. е. поддерживают гомеостаз организма, регулируют поведение, эмоциональное состояние, выполняя при этом функцию ретранслятора висцеральной афферентации.

Считается также, что парабрахиальное ядро предназначено для противодействия таким угрозам гомеостаза, как чрезмерное потребление пищи, пищевое отравление, недостаточное дыхание, инфекции. Это противодействие реализуется с участием физиологических и поведенческих реакций, в частности путем ограничения приема пищи, формирования тошноты и рвоты, путем повышения температуры тела (лихорадка), восстановления внешнего дыхания, избегания вредных воздействий. При этом часть ответов на угрозы являются врожденными, а часть — приобретенными в процессе жизни.

Нейроны латерального парабрахиального ядра (LPBN). Сообщают (Paxinos G. et al., 2012; Clifford B. et al., 2015; Paul E., Chen A., 2017; Palmiter R., 2018), что это ядро содержит глутамат-, норадрен-, холин-, энкефалин-, тахикинин-, галанин-, нейротензин-, соматостатинергические нейроны; оно также содержит нейроны, продуцирующие кокальцигенин, т. е. кальцитонин-ген-регулирующий пептид (CGRP-нейроны), а также нейроны, продуцирующие такие пептиды, как агути-родственный пептид (AgRP-нейроны), холецистокинин (ССК-нейроны), кортиколиберин (CRF-нейроны), мозговой натрийуретический пептид (BNP-нейроны), полипептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (PACAP-нейроны). В этом ядре содержатся нейроны, экспрессирующие дофамин-бета-гидроксилазу (DBH-нейроны), рецепторы окситоцина (Oxtr-нейроны), рецепторы лептина (Obr-нейроны), а также нейроны, детектирующие дефицит ионов натрия, уровень глюкозы и снижение температуры ядра тела (холодовые нейроны) или ее повышение (тепловые нейроны).

Известно (Paul E., Chen A., 2017; Palmiter R., 2018; Kaur S., Saper C., 2019), что важнейшую роль в деятельности LPBN играют нейроны, продуцирующие кокальцигенин, т. е. CGRP-нейроны, хотя они представляют собой небольшую долю нейронов в LPBN. Эти CGRP-нейроны являются разновидностью глутаматергических нейронов, а их комедиатором могут быть такие возбуждающие нейропептиды как PACAP, тахикинин 1, нейротензин, кортиколиберин. Они активируются при еде, содержащей неприятные или опасные для жизни компоненты, при болезни, при висцеральном недомогании, при наличии боли и зуда, при стрессовых воздействиях, при гипоксии, при гиперкапнии и других аверсивных ситуациях. Поэтому одна из функций этих нейронов (наряду с другими нейронами PBN) — это передача сигнала тревоги с целью организации соответствующих поведенческих и физиологических реакций на различные раздражители, в том числе это передача в центральное ядро миндалины (CeAlc), в ядро ложа терминальной полоски (BNST) и в кору больших полушарий информации о реальной или потенциальной угрозе. На основе этой информации возникает чувство страха, ужаса, паническое настроение, т. е. формируется анксиогенное состояние и формируются действия, направленные на избежание реальных или потенциальных угроз.

Помимо этого, CGRP-нейроны отражают физиологическую реакцию на пищу со стороны желудка и кишечника. При этом умеренная активация CGRP-нейронов (например, после обильного приема пищи) способствует сытости; более высокая активация (например, при висцеральном недомогании) формирует состояние анорексии (отказ от пищи), а еще более выраженная активация (например, в ответ на боль) тормозит пищевое поведение. Хроническая интенсивная активация CGRP-нейронов может привести к тяжелой анорексии и голоданию. Пока, однако, остается неясным — каким образом на один и тот же сигнал тревоги организм отвечает адекватными физиологическими и поведенческими реакциями.

Имеется еще одна важная функция у CGRP-нейронов, которая состоит в том, что, будучи глутаматергическими нейронами, эти нейроны являются компонентами системы активации коры больших полушарий, т. е. при своем возбуждении они способствуют бодрствующему состоянию или пробуждению от сна, а повреждение CGRP-нейронов вызывает необратимую кому.

Относительно функции других нейронов PBN известно, что они передают информацию о вкусовых качествах пищи, о температуре ядра и оболочки тела, о потребности в воде и соли, о частоте и глубине дыхания, о чем подробнее сообщается ниже. При этом PACAP-нейроны и CRF-нейроны, подобно CGRP-нейронам служат одновременно и для передачи сигналов угрозы.

Афферентные и эфферентные связи парабрахиального ядра (PBN). Сообщают (Davern P., 2014; Palmiter R., 2018; Kaur S., Saper C., 2019), что нейроны PBN получают информацию от внутренних органов, мышц, кожи, в том числе о висцеральном недомогании, вкусе пищи, о температуре ядра и оболочки тела, о наличии боли. Эта информация приходит в PBN от нейронов задних рогов спинного мозга, от нейронов тройничного нерва (V пара), от нейронов ядра одиночного пути (NTS) и ретикулярной формации моста, от нейронов циркумвентрикулярных органов, в том числе от нейронов самого заднего поля (area postrema), т. е. от центра тошноты и рвоты, от субфорникального ядра, от ядра ложа терминальной пластинки (BNST), а также от серотонинергических нейронов ядер шва среднего

мозга и от адренергических нейронов голубого пятна. Поступившая к нейронам PBN информация после ее обработки передается нейронам медиального и латерального гипоталамуса, к нейронам таламуса и центрального ядра миндалины (CeA), к нейронам системы вознаграждения (вентральная тегментальная область, т. е. VTA, и прилежащее ядро), а также к нейронам коры больших полушарий.

Каждое из 7 подъядер латерального отдела PBN имеет свой набор терминальных полей: одни из них проецируются преимущественно на таламус, другие — на гипоталамус, третьи — на конечный мозг. В целом информация от парабрахиального ядра (PBN) используется этими супрастволовыми структурами для формирования команд, которые позволяют регулировать пищевое поведение, теплопродукцию, теплоотдачу, энергообразование, энерготраты, уровень артериального (АД) и осмотического давления (ОД), объем циркулирующей крови (ОЦК), содержание воды, натрия и других гомеостатических показателей, а также формировать эмоциональное состояние. Часть этих команд идет к гипоталамусу для регуляции продукции его нейропептидов и гормонов гипофиза, а часть направляется к нейронам PBN, которые после обработки команд достигают пресимпатических и препарасимпатических нейронов ствола мозга, в том числе нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга, вегетативных ядер вагуса и симпатических нейронов спинного мозга.

С этих позиций нейроны PBN можно рассматривать как пресимпатические и препарасимпатические нейроны, регулирующие состояние ВНС, а тем самым — состояние висцеральных органов. Следовательно, парабрахиальное ядро является важным центром, отвечающим за интеграцию систем контроля и управления поведением и центров регуляции висцеральных функций. Кроме того, как отмечалось выше, афферентная импульсация, идущая от нейронов PBN, активирует кору больших полушарий, т. е. это ядро, будучи компонентом системы активации мозга, способствует формированию бодрствования или просыпанию от ночного сна. Ниже кратко рассматривается конкретная роль нейронов PBN в регуляции указанных процессов.

Роль нейронов LPBN в регуляции пищевого поведения. Нейроны сытости. Анорексия. Сообщают (Touzani K., Sclafani A., 2009; Thomas C., 2012; Berridge K., Kringelbach M., 2015; Paul E., Chen A., 2017; Palmiter R., 2018), что латеральное парабрахиальное ядро (LPBN) отвечает за аппетит, за восприятие вкуса пищи, за формирование приятных ощущений при приеме пищи, особенно сладкой. Выше при рассмотрении функции аркуатного ядра гипоталамуса в отношении регуляции пищевого поведения, уже отмечалось, что два типа его нейронов, в том числе AgRP/NPY-нейроны

и POMC/CART-нейроны играют ключевую роль в этом процессе, активируя нейроны парабрахиального ядра.

Последовательность событий, как показывают опыты на крысах, можно представить следующим образом. Медиальное парабрахиальное ядро (MPBN) принимает информацию от ядра одиночного тракта (NTS), куда в первичную вкусовую зону поступает информация от лицевого, языкоглоточного и блуждающего нерва. Эта информация передается к нейронам латерального парабрахиального ядра (LPBN), которое образует вторичный (мостовой) вкусовой центр. От него информация поступает в вентральное медиальное ядро таламуса, т. е. в классический вкусовой центр таламуса, откуда она поступает в корковый центр вкуса. Одновременно информация от нейронов LPBN поступает в гипоталамические ядра, к миндалине, к тегментальной области покрышки, к прилежащему ядру, что создает основу для формирования удовольствия (сытости), или чувства голода, или чувства страха. Ключевым моментом формирования этих состояний является поток импульсов от AgRP/NPY-нейронов и от POMC/CART-нейронов аркуатного ядра гипоталамуса. AgRP/NPY-нейроны, активные при голодном состоянии, тормозят нейроны сытости, а POMC/CART-нейроны, активные при приеме пищи, возбуждают нейроны сытости, т. е. нейроны, входящие в состав вкусового центра латерального парабрахиального ядра (LPBN).

Современные исследования показали, что нейронами «сытости» являются, по сути, CGRP-нейроны LPBN. При доминировании активности агути-нейронов (AgRP/NPY-нейронов) происходит торможение CGRP-нейронов, что порождает чувство голода. Этому способствует поток импульсов от пищеварительного тракта, в том числе от «пустого» желудка.

При приеме вкусной, неопасной пищи начинает доминировать активность POMC/CART-нейронов, что умеренно возбуждает CGRP-нейроны латерального парабрахиального ядра (LPBN). В начале приема пищи такое умеренное возбуждение CGRP-нейронов дает разрешение на дальнейший прием пищи, а по ее окончанию формирует чувство сытости и удовольствие от принятой пищи, т. е. вызывает удовольствие. Этому способствует поток импульсов от желудка, наполненного пищей, а также возбуждение норадренергических и холинергических нейронов ядра одиночно пути (NTS). Таким образом, нейроны сытости — это умеренно возбужденные CGRP-нейроны LPBN, порождающие чувство сытости. В тоже время не исключается наличие других нейронов, индуцирующих чувство сытости, например, это могут быть серотонинергические нейроны LPBN. Состоянию сытости способствует наличие в пище жира, эндоканнабиноидов, клетчатки. Полагают, что к формированию чувства «сытости» помимо CGRP-нейронов LPBN при их умеренном возбуждении, имеют отношение опиоидчувствительные и/или орексин-

чувствительные нейроны префронтальной коры и других участков коры головного мозга, особенно, если пища содержит сладкий компонент (Berridge K., Kringelbach M., 2015).

Однако при наличии в пище неприятных на вкус, или вредных (токсических) веществ происходит выраженное возбуждение CGRP-нейронов LPBN, что сигнализирует об угрозе для принимающего пищу и формирует анорексию, т. е. утрату аппетита. Одновременно активируются CGRP-нейроны самого заднего поля (area postrema), находящегося в продолговатом мозге, что порождает тошноту и рвоту. При добавлении к пище нового, неизвестного для животного компонента, активация POMC/CART-нейронов и CGRP-нейронов не происходит, и временно животное приостанавливает прием такой пищи, что предохраняет животное от потенциальной пищевой угрозы. Но в процессе дальнейшего употребления новой добавки такая реакция постепенно снижается и происходит умеренное возбуждение CGRP-нейронов при поедании пищи с новой добавкой, что порождает чувство приятного и сытости.

Показано, что инактивация CGRP-нейронов LPBN токсином столбняка ослабляет нежелание животных потреблять новую пищу. Это доказывает, что CGRP-нейроны играют ключевую роль в защите животных от потенциальных угроз. Исходя из таких представлений, полагают, что одной из причин избыточной массы тела у человека является недостаточное возбуждение CGRP-нейронов LPBN. Лептин как компонент анорексигенного механизма, также способствует возбуждению CGRP-нейронов LPBN, благодаря чему тормозится избыточное потребление пищи.

Показано, что избыточная активность CGRP-нейронов LPBN, порождающая анорексию, индуцируется такими факторами как повышенный поток сенсорной информации, идущий от рецепторов пищеварительного тракта по блуждающему нерву к нейронам NTS, а затем к CGRP-нейронами LPBN, что вызывает чувство тошноты. Аналогичный эффект оказывает серотонин, который за счет активации $5HT_3$-рецепторов повышает активность блуждающего нерва. Это нередко наблюдается при приеме химиопрепаратов (например, цисплатина). Поэтому тошноту и рвоту может купировать препарат ондансетрон как блокатор $5HT_3$-рецепторов. Анорексия возникает при инфекции, при раковых заболеваниях, при сильной боли, при старении, что также связано с избыточной активаций CGRP-нейронов LPBN.

Отметим, что температуру пищи оценивают тепловые и холодовые нейроны LPBN, а наличие глюкозы и других сладких компонентов в пищевом рационе животных оценивается с участием нейронов, продуцирующих холецистокинин (ССК-нейроны LPBN) и нейронов, экспрессирующих рецепторы лептина (Obr-нейроны). К восприятию вкуса имеют также отношение нейроны, продуцирующие кортиколиберин, т. е. CRF-нейроны. Повреждение PBN у животных лишает их способности отвергать пищу, содержащую токсические продукты, например высокие концентрации хлористого лития (Touzani K., Sclafani A., 2009).

Однако в отношении человека вопрос о наличии в LPBN нейронов, воспринимающих сладкий, кислый, горький, соленый и умами-вкус пищи остается открытым (Thomas C., 2012). Не исключено, что каждый из вкусов пищи передается из LPBN в таламус отдельными видами нейронов этого ядра, среди которых есть и CGRP-нейроны, но в целом их идентификация пока не проведена (Palmiter R., 2018).

Роль нейронов LPBN в терморегуляции. Сообщают (Nakamura K., 2011; McKinley M. et al., 2015; Paul E., Chen A., 2017; Craig A., 2018; Palmiter R., 2018), что дофаминергические нейроны LPBN, получая информацию от терморецепторов кожи, сосудов и сердца (через нейроны NTS), посылают ее в таламус, преоптическое ядро гипоталамуса и в миндалину, что используется для регуляции теплопродукции и теплоотдачи, для регуляции пищевого поведения и для формирования эмоционального состояния.

Так как изменение теплопродукции и теплоотдачи происходит с участием симпатического и парасимпатического отделов ВНС, то преоптическое ядро гипоталамуса посылает сигналы к нейронам дорсомедиального ядра гипоталамуса, к премоторным нейронам ВНС, находящимся в стволовых структурах мозга, и тем самым меняет активность указанных отделов ВНС. Одновременно преоптическое ядро гипоталамуса посылает сигналы к альфа-мотонейронам спинного мозга.

Роль нейронов LPBN в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Сообщают (Touzani K., Sclafani A., 2009; Davern P., 2014; Kinley M. et al., 2015; Palmiter R., 2018), что в сердечно-сосудистой системе, в головном мозге имеются различные рецепторы, позволяющие непрерывно оценивать деятельность этой системы. Среди них — барорецепторы, волюморецепторы, осморецепторы субфорникального органа и сосудистого органа терминальной пластинки (OVLT), хеморецепторы каротидного синуса и продолговатого мозга, воспринимающие pH, pCO_2 и pO_2 крови. Информация от периферических рецепторов, в частности, поступает по сенсорным волокнам вагуса (X пара) и языкоглоточного нерва (IX пара) первоначально к нейронам ядра одиночного пути (NTS), после чего она поступает к нейронам LPBN, в том числе, к нейронам, воспринимающим кровопотерю, т. е. снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), расположенным в его наружном и центральном подъядрах LPBN (Davern P., 2014). Затем информация поступает в таламус, в медианное преоптическое ядро (MnPO) гипоталамуса, в миндалину и в кору больших полушарий. Итогом этой афферентации является внесение корректив в работу сердца и сосудов путем

изменения продукции пептидов гипоталамуса (например, вазопрессина), изменения активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, изменения продукции гормонов (ангиотензина II), а также формирование эмоционального статуса. В частности, информация от нейронов MnPO поступает на парвоцеллюлярные нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, продуцирующие вазопрессин, и одновременно она поступает к нейронам LPBN, которые меняют активность симпатических и парасимпатических воздействий на сердце и сосуды, что позволяет сохранять должный уровень артериального давления (АД) и других параметров работы сердечно-сосудистой системы (McKinley M. et al., 2015).

Действительно, среди нейронов LPBN, в частности в боковых подъядрах, обнаружены нейроны, электрическая или химическая стимуляция которых вызывает значительное повышение АД, частоты сердечных сокращений (тахикардию) и активность симпатического нерва (Palmiter R., 2018). Важно отметить, что эти нейроны LPBN активируются (и тем самым повышают АД) ангиотензином II (AngII), который продуцируется под влиянием ренина и ангиотензин-превращающего фермента, а также вазопрессином, который продуцируется магноцеллюлярными нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса. У животных при абляции LPBN ангиотензин II утрачивает способность повышать АД (Davern P., 2014).

Следует отметить, что и ангиотензин II, и вазопрессин как гормоны тоже повышают активность миоцитов сосудов, т. е. индуцируют вазоконстрикцию, а тем самым повышают АД. Но, как стало ясно, они способны этот же эффект вызывать за счет повышения активности нейронов LPBN. Вероятнее всего, что способность нейронов LPBN повышать АД обусловлена тем, что эти нейроны, будучи по своей природе глутаматергическими, активируют глутаматные NMDA-рецепторы, которые расположены на стволовых симпатических преганглионарных нейронах и/или на спинномозговых симпатических нейронах, и тем самым повышают работу сердца и тонус сосудов. Доказательством этому являются данные о том, что блокада глутаматных NMDA-рецепторов в спинном мозге снижает АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), вызванных электрической стимуляцией LPBN. Следовательно, нейроны LPBN не только являются источником информации о деятельности сердца и сосудов для гипоталамуса, но и одновременно являются эффекторами, поддерживающими АД.

Кроме того, часть нейронов LPBN участвуют в регуляции объема циркулирующей крови (ОЦК), что также влияет на уровень АД (Davern P., 2014). Эти нейроны воспринимают ОЦК (с участием волюморецепторов) и осмотическое давление (ОД) с помощью натрийчувствительных рецепторов и передают эту информацию

в таламус, гипоталамус, миндалину и кору, формируя при этом «водный» аппетит (жажду), либо натриевый аппетит и вносят коррективы в механизмы регуляции водно-солевого обмена. Одновременно эти нейроны LPBN, изменяя активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС, меняют реабсорбцию воды и ионов почками (Davern P., 2014), что восстанавливает ОЦК и ОД. Так, при кровопотере эти нейроны LPBN повышают реабсорбцию воды и ионов натрия, что способствует сохранению АД на необходимом уровне, а при повышенном АД, в том числе по причине избытка ОЦК (гиперволемии) они повышают диурез и натрийурез, т. е. выделение из организма воды и ионов натрия (Davern P., 2014). Показано, что серотонин при его введении в LPBN снижает АД и потребление воды, индуцированное ангиотензином II; этот эффект блокируется антагонистом серотониновых рецепторов (Davern P., 2014).

Показано (Davern P., 2014), что среди нейронов LPBN имеются нейроны, активация которых снижает АД и уменьшает частоту сердечных сокращений, т. е. эти нейроны являются своеобразными препарасимпатическими нейронами, активирующими вагус. Действительно, уже спустя 3 мин после двусторонней инъекции лидокаина животным у них возникает прессорный ответ. Установлено также, что нейроны LPBN могут влиять на нейроны ядра одиночного тракта (NTS) и тем самым регулировать деятельность сердечно-сосудистой системы. Все это говорит о том, что латеральное парабрахиальное ядро (LPBN) регулирует и симпатический, и парасимпатический тонус. Это означает, что LPBN в условиях нормы играет важную роль в реализации сердечного барорефлекса.

Кроме того, показано, что нейроны LPBN могут модулировать активность симпатического нерва, при которой за счет активации альфа-АР миоцитов возникает коронарная вазоконстрикция, т. е. спазм коронарных сосудов (Davern P., 2014). Таким образом, латеральное парабрахиальное ядро является важным регулятором деятельности сердечно-сосудистой системы, а его дисфункция может быть одной из причин формирования гипертонической болезни центрального генеза.

Роль нейронов латерального парабрахиального ядра (LPBN) в регуляции осмотического давления (ОД) и объема циркулирующей крови (ОЦК). Как известно (McKinley M. et al., 2001; Fry M., Ferguson A., 2007; Kawano H., Masuko S., 2010; Saha S., Subhedar N., 2011; Пикалюк В. С. и соавт., 2013; Miyata S., 2015; Gizowski C., Bourque C., 2018; McKinley M. et al., 2019), информация об уровне осмотического давления (ОД) крови, о содержании натрия и других осмотически активных веществ в крови, а также об уровне вазопрессина, ангиотензина II, ренина, эндотелина и других гормонов, имеющих прямое отношение к регуляции ОД, поступает из таких циркумвентрикулярных органов как субфорникальный

орган (СФО) и сосудистый орган терминальной пластинки (СОТП, или OVLT). Эта информация поступает, прежде всего, к нейронам гипоталамуса, в том числе к нейронам медианного преоптического ядра, латерального ядра и к вазопрессин-продуцирующим нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядра. Это позволяет изменить процессы реабсорбции воды и электролитов и тем самым нормализовать уровень ОД крови. Так как важную роль в этом играют почки, где осуществляется реабсорбция воды и электролитов, то в конечном итоге, помимо изменения продукции вазопрессина, окситоцина, ангиотензина II и других гормонов, необходимо изменение активности симпатического отдела ВНС. Однако вопрос о том, как это происходит, остается открытым.

Часть нейронов LPBN, подобно нейронам циркумвентрикулярных органов, способны улавливать снижение уровня в крови ионов натрия (Menani J. et al., 2014; Clifford B. et al., 2015; McKinley M. et al., 2015; Paul E., Chen A., 2017; Palmiter R., 2018). Наиболее вероятно, что такими нейронами являются кортиколиберин-продуцирующие нейроны, или CRF-нейроны (Paul E., Chen A., 2017). Они возбуждаются за счет сигналов, идущих от чувствительных к минералокортикоидам нейронов NTS (Palmiter R., 2018). Чувствительные к дефициту натрия нейроны LPBN информируют нейроны медиальной преоптической области гипоталамуса, а также нейроны поясной извилины коры и островкой коры, что формирует чувство натриевого аппетита (McKinley M. et al., 2015; Gizowski C., Bourque C., 2018). Это, в частности, доказывается тем, что введение крысам аналога кортиколиберина вызывает у них натриевый аппетит, т. е. поиск пищи, богатой натрием, т. е. соленой воды (Paul E., Chen A., 2017).

Кроме того, эти натрий-чувствительные нейроны LPBN изменяют активность вазопрессин-продуцирующих нейронов паравентрикулярного, супраоптического и дорсомедиального ядер гипоталамуса, тем самым изменяя продукцию вазопрессина, кортиколиберина и других гормонов, повышающих реабсорбцию ионов натрия в почках и уменьшающих реабсорбцию воды (Clifford B. et al., 2015). Чувствительные к дефициту натрия нейроны LPBN взаимодействуют с нейронами субфорникального органа и с нейронами центрального ядра миндалины, что способствует формированию определенного эмоционального состояния и соответствующего питьевого и пищевого поведения (Menani J. et al., 2014).

Активность натрий-чувствительных нейронов LPBN, индуцирующих натриевый аппетит, тормозится холецистокининергическими нейронами LPBN, а также серотонинергическими нейронами, локализованными в LPBN, в ядре одиночного пути (NST) и в области постремa, но повышается при активации бета-АР (Davern P., 2014). Однако, по данным других авторов, серотонинергические, холецистокининергические, кортиколиберинергические, а также глутаматергические, пуринергические нейроны повышают натриевый аппетит (Menani J. et al., 2014).

Часть нейронов LPBN, расположенных в его наружных и центральных подъядрах, возбуждаются при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), например, при кровопотере, чему способствует изменение потока импульсов от барорецепторов и хеморецепторов, поступающих от нейронов одиночного пути (NTS). Наиболее вероятно, что это окситоцин-чувствительные нейроны, т. е. Oxtr-нейроны LPBN (Palmiter R., 2018). Их возбуждение передается к нейронам медиальной преоптической области гипоталамуса, а также к нейронам поясной извилины коры и островкой коры, что формирует чувство жажды (McKinley M. et al., 2015; Gizowski C., Bourque C., 2018). У мышей, жаждущих воды, инактивация Oxtr-нейронов тормозит питьевое поведение (Palmiter R., 2018), хотя повреждение всего ядра вызывает у животных чрезмерное потребление воды (Davern P., 2014.) Эти нейроны возбуждаются под влиянием холецистокининергических нейронов ядра одиночного пути (Palmiter R., 2018), но блокируются под влиянием серотонина (Davern P., 2014).

В целом чувствительные к дефициту ОЦК, т. е. к дефициту воды нейроны посылают сигналы к нейронам гипоталамуса, которые участвуют в регуляции потребления воды и в регуляции реабсорбции воды в почках. В частности, они повышает активность вазопрессин-продуцирующих нейронов супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (Davern P., 2014; McKinley M. et al., 2015; Palmiter R., 2018).

Итак, латеральное парабрахиальное ядро (LPBN) все чаще признается в качестве основного ретранслятора информации от нейронов ядра одиночного тракта (NTS), связанного с контролем артериального давления (АД), объема циркулирующий крови (ОЦК), осмотического давления (ОД), т. е. о наличии жажды и/или аппетита натрия. При этом LPBN играет решающую роль в ингибировании потребления воды и натрия в ответ на повышение АД и ОЦК и, наоборот, это ядро стимулирует потребление воды в ответ на гиповолемию и гипотензию (Davern P., 2014). В то же время существенное изменение ОД или ОЦК, опасное для жизни, активирует в LPBN нейроны, продуцирующие кокальцигенин, т. е. CGRP-нейроны. Эти нейроны передают сигналы о реальной или потенциальной угрозе в миндалину, что формирует чувство страха, ужаса или паники и индуцирует изменение поведенческой активности (Palmiter R., 2018).

Роль нейронов латерального парабрахиального ядра (LPBN) в регуляции эмоционального состояния. Показано (Paul E., Chen A., 2017; Palmiter R., 2018), что активация CGRP-нейронов LPBN, аксоны которых доходят до ядра ложа терминальной полоски

(BNST), а затем и до ядер миндалины, вызывает анксиогенный эффект, т. е. чувство страха и ужаса. Подобный эффект вызывает и возбуждение нейронов LPBN, продуцируюших кортиколиберин и/или PACAP (CRF-нейроны; PACAP-нейроны). Активация CGRP-нейронов LPBN может возникать под влиянием различных по модальности сенсорных сигналов, идущих от нейронов ядра одиночного пути (NTS). Это означает, что поток импульсов от CGRP-нейронов LPBN в миндалину предупреждает мозг о широком спектре угроз, начиная от висцерального недомогания и заканчивая болью и зудом, т. е. о наличии сигналов, связанных с потенциальными угрозами, что индуцирует поведение, уменьшающее потенциальную угрозу. Показано, что инактивация нейронов LPBN токсином столбняка ослабляет страх и делает животное бесстрашным (Palmiter R., 2018).

Роль нейронов LPBN в регуляции ноцицептивных потоков. Сообщают (Palmiter R., 2018), что ноцицептивные сенсорные волокна передают сигналы к спинному мозгу, а затем и к CGRP-нейронам LPBN, активация которых снижает аппетит при боли вплоть до полной анорексии, а также, вызывает (с участием миндалины) отрицательные эмоции, в том числе чувство страха, что отражается изменением вокализации. Это чувство страха обучает животное избегать опасные ситуации, вызывающие боль. Активация AgRP/NPY-нейронов LPBN подавляет воспалительную боль, что объясняется торможением CGRP-нейронов центрального ядра миндалины (CeA).

Роль субпарабрахиального ядра, или ядра Келликера-Фьюза в регуляции дыхания. Сообщается (Smotherman M. et al., 2010; Paul E., Chen A., 2017; Palmiter R., 2018; Kaur S., Saper C., 2019), что субпарабрахиальное ядро (ядро Келликера — Фьюза), ранее называемое пневмотаксическим центром, содержит глутаматергические нейроны. Они имеют прямое отношение к регуляции внешнего дыхания, в частности к регуляции смены вдоха на выдох, т. е. к регуляции частоты дыхания, а также к быстрому пробуждению ото сна во время внезапно возникшего ночного апное, т. е. остановки дыхания. В этом ядре содержатся инспираторные и экспираторные нейроны, которые индуцируют сокращение соответственно инспираторных (во время вдоха) и экспираторных (на выдохе) мышц, а также нейроны, которые регулируют смену фаз дыхания.

Функционирование этих дыхательных нейронов происходит при участии нейронов, чувствительных к гиперкапнии (повышение pCO_2), гипоксии (снижение pO_2) и к потоку импульсов от механорецепторов легких. Вся эта информация поступает к нейронам субпарабрахиального ядра от нейронов ядра одиночного пути (NST). Нейроны субпарабрахиального ядра посылают афферентные сигналы к таламусу и к базальным ганглиям и эфферентные сигналы к диафрагме, к мышцам гортани, языка и другим мышцам, участвующим при обычном дыхании, а также при вокале, где регулировка ритма дыхания имеет ключевое значение (Smotherman M. et al., 2010).

Особое значение субпарабрахиальное ядро приобретает во время сна, вызывая быстрое пробуждение ото сна в условиях внезапно возникающего ночного апное, т. е. остановки дыхания. Дело в том, что во время остановки дыхания резко возрастает активность нейронов, воспринимающих гиперкапнию (т. е. повышение pCO_2), что индуцирует пробуждение и восстанавливает дыхание. Этому способствует активация $5HT_{2A}$-рецепторов инспираторных нейронов под влиянием серотонинергических нейронов ядер шва, а также активация орексиновых (OX1 и/или OX2) рецепторов под влиянием орексинергических нейронов латерального гипоталамуса.

Важным также является наличие в субпарабрахиальном ядре нейронов, продуцирующих кокальцигенин, т. е. CGRP-нейронов. Они активируются при выраженной гипоксии, гиперкапнии и тем самым способствуют пробуждению во время ночного апноэ, формируя при этом чувство страха, т. к. посылают сигнал к нейронам миндалины и переднего мозга. Все это предотвращает смерть от асфиксии во время ночного апноэ.

Патология, возникающая при поражении парабрахиального ядра. Повреждение парабрахиального ядра (PBN) вызывает кому, т. к. прекращается поток импульсов, активирующих кору больших полушарий, а также нарушается паттерн дыхания и повышается вероятность ночного апноэ вследствие бронхоспазма (Palmiter R., 2018; Kaur S., Saper C., 2019).

Вентролатеральное мозговое вещество (Ventrolateral medulla, VLM), или вентромедиальный продольный мозг (ventromedullary longitudinal brain, VLB), — это вентральная область продолговатого мозга, расположенная каудальнее комплекса Бетцингера, вблизи от нейронов одиночного тракта (NTS, рис. 7.7). Сообщают (Tagava T. et al., 2000; Novak P., 2007; Northcott C., Haywood J., 2007; Campos R. et al., 2008; Ren K., Dubner R., 2008; Li D., Pan H., 2010; Mueller P., 2010; Blessing W., Benarroch E., 2012; Dampney R. et al., 2012; Feher J., 2012; Cersosimo M., Benarroch E., 2013; Xing T., Fong A., 2014; McAllen R., McKinley M., 2018; Guyenet P. et al., 2018), что нейроны VLM-области играют важную роль в поддержании оптимального для конкретной ситуации артериального давления (АД) за счет воздействия на симпатические и парасимпатические нейроны спинного мозга и ствола мозга, регулирующие деятельность сердечно-сосудистой системы.

Выделение этой структуры в продолговатом мозге произошло в 1980-е гг. (Dampney R., 1981; Ross C. et al., 1984; McAllen R., 1986), но до настоящего времени продолжаются исследования этой области, которая, как становится все ясней, играет важную роль в регуляции деятельности внутренних органов, в которой принимают

участие супраспинальные структуры мозга, включая кору больших полушарий, базальные ганглии, таламус и гипоталамус (Guyenet P. et al., 2018). Вентролатеральное мозговое вещество (VLM) делят на два отдела: ростральный (головной) отдел (rostral ventrolateral medulla, RVLM) и каудальный (хвостовой) отдел (caudal ventrolateral medulla, CVLM).

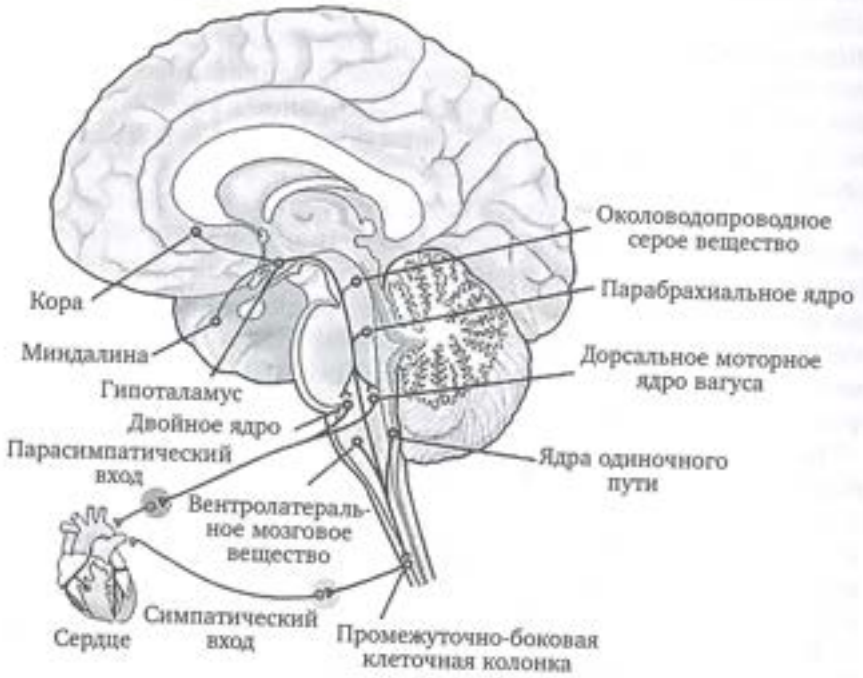


Рис. 7.7. **Локализация ядер ствола мозга**

Нейроны ростального отдела, т. е. RVLM-отдела, представлены адренергическими нейронами группы C1 (предсимпатические C1-нейроны, или бульбоспинальные нейроны). На их долю приходится до 50 % от всех нейронов RVLM-области. Эти нейроны помимо норадреналина, продуцируют и адреналин, что повышает их способность влиять на активность симпатических нейронов спинного мозга. C1-нейроны имеют множество эфферентных связей, через которые они контролируют дыхание, влияют на норадренергические нейроны ЦНС, на нейроны паравентрикулярного ядра, срединной преоптической области гипоталамуса и на орексинергические нейроны латерального гипоталамуса (Guyenet P. et al., 2018). Разрушение нейронов группы C1 уменьшает способность мозговых структур поддерживать артериальное давление (Madden C., Sved A., 2003). Среди нейронов RVLM-области есть адренергические нейроны группы A5, а также нейроны, продуцирующие нейропептид Y, глутаматергические нейроны, ГАМК-ергические нейроны (Ren K., Dubner R., 2008, Blessing W., Benarroch E., 2012; Cersosimo M., Benarroch E., 2013; Xing T., Fong A., 2014) и нейроны, проявляющие свойства хеморецептора, которые участвуют в регуляции частоты и глубины дыхания (Moreira T. et al., 2015). Норадренергические нейроны иногда называют как не C1-нейроны (Mueller P., 2010).

Аксоны всех нейронов RVLM-области и, прежде всего, C1-нейронов доходят (с участием нейронов ретикулярной формации) непосредственно до преганглионарных нейронов спинного мозга. Тем самым они поддерживают тоническую активность симпатических вазомоторных нервов. Поэтому эта область получила название «прессорная область мозга». RVLM-область участвует в реализации барорефлекса, т. е. повышение АД в ответ на его снижение, в реализации сердечно-легочных рефлексов, вестибулярных, физических и ноцицептивных симпато-возбуждающих рефлексов в ответ на гипоксию или гиперкапнию (Li D., Pan H., 2010; Blessing W., Benarroch E., 2012; Cersosimo M., Benarroch E., 2013; Xing T., Fong A., 2014). Ряд нейронов RVLM-области повышают симпатические воздействия в отношении скелетных мышц, почки и гладких мышц сосудов (Cersosimo M., Benarroch E., 2013), в том числе сосудов кожи, индуцируя их сужение при реализации терморегуляции (McAllen R., McKinley M., 2018).

Нейроны RVLM-области находятся под непосредственным влиянием нейронов одиночного пути (NST), парабрахиального ядра (PBN), в том числе латерального парабрахиального ядра (LPBN), нейронов гипоталамуса и нейронов каудального отдела вентролатерального мозгового вещества (CVLM), а косвенно — под влиянием нейронов коры больших полушарий (cortex), миндалины (amigdala) и серого околоводопроводного вещества (periaqueductal gray matter, или periaqueductal gray, PAG, или central gray). В частности, сообщают (Novak P., 2007), что нейроны медиальной префронтальной коры и нейроны поясной извилины коры посылают эфферентные сигналы к нейронам RVLM-области опосредовано, т. е. первоначально сигналы доходят до нейронов парабрахиального ядра (PBN) и нейронов одиночного пути (NTS), которые выполняют функции ретрансляторов. Это расширяет возможность нейронов коры более точно, т. е. с учетом реальной ситуации регулировать активность симпатического отдела ВНС.

Нейроны RVLM-области повышают свою активность под влиянием ряда медиаторов и гормонов, и тем самым повышают активность симпатического отдела ВНС, что повышает артериальное давление (АД). Среди них — холинергические нейроны, эффект которых возрастает под влиянием физостигмина как ингибитора ацетилхолинэстеразы. Повышают активность нейронов RVLM-области орексинергические нейроны латерального гипоталамуса. Серотонинергические нейроны ядер шва при взаимодействии

с $5HT_2$-рецепторами вызывают симпато-возбуждающий эффект, а при взаимодействии с $5HT_{1A}$- и $5HT_3$-рецепторами вызывают симпато-ингибирующий эффект (Xing T., Fong A., 2014). Повышает активность нейронов RVLM-области инъекция в нее глутамата или каиновой кислоты, а их разрушение вызывает падение АД (Li D., Pan H., 2010). Мощную активацию нейронов RVLM-области вызывает ангиотензин II, чему препятствует блокада ангиотензиновых AT1-рецепторов, например, лозапом, лористой и другими лозартанами (Tagava T. et al., 2000; Allen A., 2011; Dampney R. et al., 2012). Индуцируемый гипоксией фактор-1α (HIF-1α) повышает чувствительность нейронов RVLM-области к гипоксии, что повышает активность симпатических воздействий на сердце и коронарные сосуды (Xing T., Fong A., 2014). Регулируют активность адренергических нейронов типа C1, а также, нейронов, влияющих на частоту и глубину дыхания, пуринергические воздействия (Moreira T. et al., 2015).

Активность нейронов RVLM-области ингибируется под влиянием ГАМК-ергических воздействий (на $ГАМК_A$- и на $ГАМК_B$-рецепторы), в том числе под влиянием ГАМК-ергических нейронов CVLM, т. е. каудального отдела вентромедиального мозгового вещества, а введение в RVLM-область баклофена как агониста $ГАМК_B$-рецепторов вызывает существенное падение АД (Li D., Pan H., 2010). Снижает активность нейронов RVLM-области глицин; поэтому при его введении в определенные участки этой области происходит падение АД (Campos R. et al., 2008).

Избыточная активность нейронов RVLM, в том числе индуцированная ангиотензином II, гипоксией, повышенным образованием свободных радикалов, приводит к формированию гипертонической болезни и сердечной недостаточности (Allen A., 2011; Guyenet P. et al., 2018). Гиподинамия способствует формированию гипертонии, т. к. при этом повышается чувствительность нейронов RVLM-области к ряду факторов, повышающих активность предсимпатических нейронов, в том числе к глутаматергическим воздействиям и ангиотензину II (Mueller P., 2010). Не исключается, что при гиподинамии может снизиться тормозное влияние ГАМК-ергических нейронов (Mueller P., 2010).

Нейроны каудального отдела, т. е. CVLM, как установлено (Northcott C., Haywood J., 2007; Campos R. et al., 2008; Feher J., 2012; Mahata S. et al., 2018), вызывают торможение нейронов ростального отдела (за счет ГАМК-ергических нейронов), т. е. препятствуют активации симпатического отдела и тем самым повышают влияние парасимпатического отдела ВНС. Поэтому RVLM-область продолговатого мозга называют первичным регулятором симпатической нервной системы, а CVLM-область называют вторичным регулятором симпатической нервной системы. Кроме того, RVLM-область

нередко именуют как симпатический нервный центр, или как предсимпатический продолговатый мозг.

Нейроны каудального отдела, т. е. CVLM получают информацию от нейронов одиночного тракта (NTS), которые, отражая преимущественно активность блуждающего нерва, повышают активность нейронов CVLM, что снижает активность нейронов ростального отдела, т. е. RVLM (Northcott C., Haywood J., 2007; Feher J., 2012). Недостаточная активность ГАМК-ергических нейронов CVLM-области может быть одной из причин развития гипертонической болезни у человека, т. к. восстановление этой активности под влиянием пептида катестатина (производного от хромогранина А) уменьшает проявление гипертонии у мышей (Mahata S. et al., 2018).

В 1986 г. в опытах на кошках было установлено (Feldberg W., Guertzenstein P.), что стимуляция самого каудального участка CVLM-области вызывает прессорный эффект, подобный тому, который возникает при стимуляции RVLM-области. Этот участок был назван как каудальная прессорная область (CPA). Сообщают (Campos R. et al., 2008), что нейроны CPA-области возбуждаются под влиянием нейронов ядра одиночного тракта (NTS) и передают это возбуждение на нейроны RVLM-области. Это означает, что CPA-область является дублирующей областью, которая препятствует падению АД.

В целом, роль вентролатерального мозгового вещества, в том числе его RVLM- и CVLM-областей в регуляции тонуса вегетативной нервной системы и деятельности висцеральных органов продолжает изучаться, но ясно одно, что она является ключевой, т. к. объединяет в единый комплекс деятельность всех супраспинальных структур мозга в этом процессе.

Ядро ложа терминальной полоски (Bed nucleus of the stria terminalis, BNST). Терминальная полоска (полоса), или терминальная стрия (Stria terminalis) представляет собой полосу, состоящую из нервных волокон, которые проходят вдоль бокового края желудочковой поверхности таламуса. Волокна начинаются от центромедиального отдела миндалины (амигдала, amigdala) и доходят до ядер таламуса, гипоталамуса, ядер прозрачной перегородки (septum pellucidum), в том числе до прилежащего ядра (nucleus accumbens), до нейронов парабрахиального ядра (PBN), ядра одиночного тракта (NTS) и вентромедиального мозгового вещества продолговатого мозга (VLM). В составе терминальной полоски эти волокна возвращаются к миндалине, принося к ней информацию от указанных структур.

В терминальной полоске находится ядро ложа терминальной полоски (Bed nucleus of the stria terminalis, BNST), т. е. скопление нейронов (рис. 7.8). Это ядро начинается в миндалине и распространяется вплоть до прозрачной перегородки и гипоталамуса (Zivanovic-Macuzic I. et al., 2007; Swann J., Barton R., 2009;

Lowery-Gionta E., Kash T., 2014; Greenberg G., Trainor Brian, 2016; Lisboa S., Guimarães F., 2017; Doncheck E., Mantsch J., 2019). Поэтому это ядро иногда называют как расширенная миндалина (Lisboa S., Guimarães F., 2017). Это ядро лежит позади прилежащего ядра. В связи с большой протяженностью ядра, в нем выделяют передние, центральные и задние отделы, при этом для задних отделов характерно наличие половых различий (Greenberg G., Trainor Brian, 2016).

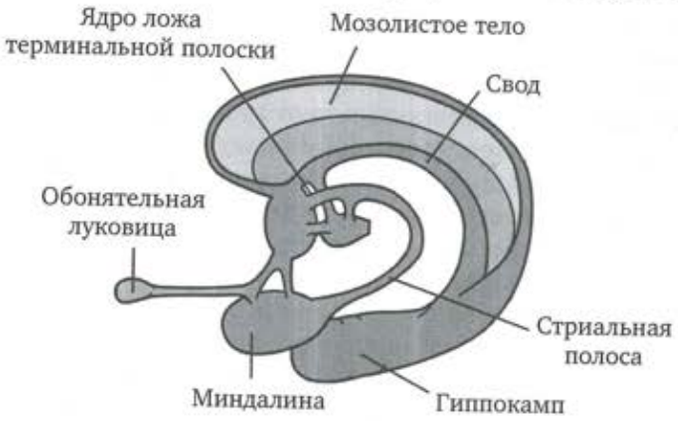


Рис. 7.8. **Расположение ядра ложа терминальной полоски (BNST)**

Так как BNST получает информацию почти от всех регионов, которые он иннервирует, то это дает возможность регионам мозга точно регулировать деятельность висцеральных систем и мозга (Lowery-Gionta E., Kash T., 2014). При этом BNST играет важную роль в координации нейроэндокринных, нейровегетативных и соматомоторных поведенческих реакций (Zivanovic-Macuzic I. et al., 2007). При стрессе BNST действует как ретранслятор в пределах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и тем самым регулирует активность сресс-реализующих систем в ответ на острый стресс (Buller K., 2010; Doncheck E., Mantsch J., 2019; Miles O., Maren S., 2019).

Среди нейронов BNST имеются кортиколиберинпродуцирующие нейроны, активность которых возрастает при активации бета$_2$-адренорецепторов (Doncheck E., Mantsch J., 2019), а также имеются PACAP-нейроны, т. е. нейроны, которые продуцируют пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза (Miles O., Maren S., 2019). Все это указывает на участие BNST в реализации стресса (Doncheck E., Mantsch J., 2019; Miles O., Maren S., 2019). С участием нейронов этого ядра миндалина получает сигналы опасности, на основе чего формируется чувство тревоги, страха или паники (Zivanovic-Macuzic I. et al., 2007; Gungor N., Paré D., 2106; Lisboa S., Guimarães F., 2017).

Нейроны BNST тесно связаны с нейронами прилежащего ядра (N. accumbes) и с нейронами вентральной тегментальной области покрышки (VTA), т. е. с компонентами мезокортиколимбической системы, играющей важную роль в системе вознаграждения (Swann J., Barton R., 2009; Doncheck E., Mantsch J., 2019). Наличие тесной связи нейронов BNST с нейронами VTA способствует формированию материнского и полового поведения (Swann J., Barton R., 2009). BNST содержит окситоцин-чувствительные нейроны, которые имеют важное значение для социального взаимодействия, для выбора сексуального партнера и сексуального поведения, а также для формирования чувства страха и тревоги (Janeček M., Dabrowska J., 2019).

Как отмечено выше, для задних отделов BNST характерен половой диморфизм (van Kuyck K., Nuttin B., 2009; Greenberg G., Trainor B., 2016; Neigh G., Merrill L., 2016; Doncheck E., Mantsch J., 2019) — в среднем BNST в два раза больше у гетеросексуальных мужчин, чем у гетеросексуальных женщин, и он содержит у мужчин вдвое больше нейронов, продуцирующих соматостатин, чем у женщин. Наличием изменений в строении этого ядра объясняют формирование аномального поведения — транссексуализма и гомосексуализма. Помимо генетических и гормональных факторов в формировании полового диморфизма играют роль эпигенетические механизмы (Neigh G., Merrill L., 2016).

Ростральная часть бледного ядра шва (Rostral Raphe Pallidus Nucleus, rRPa). Сообщают (Nakamura K. et al., 2002; Shaun F. et al., 2008; Hale M. et al., 2011; Morrison S., Nakamura K., 2011; Nyhuis T. et al., 2016; Tan C., Knight Z., 2018; Morinaga R. et al., 2019), что среди трех групп ядер дорсального шва (nuclei raphes), расположенных по средней линии дорзальной поверхности продолговатого мозга, варолиевого моста и среднего мозга, в том числе среди ядер продолговатого мозга имеется бледное ядро шва (n. raphes pallidus). В этом ядре выделяют ростральную часть, которая с 2002 года рассматривается (Nakamura K. et al., 2002) как ядро, связывающее командные тепловые и холодовые нейроны медиального преоптического ядра (МПО) с преганглионарными нейронами ВНС. Часть популяции нейронов rRPa представлена серотонинергическими нейронами, а часть — тормозными ГАМК-ергическими нейронами. Их аксоны достигают спинного мозга, где они взаимодействуют с преганглионарными симпатическими нейронам.

При необходимости повысить теплообразование путем увеличения несократительного термогенеза, серотонинергические нейроны, взаимодействуя с 5HT$_{1A}$- и 5HT$_7$-рецепторами, индуцируют липолиз в адипоцитах (BAT), что повышает продукцию тепла. Если же необходимо снизить теплопродукцию, то сигналы от rRPa идут по ГАМК-ергическим нейронам и тормозят липолиз в адипоцитах. Для сохранения температуры ядра тела в условиях охлаждения с участием серотонинергических нейронов rRPa индуцируется

вазоконстрикция сосудов кожи, что также связано с активацией преганглионарных вазомоторных симпатических нейронов, а при перегревании «ядра» возникает потребность в вазодилатации. Это реализуется за счет тормозных ГАМК-ергических нейронов rRPa, которые снижают активность симпатических нейронов спинного мозга.

Особенно важно участие rRPa как интерфейса при формировании лихорадочного состояния, направленного на борьбу с патогенными микроорганизмами. Показано (Nyhuis T. et al., 2016), что при эмоциональном (психологическом) стрессе с участием rRPa возникает выраженная тахикардия и/или гипертермия. Интенсивность этих реакций уменьшается при введении животному мусцимола как агониста $ГАМК_A$-рецепторов. Это означает, что эти реакции на стресс реализовались за счет активации серотонинергических нейронов rRPa. Серотонинергические нейроны rRPa имеют тесную связь с дыхательными нейронами продолговатого мозга, в том числе с нейронами центра Бетцингера (Morinaga R. et al., 2019). Поэтому при стрессе меняется и паттерн дыхания.

7.15. Прилежащее ядро (NAcc) и другие ядра прозрачной перегородки, вентральная область покрышки (VTA), центральное околоводопроводное вещество (PAG) как компоненты системы интерфейса между ядрами гипоталамуса и вегетативной нервной системой

Прозрачная перегородка и септальные ядра. Перегородка (септум, septum), или прозрачная перегородка (septum pellucidum) является структурой головного мозга, расположенной в треугольнике между сводом мозга (fornix) и мозолистым телом (corpus callosum). Перегородка отделяет левый (I) и правый (II) боковые желудочки мозга. Перегородка представляет собой тонкую пластинку, состоящую из двух листков, между которыми находится узкая замкнутая полость прозрачной перегородки (cavum septi pellucidi). Пластинки прозрачной перегородки содержат ядра, т. е. скопления серого вещества. Они были открыты и получили современное название еще в 1936 г. (Young M.). Эти ядра соединяют лимбическую систему (в частности, миндалину), с гиппокампом и таламусом. Прозрачную перегородку и ее ядра относят к структурам обонятельного мозга, называя этот регион мозга как медиальная обонятельная область, но с анатомической и функциональной точки зрения ее рассматривают как важный компонент лимбической системы.

Разновидности септальных ядер. Все септальные ядра состоят из нейронов среднего размера, которые классифицируются

как медиальные, латеральные и задние группы (Заморский И. И. и соавт., 1998; Tsanov M., 2018). Выделяют такие ядра перегородки, как 1) дорсальное перегородочное ядро (dorsal septal nucleus); 2) латеральное ядро перегородки (lateral septal nucleus); 3) медиальное ядро перегородки (medial septal nucleus); 4) септофимбриальное ядро (septofimbrial nucleus); 5) септогиппокампальное (septohippocamal nucleus), или дорсальное, ядро, или примордиум гиппокампа (primordium hippocampi); 6) треугольное ядро перегородки (triangular nucleus of septum); 7) ядра диагонального пучка или диагональной полосы Брока (stria diagonalis Broca); 8) ядра передней спайки (commissura anterior); 9) ядра пограничной полоски (border strip); 10) ядра медуллярной полоски (stria medullaris); 11) ядро терминальной полоски (Nucleus striae terminalis, или ядро ложа терминальной полоски, BNST); 12) прилежащее ядро (nucleus accumbens).

В медиальную группу септальных ядер (медиальный септальный комплекс) включают медиальное ядро и ядра диагонального пучка. К латеральной группе (латеральный септальный комплекс) относят латеральное, септофимбриальное, септогиппокампальное и прилежащее ядра, а также ядра передней спайки и пограничной полоски. Каудальная группа состоит из треугольного ядра и ядер передней комиссуры и медуллярной полоски, а вентральная группа представлена ядром ложа терминальной полоски. Однако не все авторы разделяют представление о таком делении септальных ядер на группы.

По нейронной организации септальные ядра объединяют в три группы:

1) ретикулярные ядра (ядра диагонального пучка, передней спайки и пограничной полоски), построенные из длинноаксонных ретикулярных редковетвистых нейронов;

2) стриарные ядра (медиальное, латеральное, септофимбриальное и септогиппокампальное), состоящие из клеток с большим числом коротких извитых сильноветвящихся дендритов;

3) триангулярное ядро, отличающееся по нейронной организации от других септальных ядер.

Наиболее важными являются латеральное ядро и прилежащее ядро, о роли которых более детально сообщается ниже, а также ядро ложа терминальной полоски, о чем уже сообщалось. Здесь же отметим наиболее общие моменты, касающиеся в целом, септальных ядер.

Нейроны септальных ядер. Сообщают (Müller C., Remy S., 2018), что в септальных ядрах имеются холинергические, глутаматергические и ГАМК-ергические нейроны. С их участием передается информация от этих ядер к нейронам гиппокампа (в частности, к нейронам области A1), поддерживается возбудимость этих нейронов и задается ритм генерации тета-ритма. От гиппокампа также

идут пути к септальным ядрам, в том числе по ГАМК-ергическим нейронам. С позиций электрофизиологии, в септальных ядрах выявляется два вида нейронов: А-нейроны и В-нейроны. Активность А-нейронов проявляется в генерации редких импульсов, не связанных с тета-ритмом, в то время как В-нейроны генерируют регулярные пачки импульсов синхронно с волнами тета-ритма гиппокампа. Эти нейроны локализованы, главным образом, в ядре диагонального пучка (в центре перегородки), а также в медиальном ядре, нейроны которого рассматриваются в качестве пейсмекера тета-ритма гиппокампа.

Связи септальных ядер. Эти ядра имеют многочисленные связи, проводящие импульсы в обоих направлениях. С помощью медиальной обонятельной полосы (stria olfactoria medialis), которая представляет собой набор нервных волокон, идущих от обонятельной луковицы, септальные ядра связаны с обонятельными сенсорными рецепторами, расположенными в обонятельной слизистой оболочке. Ядра перегородки также связаны с миндалиной как структурой лимбической системы, от которой зависят эмоциональное обучение и память. Эта связь осуществляется с участием терминальной полоски (stria terminalis), о которой говорилось выше.

Септальные ядра получают афферентую имульсацию (по восходящим волокнам медиального переднемозгового пучка) от структур ствола, от перивентрикулярной системы и от гиппокампа. Септальные ядра посылают эфферентные сигналы к гипоталамусу (через медиальный конечный мозговой пучок) и к эпиталамусу (через медуллярную полоску таламуса, с переключением в ядре габенулы как в ретрансляторе), к гиппокампу (через бахромку гиппокампа), к стволовым структурам (по нисходящей части медиального переднемозгового пучка). Активность нейронов септальных ядер находится под влиянием адренергических, холинергических и серотонинергических нейронов, аксоны которых проходят через септальную область в составе медиального переднемозгового пучка. Часть этих нейронов находится в составе септальных ядер, например, холинергические нейроны входят в состав медиального ядра и ядра диагонального пути Брока.

Функции септальных ядер. Сообщают (Федотова И. Р., Фролов А. А., 2015; King S. et al., 2017; Tsanov M., 2018), что септальные ядра выполняют такие функции, как:

1) формирование удовольствия от сексуальной активности и других видов деятельности;

2) подавление страха и агрессивности, которые формируются нейронами миндалины;

3) регуляция активности лимбической системы путем формирования тета-ритма, синхронизирующего работу отдельных ее компонентов;

4) прием и хранение новой информации, что важно при обучении;

5) регуляция деятельности внутренних органов, например снижение сосудистого тонуса за счет изменения состояния сосудодвигательных центров продолговатого мозга, спинного мозга и соответствующих центров гипоталамуса;

6) регуляция эндокринной функции, в частности, влияние на секрецию кортикостероидов надпочечниками;

7) интеграция различных физиологических и когнитивных процессов;

8) регуляция пищевого и питьевого поведения.

Эффекты разрушения и стимуляции септальных ядер. Они доказывают представление о септальных ядрах как регуляторах многих видов поведения. Так, разрушение дорсальных областей латеральных септальных ядер индуцирует гиперфагию, а разрушение вентральных областей вызывает анорексию, приводящую к гибели животных. Повреждение септальных ядер вызывает полидипсию, а их стимуляция уменьшает питье воды. Двухстороннее повреждение септальных ядер у самок тормозит половое поведение, инстинкт материнства и гнездования и вызывает склонность к каннибализму; у самцов оно индуцирует женскую форму полового поведения. Стимуляция септальных ядер изменяет гонадотропную функцию гипофиза, а у мужчин индуцирует эротические переживания. Повреждение септальных ядер у крыс и мышей вызывает свирепость, а у кошек — гиперэмоциональность, что получило название «септальный синдром». У больных эпилепсией прямое введение ацетилхолина в септальную перегородку с лечебной целью вызывает переход от подавленного настроения к чувству удовлетворенности и эйфории. Повреждение септальных ядер снижает способность к обучению, к переделке навыка, к угасанию условных рефлексов.

Особенности функционирования латерального септального ядра. Сообщают (Заморский И. И. и соавт., 1998), что латеральное септальное ядро (ЛСЯ) — это самое крупное ядро септального комплекса. Оно занимает около 51 % от общего объема септального комплекса. Это ядро играет стратегически важную роль, т. к. связывает структуры лимбической системы с различными участками ствола мозга. Поэтому это ядро участвует в регуляции разнообразных соматических и висцеральных функций и осуществляет их общую координацию и модуляцию. Это ядро имеет отношение к регуляции половой активности и репродукции за счет контроля продукции половых гормонов, а также (подобно супрахиазматическому ядру гипоталамуса) к регуляции биоритмов.

Особенности функционирования прилежащего ядра (nucleus accumbens, NAcc). Это ядро, наличие которого было установлено в 1980 г. (Newman R., Winans S., 1980; Loresco S., 2015; Castro D.,

Bruchas M., 2019), находится в прозрачной перегородке вблизи от базальных ганглиев и поэтому анатомически относится к вентромедиальному стриатуму, т. е. к системе базальных ганглиев. Ранее это ядро называли как «ядро, прислоненное к прозрачной перегородке», или полулежащее ядро. Его также называют как вентральный стриатум (Morales M., Margolis E., 2017).

Это ядро играет ключевую роль в формировании положительных (удовольствие, смех) и отрицательных (агрессия, страх) эмоций и имеет прямое отношение к формированию наркотической зависимости, т. к. является компонентом системы вознаграждения, или мезолимбической системы (Marty V., Spigelman I., 2012; Spiga S. et al., 2014; Mavridis I., 2015; Scheggi S. et al., 2018; Castro D., Bruchas M., 2019; Mingote S. et al., 2019). Эта функция прилежащего ядра и ряда других септальных ядер была открыта в знаменитых опытах Джеймса Олдса и Питера Милнера (Olds J., Milner P., 1954) с крысами, которые до изнеможения стимулировали свой мозг через электроды, введенные в септальную область. В настоящее время признано, что прилежащее ядро — это самый важный центр удовольствия человеческого мозга и поэтому это ядро является «королем нейронаук», а дофамин, который лежит в основе формирования удовольствия, по праву считается его «короной» из-за фундаментальной роли, которую этот нейротрансмиттер играет в системе вознаграждения мозга (Mavridis I., 2015).

О роли прилежащего ядра в формировании удовольствия детально сообщается в нашем учебнике «Нейрофизиология: основы психофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020). Здесь мы кратко отметим некоторые особенности этого ядра как одного из представителей септальных ядер.

Установлено (Marty V., Spigelman I., 2012; Spiga S. et al., 2014; Mavridis I., 2015; Scheggi S. et al., 2018; Castro D., Bruchas M., 2019; Mingote S. et al., 2019), что прилежащее ядро (NAcc), получая информацию от дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области покрышки среднего мозга (VTA) и от глутаматергических нейронов префронтальной коры, миндалевидного тела и гиппокампа, проводит анализ сенсорной и эмоциональной информации и формирует эмоциональное состояние как ответ на раздражители, а также вносит вклад в реализацию когнитивных процессов, в формирование сна и создания новых двигательных программ. Это ядро состоит из двух зон: оболочки (shell) и сердцевины (core). Зоны отличаются между собой афферентными и эфферентными связями. Сообщают (Spiga S. et al., 2014), что 90—95 % всех нейронов прилежащего ядра составляют дофамин-чувствительные ГАМК-ергические медиальные игольчатые, или «срединно-колючие нейроны» (medium spiny neurons), которые богаты дендритными шипиками. Часть из них содержит дофаминергические

D_1-рецепторы (их активация повышает активность аденилатциклазы), а часть — D_2-рецепторы (их активация ингибирует аденилатциклазу). Эти нейроны ответственны за разные когнитивные функции и за формирование эмоционального состояния, в том числе (при активации D_1-рецепторов) эйфории, получая информацию от дофаминергических нейронов VTA (ventral tegmental area), которые возбуждаются при приеме пищи (особенно, сладкой), при сексуальной активности, при прослушивании музыки, при успешном выполнении интеллектуальной деятельности, либо при приеме наркотиков. При употреблении наркотиков или алкоголя число шипиков на дендритах срединно-колючих нейронов снижается, что уменьшает их способность воспринимать дофаминергические нейроны VTA (Spiga S. et al., 2014).

Сообщают (Scheggi S. et al., 2018; Castro D., Bruchas M., 2019), что помимо срединно-колючих нейронов в прилежащем ядре имеются такие нейроны, как 1) классические ГАМК-ергические вставочные нейроны; 2) холинергические нейроны, в которых высоко экспрессированы дофаминовые D_2-рецепторы (эти нейроны регулируют активность дофаминергических нейронов VTA среднего мозга); 3) нейроны, чувствительные к воздействию гистаминергических нейронов туберомаммиллярного ядра; 4) опиоидергические нейроны, активность которых возрастает при стрессе; 5) нейроны, медиатором которых является транскрипт, регулируемый пептидом, кокаином и амфетамином (CART-нейроны); 6) нейроны, продуцирующие белок DARPP-32 (32-kDa dopamine-regulated and cyclic-AMP-regulated phosphoprotein).

Белок DARPP-32 является протеинфосфатазой 1 (Scheggi S. et al., 2018). Он повышает способность нейронов прилежащего ядра формировать положительные эмоции и память об эйфории; тем самым он индуцирует повторение приема наркотиков, чтобы вновь вызвать эйфорию. В обычном состоянии DARPP-32 находится в цитоплазме и не может войти в ядро клетки, т. к. он фосфорилирован по остатку Ser97. Наркотик (кокаин, морфин) или процесс обучения каким-нибудь действиям с положительным подкреплением — все это может вызвать (за счет активации D_1-рецепторов) дефосфорилирование белка DARPP-32, в результате чего этот белок входит в ядро клетки. В ядре он вызывает ингибирование (путем дефосфорилирования) белка PP1 (multifunctional serine/threonine protein phosphatase-1). Следствием этого ингибирования является фосфорилирование гистона H3, что приводит к активации многих генов, которые необходимы для синтеза белков, участвующих в формировании памяти о положительных эмоциях, что и формирует наркоманию или желание повторять действие с положительным подкреплением. При отсутствии белка DARPP-32 или при нарушении его дефосфорилиро-

вания уменьшается вероятность формирования пристрастия, в том числе к наркотикам (Stipanovic A. et al., 2008; Scheggi S. et al., 2018).

Отметим, что белок DARPP-32 был открыт в 1984 г. (Walaas S., Greengard P.), за что Пол Грингард был удостоен Нобелевской премии в 2000 г. (Scheggi S. et al., 2018). Этой наградой было подтверждено представление о наличии в прилежащем ядре DARPP-32-нейронов и их ключевой роли в формировании пристрастия.

Помимо указанных выше нейронов, в прилежащем ядре обнаружено наличие многих нейропептидов, которые поступают сюда из других структур мозга, либо продуцируются нейронами этого ядра (Castro D., Bruchas M., 2019). Среди них — орексин/гипокретин, меланин-концентрирующий гормон (МКГ), агути-родственный пептид (AgRP), вещество P, соматостатин (SOM), альфа-меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ). Но их роль в деятельности прилежащего ядра остается пока неясной. Наиболее вероятно, что они определяют отношение к ситуации и выбор действия, например принимать предлагаемую пищу или отвергнуть ее.

Эффекты стимуляции прилежащего ядра. Стимуляция прилежащего ядра, как показали еще опыты Д. Олдса и П. Милнера на крысах, вызывает положительные эмоции, а у человека — ощущение счастья (гедония), которое сравнимо с тем, что испытывают люди после употребления наркотиков, например, героина (van Kuyck K., 2007). Показано, что прослушивание музыки является одним из способов стимуляции прилежащего ядра. Поэтому прослушивание музыки рассматривается как одно из самых полезных и приятных занятий для человека (Mavridis I., 2015).

В заключение этого раздела кратко рассмотрим особенности вентральной тегментальной области покрышки среднего мозга (VTA) как одного из ключевых компонентов системы вознаграждения, связанных с прилежащим ядром.

Вентральная область покрышки (ventral tegmental area, VTA), или вентральная область покрышки Цаи (Tsai), или вентральный тегментум (tegmentum — покрытие, лат.). Общеизвестно (Trutti A. et al., 2019), что VTA — это часть среднего мозга, расположенная между ножками мозга (pedunculi cerebri) вблизи от черной субстанции и вентрально по отношению к красным ядрам и недалеко от заднего продырявленного вещества (substuntia perforata posterior). Эта область представляет собой вариант ретикулярной формации ствола мозга. В основном она представлена дофаминергическими нейронами, аксоны которых дают начало мезокортикальному пути и мезолимбическому пути, имеющими отношение к системе вознаграждения. Так как дофаминергические нейроны (ДА-нейроны) есть и в других структурах вентромедиального отдела покрышки, например в черной субстанции, то для избежания терминологической путаницы предложено (Dahlstrom A., Fuxe K.,

1964) все ДА-нейроны среднего мозга разделить на три группы: A8, A9, A10, из которых нейроны группы A10 преимущественно расположены в VTA, поэтому эту область нередко обозначают как VTA A10. Попутно отметим, что нейроны группы A9 находятся в черной субстанции, а нейроны группы A8 — в ретикулярной формации среднего мозга.

Первоначально, вентральную область покрышки обозначали как «ядро», но со временем термин «зона» или «область» стала более подходящим термином, т. к. VTA не имеет четких границ. Отмечают (Trutti A. et al., 2019), что в литературе нет единого мнения об анатомической номенклатуре для описания VTA и до настоящего времени имеются сложности для прижизненной идентификации VTA методом магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Регионы (ядра) VTA. В 1987 г. было предложено (Oades R.) выделить 4 ядра в этом регионе: ядро paranigralis (Npn), ядро parabrachialis pigmentosus (Npbp), ядро interfascicularis (Nif) и ядро linearis (Nln), caudalis и rostralis. Сообщают (Barrot M. et al., 2012; Bourdy R., et al., 2012; Trutti A. et al., 2019), что в настоящее время, в VTA выделяют четыре аналогичные зоны (ядра), в том числе такие, как 1) паранигральное ядро (PN), или паранигральный отдел; 2) парабрахиальная пигментированная область (PBP), или парабрахиальный отдел, который обеспечивает дофаминергическую иннервацию стриатума, неокортекса, гипоталамуса; 3) область parafasciculus retroflexus (PFR); 4) ростромедиальное тегментальное ядро (RMTg), или хвостовая (tail) часть вентральной тегментальной области (tVTA/RMTg).

Области PN и PBP богаты ДА-нейронами, в то время как в двух других областях (PFR и RMTg) их мало. В регионе RMTg много ГАМК-ергических нейронов, которые, ингибируют активность ДА-нейронов. Они являются мишенью морфина и каннабиноидов и участниками механизма формирования отвращения (Barrot M. et al., 2012; Bourdy R., et al., 2012). Отдельные авторы выделяют еще три ядра: 5) ядро средней линии, или межпучковое ядро; 6) ростральное линейное ядро; 7) центральное линейное ядро.

Нейроны VTA. Сообщают (Barrot M. et al., 2012; Bourdy R. et al., 2012; Mingote S. et al., 2015; Morales M., Margolis E., 2017; Tyree S., de Lecea L., 2017; Gantz S. et al., 2018; Thomas T. et al., 2018; Zhang C. et al., 2018; Tang W. et al., 2020), что основу VTA составляют дофаминергические нейроны (ДА-нейроны). На их долю приходится 50—60 %, а по некоторым данным, 90 % от всех нейронов VTA (Tang W. et al., 2020). В этой области также имеются ГАМК-ергические нейроны, глутаматергические и холинергические нейроны.

ДА-нейроны VTA играют основную роль в реализации вознаграждения, т. е. в формировании положительных эмоций и эйфории. Они находятся преимущественно в паранигральном (PN)

и в парабрахиальном (PBP) отделах VTA. Их аксоны идут к прилежащему ядру (вентромедиальному стриатуму) и к префронтальной коре, образуя так называемые соответственно мезолимбическую и мезокортикальную системы, которые являются компонентами системы вознаграждения. Часть аксонов ДА-нейронов идут в миндалину (амигдалу) и способствуют формированию страха и памяти о страхе. Это означает, что ДА-нейроны важны для контроля мотивированного поведения. Способность ДА-нейронов, в одних случаях вызывать вознаграждение (эйфорию), а в других случаях — индуцировать отвращение и страх, объясняется анатомическими и функциональными подмножествами ДА-нейронов VTA, которые имеют разные проекции. Например, ДА-нейроны, проецируемые на оболочку прилежащего ядра (NAc), индуцируют вознаграждение, в то время как дофаминергические нейроны, проецирующиеся на префронтальную кору (PFC), индуцируют отвращение (Morales M., Margolis E., 2017; Thomas T. et al., 2018).

Считается, что аксоны ДА-нейронов через миндалину поступают в гиппокамп к нейронам CA1-кластера и стимулирует D_2-рецепторы. Это вместе с воздействием серотонина обеспечивает седативное удовлетворение и развитие ощущения «неги».

Активность **ДА-нейронов** VTA тормозится под влиянием аксонов ГАМК-ергических нейронов, находящихся в составе VTA, и/или в составе прилежащего ядра и других структур. В то же время ДА-нейроны VTA активируются (увеличивают генерацию потенциалов действия) при торможении ГАМК-ергических нейронов, которое вызывают наркотики, в том числе опиоиды (Morales M., Margolis E., 2017). ДА-нейроны также повышают свою активность (с участием AMPA- и NMDA-рецепторов) под влиянием аксонов глутаматергических нейронов тех структур, которые связаны с VTA, и глутаматергических нейронов, локализованных в VTA (Morales M., Margolis E., 2017). ДА-аксоны VTA повышают свою активность под влиянием болевых сигналов, что способствует формированию страха и памяти о страхе.

Активность ДА-нейронов VTA модулируется нейронами латерального гипоталамуса, в том числе продуцирующих орексин, меланин-концентрирующий гормон (MCH), кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) и нейротензин (NT). Это реализуется за счет того, что на ДА-нейронах VTA экспрессированы соответствующие рецепторы (Tyree S., de Lecea L., 2017). Активность ДА-нейронов VTA также модулируется сертонинергическими нейронами шва и адренергическими нейронами голубого пятна, которые оказывают свои эффекты опосредовано — за счет изменения продукции опиоидов, которые меняют состояние ГАМК-ергических нейронов VTA. В частности, участие в этих процессах норадренергических нейронов голубого пятна обеспечивает формирование чувства удовлетворения, развития эйфории и «куража».

ГАМК-ергические нейроны VTA содержатся преимущественно в хвостовой части вентральной тегментальной области (tVTA/RMTg), а также в стриатуме. На их долю приходится 30 % от всех нейронов VTA (Morales M., Margolis E., 2017). Они тормозят активность ДА-нейронов и тем самым уменьшают проявление положительных эмоций. Их аксоны доходят до префронтальной коры, прилежащего ядра и голубого пятна, содержащих норадренергические нейроны. У грызунов ГАМК-ергические нейроны играют критическую роль в поведении, которое индуцируется чувством отвращения или чувством опасности, особенно в торможении поведения (замирание, избегание), т. к. ГАМК-ергические нейроны являются основными тормозными нейронами для ДА-нейронов (Barrot M. et al., 2012; Bourdy R. et al., 2012).

ГАМК-ергические нейроны VTA причастны к эффектам наркотиков, в том числе опиатов, которые, блокируя способность ГАМК-ергических нейронов тормозить активность ДА-нейронов, тем самым повышают выделение дофамина в прилежащем ядре и повышают эйфорию (Morales M., Margolis E., 2017). А формирование зависимости от опиатов объясняется тем, что опиаты усиливают активность ГАМК-ергических нейронов хвостовой области VTA, т. е. tVTA/RMTg, что снижает выделение дофамина в прилежащем ядре (Morales M., Margolis E., 2017).

Глутаматергические нейроны VTA. ДА-нейроны VTA экспрессируют везикулярный транспортер глутамата 2 и тем самым взаимодействуют с глутаматергическими нейронами прилежащего ядра (Mingote S. et al., 2015). Среди нейронов VTA имеются и классические глутаматергические нейроны, которые за счет AMPA- и NMDA-рецепторов возбуждают ДА-нейроны и тем самым повышают выделение дофамина в прилежащем ядре. В целом на долю глутаматергических нейронов приходится 5 % от всех нейронов VTA, которые причастны к формированию эйфории, в том числе под влиянием наркотиков (Morales M., Margolis E., 2017). Часть глутаматергических аксонов приходит к VTA от нейронов других регионов мозга, в том числе от нейронов латерального гипоталамуса и ядра ложа stria terminalis (BNST); они тоже возбуждают ДА-нейроны.

Холинергические нейроны VTA локализованы в латеродорсальном тегментальном ядре и других ядрах VTA и предназначены для модуляции функций VTA, в том числе для модуляции чувства наслаждения и чувства отвращения (Zhang C. et al., 2018).

Афферентные связи VTA. Сообщают (Barrot M. et al., 2012; Tyree S., de Lecea L., 2017; Godfrey N., Borgland S., 2019; Tang W. et al., 2020), что нейроны VTA получают афферентную информацию от многих структур мозга, среди них — префронтальная кора,

базальные ганглии, прилежащее ядро, педункулопонтийное ядро покрышки (PPTg), латеродорсальное тегментальное ядро, ядра покрышки, субталамическое ядро, латеральный гипоталамус, преоптический гипоталамус, ядро ложа терминальной полоски (BSTN), латеральное ядро габенулы (уздечки), ядра шва, голубое пятно, другие ядра среднего мозга и моста, в том числе парабрахиальное ядро, промежуточные и зубчатые ядра мозжечка, нейроны ретикулярной формации ствола мозга.

Главным гипоталамическим источником афферентов к VTA является латеральный гипоталамус, аксоны которого идут в составе медиального пучка переднего мозга. Часть афферентов являются тормозными ГАМК-ергическими входами, а часть — возбуждающими глутаматергическими входами, т. е. повышающими активность ДА-нейронов.

Эфферентные связи VTA. Они также многочисленные, как и афферентные связи. Действительно, нейроны VTA посылают сигналы ко многим структурам мозга. В том числе — по мезокортикальному пути, т. е. к префронтальной коре; по мезолимбическому пути — к прилежащему ядру и обонятельному бугорку, который подобно прилежащему ядру, является компонентом вентрального стриатума. Сигналы также идут к таким структурам как миндалина (амигдала), энторинальная кора, гиппокамп, обонятельная луковица, септальные ядра, латеральное ядро уздечки, ядра дорсального шва, промежуточное и зубчатое ядра мозжечка, клетки Пуркинье и гранулярный слой, голубое пятно. В частности, система вознаграждения представлена эфферентным путем, идущим от VTA к прилежащему ядру и к обонятельному бугорку. Для формирования чувства наслаждения (вознаграждение) сигнал идет от латерального VTA к сердцевине прилежащего ядра (NACc) и к его оболочке, а для формирования чувства угрозы или отвращения сигнал идет от медиального VTA.

Функции вентральной тегментальной области (VTA). Сообщают (Lammel S., et al., 2014; Morales M., Margolis E., 2017; Tyree S., de Lecea L., 2017; You C., et al., 2018; Tang W. et al., 2020), что эта область участвует:

1) в работе системы вознаграждения, т. е. формирование положительных эмоций от удовлетворения потребности в пище, воде, сексе, любви, успешного выполнения целеустремленного поведения, в том числе интеллектуальной деятельности, успеха воспитания детей;

2) в формировании чувства отвращения, чувства страха и тревожности и формировании поведения, избегающего проявления этих отрицательных эмоций;

3) в реализации таких когнитивных процессов, как память, мышление, познавательная деятельность, обучение;

4) в формировании поведения, связанного с вознаграждением;

5) в формировании мотиваций.

Отметим, что при формировании механизма вознаграждения важную роль играет уровень выделения дофамина ДА-нейронами в прилежащем ядре, миндалине и в префронтальной коре, что порождает соответствующий уровень удовлетворения. Каждый человек оценивает его по индивидуальной шкале «удовлетворенности».

На каждом уровне переживаний, соотнесенным с этой «шкалой», существует целый набор разных по предпочтению видов поведения или мысленных образов, отличающихся тем, на каком уровне «шкалы удовлетворенности» окажется человек, выбирая определенный тип поведения или создавая мысленные образы. Чем больше разница в сторону приятных переживаний, тем этот вид поведения становится предпочтительнее в нашем сознании и, наоборот, чем сильнее снижается чувство удовлетворения, тем большую степень неприятия или отвращения присваивает сознание этому типу поведения или мысленным образам.

Для разных «этажей удовлетворенности» один и тот же вид поведения может иметь разную степень предпочтительности. Но среди видов поведения в сознании запечатлеваются как абсолютно предпочтительные те виды, которые способны из состояния дисфории мгновенно переводить на уровень высокого душевного комфорта. В «систему удовлетворения» т. е. в «систему подкрепления» (reward system) входят базальный передний мозг (часть лимбической системы), в котором заканчивается срединный переднемозговой пучок (Medial Forebrain Bundle) и стимуляция которого приводит к выделению эндорфинов. В эту систему также входят голубое пятно, черная субстанция (как ГАМК-ергический центр), ядро шва (серотониновый центр) и VTA (дофаминовый центр).

Повышение положительных эмоций возможно двумя способами. Первый путь состоит в повышение уровня серотонина → торможение ГАМК-ергических нейронов → повышение высвобождения дофамина → повышение удовлетворения. Так формируется «удовольствие покоя»: отдых, еда, прием наркотиков, расслабление. Второй путь повышения эмоций связан с активацией норадренергических нейронов, что увеличивает продукцию глутамина, а тем самым повышает продукцию дофамина. Это «удовольствие активности», в том числе физическая активность, секс, и воздействие психостимуляторов (амфетаминов). Здесь рождается удовольствие, связанное с опасностью и риском, «на лезвии бритвы» (азартные игры, экстрим). Также может происходить рост положительных эмоций через физический стресс, связанный с болью (т. к. боль для некоторых людей может быть приятна, например при сексе с элементами садо-мазохизма).

Патология. В основном, она касается участия VTA в формировании наркотической зависимости, о чем подробно сообщается в нашем учебнике «Нейрофизиология: основы психофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020). Здесь лишь укажем, что, согласно данным литературы (Lammel S., et al., 2014; Langlois L., Nugent F., 2017; Morales M., Margolis E., 2017; You C., et al., 2018), все виды наркотиков (кокаин, алкоголь, опиаты, никотин, каннабиноиды, амфетамин и их аналоги) — первоначально за счет повышения выделения дофамина — вызывают сильно выраженные положительные эмоции (эйфорию), а при последующем приеме они быстро формируют зависимость, т. е. непреодолимую потребность в повторном приеме наркотиков, причем во все возрастающих дозах. Это связано с тем, что при повторных приемах наркотика утрачивается способность забывать то эмоциональное состояние, которые вызывает прием наркотика, что и заставляет повторять их прием. В основе этого лежат эпигенетические закономерности формирования долгосрочной памяти.

Кроме того, наркотики уменьшают волевые механизмы и повышают вероятность принятия ошибочных решений, а дефицит функции вознаграждения инициирует дистресс и депрессию, в связи с чем наркотики становятся необходимыми для восстановления нормального гомеостатического состояния.

Центральное околоводопроводное вещество (ЦОВ), или периакведуктальное серое вещество (Periaqueductal Gray Matter, PAG), или центральное серое вещество (Central gray matter). ЦОВ расположено вокруг водопровода (Сильвиев водопровод, aquaeductus cerebri Sylvii, или aquaeductus mesencephali), который представляет собой узкий канал, длиною 15 мм, соединяющий III желудочек мозга с IV желудочком. Согласно данным литературы (Holstege G., 2014; Menant O. et al., 2016; Brandão M. et al., 2019; Faull O. et al., 2019; George D. et al., 2019; Lee D. et al., 2019; Ong W. et al., 2019; Silva C., McNaughton N., 2019; Zare A. et al., 2019; Mokhtar M., Singh P., 2020), ЦОВ представляет собой скопление нейронов, играющих важную роль в регуляции проведения болевых ощущений как компонент антиноцицептивной системы, в формировании эмоций, репродуктивного и защитного поведения, в регуляции дыхания и состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС).

Анатомически ЦОВ относят к покрышке среднего мозга (tegmentum). В ЦОВ расположена ретикулярная формация, в том числе ядро Кахаля, а также ядро блокового нерва (IV пара черепно-мозговых нервов) и парное ядро глазодвигательного нерва (III пара) совместно с добавочным ядром глазодвигательного нерва (n. oculomotorius accessorius) или ядром Якубовича — Вестваля — Эдингера. Основная часть нейронов ЦОВ посылает свои аксоны

к серотонинергическим нейронам ядер шва и к адренергическим нейронам голубого пятна. Часть нейронов ЦОВ посылает сигналы к соматосенсорным и висцеросенсорным ядрам таламуса, а часть (в том числе аксоны энкефалинергических нейронов) — к нейронам спинного мозга.

Восходящие нервные волокна, в частности спинно-таламического пути, несущие информацию от ноцицепторов и терморецепторов, делают промежуточную «остановку» в ЦОВ, где переключаются на нейроны, аксоны которых достигают таламуса. Эта часть спинно-таламического пути называется спиномезэнцефалическим путем. В свою очередь воспринимающие болевую и температурную афферентацию ядра таламуса направляют свои нисходящие волокна обратной связи к спинному мозгу также через ЦОВ.

ЦОВ как одно из основных компонентов антиноцицептивной (противоболевой) системы. Общепризнано, что ЦОВ является одним из основных центров нисходящей регуляции болевой чувствительности (Lee D. et al., 2019; Ong W. et al., 2019; Mokhtar M., Singh P., 2020), т. к. содержит энкефалинергические нейроны. Эти нейроны опосредованно (с участием нейронов шва и голубого пятна) блокируют проведение ноцицептивной импульсации в желатинозной субстанции спинного мозга.

В соответствии с теорией ворот Мелзака («теорией воротного контроля боли»), антиноцицептивный механизм ЦОВ состоит в том, что при активации ЦОВ (под влиянием ноцицептивной импульсации от болевых рецепторов) возбуждаются энкефалинергические нейроны ЦОВ. Они возбуждают серотонинергические нейроны ядер шва и адренергические нейроны голубого пятна, которые в свою очередь посылают свои аксоны к нейронам желатинозного вещества задних рогов спинного мозга. Здесь они повышают активность тормозных вставочных нейронов. Их функцию выполняют энкефалин-, динорфин- и ГАМК-ергические нейроны, медиаторы которых, взаимодействуя соответственно с опиоидными рецепторами (мю, каппа и/или дельта) или $ГАМК_{В}$-рецепторами, блокируют выделение субстанции Р и тем самым блокируют проведение ноцицептивных импульсов, идущих по спинно-таламическому пути.

Это представление подтверждается тем, что электрическая стимуляция ЦОВ у человека немедленно вызывает сильный обезболивающий (анальгезирующий) эффект. Поэтому глубокая стимуляция мозга (ГСМ) через вживленные имплантированные электроды в настоящее время используется при лечении пациентов с различными хроническими болевыми синдромами (Lee D. et al., 2019).

Активация ЦОВ может возникать и за счет нейронов префронтальной коры, возбуждение которых происходит под влиянием зрительных, слуховых, обонятельных и других сенсорных сигналов, ассоциированных с болью (например, при рассмотрении фотографий

или кадров фильмов). Это индуцирует анальгезию, т. е. досрочное обезболивание. Повышение активности серотонинергических нейронов шва, или адренергических нейронов голубого пятна, например под влиянием антидепрессантов, либо введение опиатов или баклофена как агониста $ГАМК_В$-рецепторов также сопровождается анальгезирующим эффектом. Все это подтверждает представление о существовании антиноцицептивной системы и ключевой роли ЦОВ в ее реализации.

ЦОВ играет важную роль в организации различных видов защитного поведения. Как известно (Faull O. et al., 2019; George D. et al., 2019; Mokhtar M., Singh P., 2020), у животных при опасности реализуются такие виды защитного поведения, как 1) убегание («бей и беги») и 2) защитная агрессия (оскаливание зубов, выпускание когтей, взъерошивание шерсти). Эти реакции сопровождаются необходимыми вегетативными реакциями, которые развиваются досрочно, готовя организм к реализации соответствующей тактики защиты, и одновременно формируя сильную анальгезию. Все это наблюдается в эксперименте при стимуляции дорсального и/или латерального участков ЦОВ. Повреждение этой области уменьшает агрессивность животных и их склонность убегать или прятаться.

Третий тип защитной реакции — это замирание, т. е. притворство мертвым (т. к. у животных, как правило, не принято поедать падаль). Для этой реакции характерен паралич взора при открытых глазах, закрывание глазных век, расширение зрачков, замирание в неподвижности с глубоким расслаблением мышц и принятием восковой гибкости (имитация трупного окоченения), замедление метаболизма, снижение температуры тела, урежение дыхания и уменьшение его глубины с развитием брадипноэ, замедление сердечных сокращений до степени небольшой брадикардии, снижение артериального давления с развитием некоторой гипотензии. Одновременно развивается очень выраженная анальгезия. Все это наблюдается в эксперименте при стимуляции каудального вентролатерального участка ЦОВ, а угнетение активности этого участка приводит к повышению у экспериментальных животных интереса к окружающему миру и исследовательской локомоторной активности.

Участие ЦОВ в регуляции копулятивного поведения у самок. Показано, что ЦОВ, получая сигналы от вентромедиального ядра гипоталамуса, регулирует копулятивное поведение самок, в том числе обеспечивает принятие самкой позы покорности и подчинения, уменьшает ее агрессивность, индуцирует развитие лордоза перед половым сношением и повышает для обоих партнеров степень анальгезии во время копуляции (Menant O. et al., 2016).

Участие ЦОВ в формировании родительского (главным образом, материнского), семейного и дружественного поведения.

Это обусловлено наличием тесных связей ЦОВ с орбитофронтальной корой, высокой экспрессией в ЦОВ рецепторов пролактина, окситоцина и вазопрессина и наличием в ЦОВ нейронов, продуцирующих эти нейропептиды, которые, как известно (тема 20), имеют прямое отношение к формированию указанных видов поведения и к снижению уровня агрессивности по отношению к представителям своего вида (Menant O. et al., 2016). Роль ЦОВ состоит в том, что оно активирует орбитофронтальную кору приятными зрительными, тактильными и обонятельными стимулами, что подкрепляется сигналами от окситоцин- и вазопрессинергических нейронов.

Участие ЦОВ в регуляции движения глазных яблок, освещенности сетчатки и остроты зрения. Это обусловлено наличием в ЦОВ ядер глазодвигательного (III) и блокового (IV) пар черепномозговых нервов и парасимпатического добавочного ядра III пары (ядра Якубовича — Вествaля — Эдингера).

Участие ЦОВ в координации состояния ВНС при различных видах поведения. ЦОВ рассматривают в качестве одного из важнейших супраспинальных вегетативных центров (Holstege G., 2014; Brandão M. et al., 2019; Faull O. et al., 2019; George D. et al., 2019; Silva C., McNaughton N., 2019; Zare A. et al., 2019; Mokhtar M., Singh P., 2020). В частности, с участием ГАМК-ергических нейронов ЦОВ участвует в регуляции накопления мочи в мочевом пузыре и в контроле мочеиспускания. Это обусловлено тем, что ЦОВ связывает между собой высшие центры (кору) со спинальными центрами, участвующими в этих процессах. ЦОВ участвует в регуляции внешнего дыхания. В частности, благодаря ЦОВ, дыхание координируется с такими видами поведения, как вокализация, кашель, чихание, рвота, роды, эякуляция, мочеиспускание, дефекация.

ЦОВ участвует в регуляции деятельности пищеварительного тракта. Имея прямые и обратные связи с миндалиной, ЦОВ также участвует в формировании мотивированного поведения, в том числе пищевого поведения, повышая аппетит или снижая его в отношении аверсивной пищи, а также в формировании эмоционального состояния. Эти данные литературы указывают на важную роль околоводопроводного серого вещества (ЦОВ), поэтому ценна прижизненная диагностика его состояния, для которой, вероятно, оптимальным является магнитно-резонансная томография (Menant O. et al., 2016).

В целом представленный в этом фрагменте материал демонстрирует участие стволовых структур в связи между вегетативной нервной системой (ВНС) и ее высшими центрами, т. е. в качестве интерфейса. Очевидно, что информация о ряде других структур осталась за рамками этого фрагмента, в том числе по причине недостаточности сведений о них. В завершении этой главы рассмотрим

сведения о циркумвентрикулярных органах, которые можно также рассматривать как важный компонент интерфейса.

7.16. Область пострема (AP), субфорникальный орган (SFO), сосудистый орган терминальной пластинки (OVLT), субкомиссуральный орган (SCO) и срединное возвышение (ME) как сенсорные и секреторные циркумвентрикулярные органы мозга (CVOs)

Общее представление о циркумвентрикулярных органах (ЦВО, circumventricular organs, CVOs). Сообщают (Пикалюк В. С. и соавт., 2013; Kaur C., Ling E., 2017; Kiecker C., 2018; McKinley M. et al., 2019), что циркумвентрикулярные органы (циркумвентрикулярная система) — это вариант гистогематических барьеров (ГГБ), характерных в том числе для головного мозга. В большинстве регионов мозга имеется гематоэнцефалический барьер, который избирательно попускает ряд веществ из крови в мозг (тема 9). Однако еще в 1912 г. было обнаружено (Шульманн), что в ряде мозговых образований ГЭБ отсутствует, т. к. классический краситель трипановый синий, введенный мышам внутривенно, не проникал в мозг, за исключением нейрогипофиза и ряда других структур, расположенных по периферии III и IV желудочков (ventriculi) мозга. Эти структуры и получили название «циркумвентрикулярные органы» (ЦВО), т. е. органы, окружающие желудочки мозга.

В этих органах, в отличие от других отделов головного мозга, находятся капилляры фенестрированного типа, что позволяет рассматривать ЦВО как «ворота» в мозг (Ferguson A., Bains J., 1996). Поэтому в циркумвентрикулярных органах переносимые кровью вещества относительно свободно покидают просвет капилляров и доходят до наружной границы желудочков мозга, заполненных ликвором, где их задерживают клетки эпендимы, выстилающие полость желудочков. Эти клетки образуют так называемый гематоликворный барьер (ГЛБ; детали — в теме 9). Некоторые вещества, оказавшиеся в циркумвентрикулярных органах, проникают в мозг через нервные окончания и далее внутриаксональным транспортом проходят в ликвор (Mullier A. et al., 2010). С другой стороны, отсутствие типичного ГЭБ позволяет пептидам и гормонам мозга, попадающим в ЦВО, поступать в общий кровоток. Поэтому предложено выделять два вида ЦВО: сенсорные ЦВО и секреторные ЦВО (Ferguson A., Bains J., 1996; Blaylock R., 2000).

Сенсорные ЦВО включают в себя три органа: 1) самое заднее поле, или СЗП; 2) субфорникальный орган, или СФО; 3) сосудистый орган терминальной пластинки, или СОТП (Blaylock R., 2000). Эти

органы способны воспринимать изменения концентрации веществ плазмы крови, а затем передавать эту информацию в другие отделы мозга. Благодаря этому, они обеспечивают прямую связь вегетативной нервной системы (ВНС) с системным кровообращением.

Секреторные ЦВО включают в себя 5 органов: 1) субкомиссуральный орган, или СКО; 2) срединное возвышение, или СВ; 3) заднюю долю гипофиза, или нейрогипофиз; 4) промежуточную и переднюю доли гипофиза; 5) шишковидную железу, или эпифиз (Ferguson A., Bains J., 1996). В них происходит секреция гормонов и гликопротеинов и их переход в общий кровоток. Вопрос о включении в состав ЦВО мозговых сосудистых сплетений (тема 9) остается открытым.

Самое заднее поле (СЗП) или область пострема (area postrema), или центр рвоты (vomiting center). СЗП, или область пострема, находится (рис. 7.9) на поверхности продолговатого мозга в ромбовидной ямке, кзади и латерально от треугольника блуждающего нерва. Это поле располагается на границе продолговатого и спинного мозга (Blaylock R., 2000) и снабжается капиллярами, которые пропускают многие вещества, т. к. имеют фенестры. СЗП является центральной триггерной зоной для рвотного рефлекса, т. к. в ней расположены CGRP-нейроны, т. е. продуцирующие кальцитонин-ген-регулирующий пептид, который для удобства чаще называют кокальцигенином. Будучи активированными отвергаемыми веществами, эти нейроны посылают потенциалы действия через латеральное парабрахиальное ядро (LPBN) к нейронам центрального ядра миндалины и тем самым вызывают чувство тошноты. Одновременно они активируют нейроны вагуса, что индуцирует рвотный рефлекс и меняет деятельность дыхательной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем (Davern P., 2014; Palmiter R., 2018).

В реальных условиях нейроны СЗП получают обширную информацию (через ядро одиночного пути, NTS) от сенсорных нейронов желудка, кишечника, печени, почек, сердца и других внутренних органов. С одной стороны, это позволяет регулировать деятельность этих органов, но, с другой стороны, при избыточности потока этой импульсации может возникать тошнота и рвота.

Поражение нейронов СЗП иногда называют «центральной ваготомией», т. к. в этом случае значительно снижается способность мозга контролировать физиологическое состояние организма через блуждающий нерв (Veljković S. et al., 1989), а также уменьшается способность оценивать токсичность вводимых веществ, например, больших доз хлористого лития (Uenoyama Y. et al., 2011). Нейроны СЗП находятся под влиянием серотонинергических ядер шва, которые повышают их активность за счет активации серотониновых $5HT_3$-рецепторов, поэтому блокатор этих рецепторов препарат ондансетрон ингибирует тошноту и рвоту.

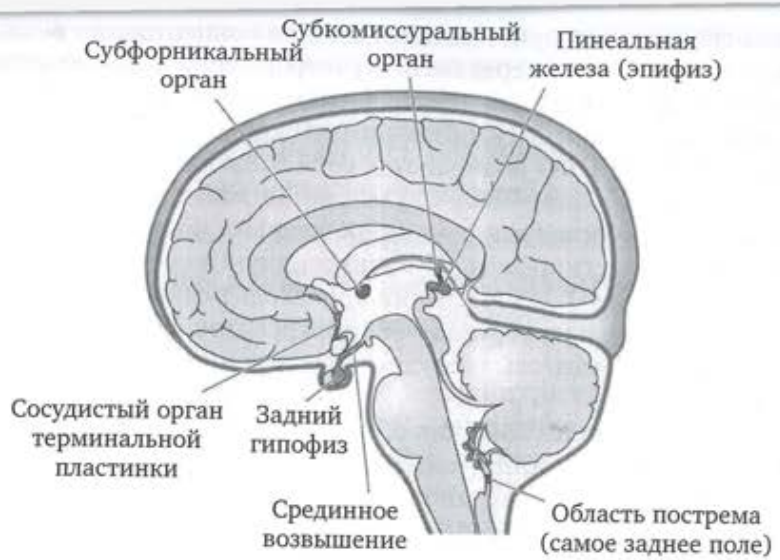


Рис. 7.9. **Расположение компонентов циркумвентрикулярной системы мозга**

Нейроны СЗП содержат рецепторы пролактина, регулирующего лактацию (Lee K. et al., 2012), а также рецепторы ангиотензина II, благодаря чему этот гормон вызывает дозозависимое увеличение артериального давления, не изменяя частоту сердечных сокращений (Uenoyama Y. et al., 2011). Нейроны СЗП содержат дофаминовые рецепторы, поэтому при лечении болезни Паркинсона препаратами, повышающими уровень дофамина, например L-ДОФА, нередко возникает выраженная тошнота (Cottrell G., Ferguson A., 2004).

Итак, область пострема — это сторожевая зона нашего организма, указывающая на возможную или реальную угрозу организму под влиянием веществ, поступающих из среды, или накапливающихся в организме опасных для жизни метаболитов, в том числе при различных заболеваниях.

Субфорникальный орган (СФО, или subfornical organ, SFO). Как известно (Kawano H., Masuko S., 2010; Saha S., Subhedar N., 2011; Пикалюк В. С. и соавт., 2013; Miyata S., 2015; McKinley M. et al., 2019), СФО находится (рис. 7.9) в терминальной пластинке (lamina terminalis), которая является передней стенкой III желудочка мозга, ниже белой передней спайки (commissura cerebri anterior), соединяющей столбы свода (columnae fornicis). СФО слегка выступает в третий желудочек головного мозга.

В СФО выделяют три зоны: центральную, ростральную и каудальную. Центральная зона состоит из глиальных клеток и тел нейронов, а ростральная и каудальная области — в основном из нервных волокон и большого числа фенестрированных капилляров (Elgot A. et al., 2009), но в функциональном отношении говорят о двух его

областях (Fry M. et al., 2007) — дорсолатеральной (периферической) и вентромедиальной. СФО считается сенсорным органом, потому что он реагирует на широкий спектр гормонов и нейротрансмиттеров. СФО содержит осморецепторы, а также эндотелиновые, ангиотензиновые, вазопрессиновые, лептиновые, холинергические и серотонинергические рецепторы, рецепторы соматостатина и гонадолиберина, что позволяет реализовать основные функции СФО.

В целом СФО участвует в регуляции осмотического давления, сердечно-сосудистой системы, энергетического обмена, в том числе в поддержании необходимого уровня глюкозы, в регуляции репродуктивных процессов. В частности, СФО способен:

1) регулировать выделение вазопрессина (антидиуретического гормона), который задерживает в организме воду за счет изменения работы почки;

2) регулировать образование в почках ренина, а тем самым регулировать уровень ангиотензина II, который повышает артериальное давление;

3) регулировать содержание в крови эндотелина, который повышает продукцию вазопрессина, предсердного натрийуретического пептида, а также ренина, а тем самым — и ангиотензина II, что в итоге повышает уровень АД;

4) оценивать уровень осмотического давления (ОД) крови и содержания в ней основных электролитов, от которых зависит величина ОД.

Реализация этих функций СФО обусловлена наличием в нем нейронов, способных оценивать содержание электролитов, уровень ОД, уровень в крови вазопрессина, ангиотензина II и эндотелина, которые не могут проходить через ГЭБ, но проходят в ликвор через гематоликворный барьер. Эти нейроны передают указанную информацию тем областям гипоталамуса, которые участвуют в регуляции водно-солевого обмена и деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе нейронам латерального гипоталамуса, вазопрессинпродуцирующим нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер, а также нейронам медиальной преоптической области (МПО) гипоталамуса и нейронам продолговатого мозга.

Кроме того, нейроны СФО посылают эфферентные сигналы к другим циркумвентрикулярным органам, в том числе к нейронам области пострема (area postrema) и к нейронам сосудистого органа терминальной пластинки (СОТП, или OVLT). Благодаря наличию в СФО, в СОТП (OVLT) и в области пострема капилляров, хорошо проницаемых для циркулирующих гормонов (в том числе вазопрессина, ангиотензина и эндотелина), эти три структуры выполняют ключевую роль в регуляции водно-солевого обмена и деятельности сердечно-сосудистой системы.

Попутно отметим, что субфорникальный орган (СФО), сосудистый орган терминальной пластинки (СОТП, или OVLT) и медианная преоптическая область составляют так называемую «AV3V»-систему, которая важна для регуляции баланса жидкости и электролитов (по другим данным, в эту систему входят структуры передне-центральной области третьего желудочка, или VOLT, в том числе срединное возвышение, субфорникальный орган, область пострема и медиальная преоптическая область). Эта система контролирует формирование чувства жажды, уровень экскреции ионов натрия, регуляцию объема циркулирующей крови, уровень АД и секрецию вазопрессина.

Согласно данным литературы (Gizowski C., Bourque C., 2018), формирование чувства жажды происходит с участием нейронов передней поясной извилины (ACC) и островковой коры (IC), которые получают информацию от срединных ядер таламуса, основу которой составляют сигналы, получаемые от нейронов циркумвентрикулярных органов (субфорникального ядра, сосудистого органа терминальной пластинки, области пострема) и от нейронов гипоталамуса. При этом формирование чувства жажды рассматривается как адаптивный упреждающий ответ, который предшествует сдвигу показателей (Gizowski C., Bourque C., 2018).

Важно отметить, что функция СФО как сенсорного органа находится под влиянием серотонина, ацетилхолина и лептина. Способность продуцировать соматостатин и гонадолиберин дают возможность нейронам СФО участвовать в регуляции репродуктивной функции.

Сосудистый орган терминальной пластинки (СОТП, organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT) или супраоптический гребень (supraoptic crest). Сообщают (Ferguson A., Bains J., 1996; Blaylock R., 2000; McKinley M. et al., 2001; Fry M., Ferguson A., 2007; Пикалюк В. С. и соавт., 2013; Miyata S., 2015; Gizowski C., Bourque C., 2018; McKinley M. et al., 2019), что СОТП расположен в терминальной пластинке (lamina terminalis), которая является передней стенкой III желудочка мозга (рис. 7.9).

СОТП содержит астроциты и нейроны. По своему устройству и функции СОТП близок к субфорникальному органу (СФО), о котором говорилось выше. Благодаря тому, что этот орган омывается ликвором, его нейроны воспринимают осмотическое давление (ОД) ликвора, содержание в нем электролитов, вазопрессина, ангиотензина II, эндотелина и других БАВ, имеющих отношение к регуляции водно-солевого обмена и сердечно-сосудистой системы, и передают указанную информацию тем областям мозга, которые участвуют в регуляции этих процессов, в том числе нейронам латерального гипоталамуса, вазопрессин-продуцирующим нейронам супраоптического и паравентрикулярного ядер, а также нейронам медианной

преоптической области гипоталамуса. Кроме того, нейроны СОТП связаны с нейронами области пострема (area postrema) и субфорникального органа (СФО). Особенностью нейронов СОТП является их связь с нейронами области мозговых полосок и базальных ганглиев, а также наличие в них ваниллоидных каналов (ППВР1), представляющих собой неселективные катионные каналы. Эти каналы обладают высокой проницаемостью для ионов Ca^{2+} и при их избыточной активности, возникающей под влиянием гиперосмотической среды, формируется гипертония (Blaylock R., 2000).

Предполагают, что нейроны СОТП принимают участие в терморегуляции (индуцируя лихорадку) и в регуляции репродуктивной функции, регулируя секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) аденогипофизом.

Секреторные компоненты циркумвентрикулярных органов (ЦВО). Как отмечалось выше, к ним относятся: 1) субкоммисуральный орган, или СКО; 2) срединное возвышение, или СВ; 3) шишковидная железа, или эпифиз; 4) задняя доля гипофиза, или нейрогипофиз; 5) промежуточная и передняя доля гипофиза. В этих органах происходит секреция гормонов и гликопротеинов и их переход в периферическую сосудистую сеть. Рассмотрим кратко сведения относительно СКО и СВ.

Субкомиссуральный орган (СКО, или subcommissural organ, SCO) представляет собой небольшой секреторный орган, который расположен рядом с передним входом в сильвиев водопровод и срединной линией крыши третьего желудочка, охватывая и проникая в заднюю спайку головного мозга. СКО, в отличие от других компонентов ЦВО, содержит малое количество капилляров фенестрированного типа, что делает ГЭБ менее проницаемым. В то же время СКО играет большую роль в нейроэндокринной регуляции (Ehrlich P., 1986; Rodríguez E. et al., 2010). В частности, в нем с участием эпендимоцитов секретируется гликопротеин спондин (SCOspondin). Когда спондин пропадает в ликвор, то из него формируются длинные проекционные волокна Рейсснера (или рейсснеровские фибриллы), которые следуют через сильвиев водопровод и IV желудочек до спинного мозга, обеспечивая прохождение ликвора до поясничной цистерны. При отсутствии синтеза этих волокон (вследствие генетических мутаций) у человека развивается врожденная гидроцефалия, т. е. избыточное накопление ликвора в головном мозге. Кроме спондина СКО секретирует альдостерон и участвует в детоксикации ликвора и в осморегуляции. СКО связан со многими системами, но наиболее тесно — с серотонинергической системой, влияющей на гомеостаз ионов натрия и воды. При уменьшении количества жидкости в организме снижается производство рейсснеровских фибрилл. Следовательно, СКО и продуцируемые в нем

волокна Рейсснера являются неотъемлемой частью механизма поддержания гомеостаза электролитов и воды (Ehrlich P., 1986).

Срединное возвышение (СВ, eminentia mediana, или median eminence). Оно расположено в нижней части гипоталамуса и представляет собой приподнятую среднюю часть воронки, отходящей от серого бугра. Срединное возвышение содержит кровеносные сосуды, в том числе окончатые (фенестрированные) капилляры, с которыми аксоны нейросекреторных нейронов ядер гипоталамуса, синтезирующих либерины и статины, образуют аксовазальные (вазоневральные) синапсы. Через эти синапсы статины и либерины входят в капилляры. Эти первичные капилляры впадают в портальную систему, капилляры которой проникают в переднюю и в промежуточную долю гипофиза, образуя там вторичную капиллярную сеть, доставляющую либерины и статины. Чтобы этот переход был без потерь, т. е. чтобы статины и либерины не диффундировали в ликвор, вдоль окончатых периферических капилляров образуется барьер за счет плотно расположенных таницитов, т. е. специализированных эпендимоцитов. Они составляют основной тип клеток срединного возвышения.

Итак, именно таницитыпрепятствуют диффузии статинов и либеринов в ликвор, способствуя тем самым их переходу в портальную систему без потерь.

Относительно шишковидной железы и всех трех долей гипофиза как секреторных компонентов ЦВО сообщалось выше в разделе «Общая физиология гипоталамуса».

Сведения о мозжечке приведены в нашей книге «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

Тема 8
ФИЗИОЛОГИЯ БОЛЬШОГО МОЗГА

Большой мозг (cerebrum) состоит из двух полушарий — правого и левого. Каждое полушарие большого мозга состоит из трех филогенетически и функционально различных систем: 1) обонятельного мозга; 2) базальных ядер, или подкорки; 3) коры большого мозга (cortex, кортекс), или плаща (pallium, паллиум).

8.1. Базальные ганглии

Анатомические особенности. Базальные ганглии, или базальные ядра, — это скопление серого вещества мозга в толще белого вещества полушарий большого мозга (преимущественно в лобных долях). Их называют подкорковыми ядрами основания конечного мозга. В XIX столетии понятием «базальные ганглии» обозначали все серые образования, находящиеся в подкорке, включая таламус и гипоталамус. В последующие годы термином «базальные ганглии» обозначали структуры переднего мозга: хвостатое ядро, скорлупу чечевицеобразного тела (или просто скорлупу), бледный шар и субталамическое ядро, а также расположенную в среднем мозге черную субстанцию. Под термином «полосатое тело» (неостриатум) понимали хвостатое ядро и скорлупу, а под термином «стриопаллидарная система» — полосатое тело вместе с бледным шаром (паллидум, или палеостриатум).

В настоящее время в состав базальных ядер включают (рис. 8.1) полосатое тело (corpus striatum), ограду (claustrum) и миндалевидное тело (corpus amygdaloideum, или миндалину, амигдалу). Под термином «полосатое тело» понимают совокупность таких образований, как 1) хвостатое ядро (nucleus caudatus), 2) скорлупа (putamen) и 3) бледный шар (globus pallidus s. pallidum, GP), состоящий из внутреннего (медиального, GPi) и наружного (латерального, GPe) сегментов. При этом бледный шар и скорлупу вместе называют чечевицеобразным ядром (nucleus lentiformis).

Однако в последнее время чаще используют функциональную классификацию базальных ядер, в которой под терминами «базальные ядра» или «стриопаллидарная система» понимают полосатое тело + субталамическое ядро (nucleus subtalamicus) промежуточного мозга + 2 ядра среднего мозга, в том числе черную субстанцию (substantia nigra) и ножкомостовое ядро покрышки (tegmentalis

peduncolopontinus). При этом полагают, что стриопаллидарная система обеспечивает регуляцию движений и выбор мотивированного поведения. Остальные анатомические структуры базальных ганглиев, в том числе ограду и миндалевидное тело, рассматривают в качестве компонентов лимбической системы мозга.

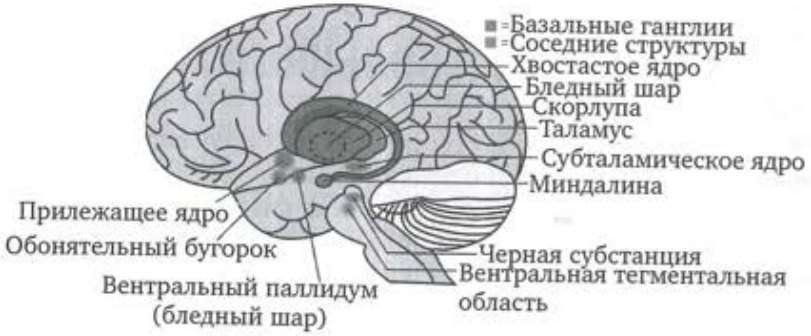


Рис. 8.1. **Базальные ганглии**

Бледный шар (паллидум) считается более древним образованием, чем скорлупа и, особенно, хвостатое ядро. Поэтому бледный шар называют палеостриатумом, а скорлупу и хвостатое ядро — неостриатумом. Бледный шар содержит преимущественно крупные нейроны, аксоны которых направляются к ядрам ретикулярной формации ствола, таламусу, гипоталамусу, мозжечку, черной субстанции среднего мозга.

Полагают (Mink J., 2013; Prensa L., 2014; Singer H. et al., 2016; Grewal S. et al., 2018; Cacciola A. et al., 2019), что бледный шар является ведущим компонентом двигательных систем мозга. Он реализует пусковой механизм поведения человека, т. е. осуществляет выбор действия и его программы, так как в процессе онтогенеза он совместно со скорлупой апробирует эти программы и накапливает их в своем арсенале. Он также регулирует вегетативное обеспечение двигательной активности и ее эмоциональное сопровождение. Не исключают, что бледный шар способствует обмену информации между полушариями. При повреждении бледного шара снижается двигательная активность, т. е. возникает адинамия, гипомимия, тремор головы и конечностей во время движений, а также миоклония, т. е. непроизвольные подергивания отдельных мышечных групп или отдельных мышц. Бледный шар имеет отношение к механизмам памяти, т. к. при его стимуляции возрастает (почти в 2 раза) краткосрочная память.

Вопрос о функциональных различиях внутреннего и наружного сегментов бледного шара остается открытым.

Неостриатум, т. е. хвостатое ядро, состоящее из головки, тела и хвоста, а также скорлупа хорошо развиты у приматов. В эмбриональном периоде они возникают как единое образование конечного мозга, которое разделяется на две структуры лишь в процессе индивидуального развития.

Оба образования содержат два типа нейронов: 1) мелкие нейроны с короткими аксонами и 2) крупные нейроны с длинными аксонами, которые выходят за пределы неостриатума. Крупных нейронов в 20 раз меньше, чем мелких. Это свидетельствует о том, что неостриатум воспринимает гораздо больше сигналов, чем передает. В целом полагают, что хвостатое ядро и скорлупа как эволюционно более молодые структуры тормозят активность палеостриатума, т. е. бледного шара, что, вероятно, осуществляется с участием крупных нейронов.

Хвостатое ядро (СТ) является важнейшим компонентом двигательных систем мозга, обеспечивая произвольные движения. Но помимо участия в регуляции двигательной активности, хвостатое ядро выполняет и ряд других важных функций. Так, показано (Haber S., 2016; Schultz W., 2016; Li Y. et al., 2018; Sobue G. et al., 2018; Driscoll M. et al., 2020), что хвостатое ядро получает возбуждающее воздействие от дофаминергических нейронов черной субстанции среднего мозга. Оно тормозит активность бледного шара, поэтому при повреждении хвостатого ядра или при дегенерации дофаминергических нейронов наблюдаются непроизвольные движения, индуцируемые нейронами бледного шара. Это ядро играет роль в формировании вознаграждения, имеет отношение к регуляции цикла «бодрствование — сон», т. к. при повреждении ядра уменьшается общая продолжительность сна. Оно способствует выбору рационального поведения в тех или иных ситуациях.

Хвостатое ядро участвует в реализации процессов памяти, в том числе в хранении двигательных программ, поэтому при болезни Паркинсона нарушается пространственная рабочая память. Хвостатое ядро имеет отношение и к формированию эмоций, в том числе положительных эмоций на визуальную красоту, в связи с чем ядро рассматривают в качестве нейронного коррелята романтической любви. Ядро способствует формированию привязанности. Оно имеет отношение к формированию речи. При болезни Альцгеймера и при шизофрении уменьшается объем хвостатого ядра (особенно, левого), а при болезни Паркинсона утрачивается способность дофаминергических нейронов черной субстанции регулировать состояние нейронов головки хвостатого ядра. Хвостатое ядро имеет отношение к формированию синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), биполярного расстройства и обсессивно-компульсивного расстройства.

Скорлупа (putanem) — один из важнейших компонентов стриопаллидарной системы. С участием дофаминергических, ГАМК-ергических нейронов и нейронов, продуцирующих вещество Р, она тормозит дофаминергические нейроны черной субстанции и нейро-

ны внутреннего сегмента бледного шара (GPi). Она также тормозит нейроны хвостатого тела и нейроны внешнего сегмента бледного шара (GPe). Скорлупа содержит холинергические нейроны и получает аксоны серотонинергических и глутаматергических нейронов. Все это обеспечивает участие скорлупы в управлении движением, способствует выработке двигательных навыков и других условных рефлексов.

Скорлупа имеет отношение к формированию речи, артикуляции, использованию иностранной речи, формированию вознаграждения. Показано (Viñas-Guasch N., Wu Y., 2017; Dickson D., 2018; Ghandili M., Munakomi S., 2020), что скорлупа причастна к формированию такого эмоционального состояния, как ненависть («цикл ненависти» головного мозга), при котором помимо нейронов скорлупы активируются нейроны островка (инсулы), премоторной коры и других ее участков.

Патология скорлупы имеет прямое отношение к формированию болезни Паркинсона (т. к. скорлупа регулирует активность дофаминергических нейронов черной субстанции), синдрома Туретта, хореи, обсессивно-компульсивного расстройства, наркотической зависимости, шизофрении, депрессии, СДВГ и других психических расстройств. Скорлупа причастна к нарушению когнитивных функций при болезни Альцгеймера.

Миндалевидное тело (миндалина, амигдала) находится в толще височной доли в области височного полюса. Полагают, что миндалина является компонентом лимбической системы мозга, участвуя в формировании различных эмоциональных состояний, в том числе эмоций страха, панического и агрессивного состояния. Подробнее сведения о миндалине даются ниже при описании лимбической системы.

Ограда, впервые описанная еще в XVIII в. анатомом Феликсом Вик-д'Азиром (название дано Фридрихом Арнольдом в XIX в.), до настоящего времени является структурой, функции которой недостаточно ясны — из всех структур мозга, она является самой таинственной. Она граничит с новой корой (инсулой) и состоит из полиморфных клеток, часть из которых напоминают клетки коры. В левом полушарии размеры ограды больше, чем в правом. У низкоорганизованных животных (мыши, ежи) ограда тесно связана с корой островка.

Некоторые считают, что ограда морфологически аналогична IV и V слоям коры. Ограда образует двусторонние связи с различными долями коры больших полушарий головного мозга, обонятельными луковицами, черной субстанцией среднего мозга, скорлупой, хвостатым ядром, миндалевидным комплексом, таламусом и бледным шаром. Это указывает на то, что ограда играет какую-то важную функцию, в том числе в регуляции движений. В частности, ограда связана с двигательными ядрами III, IV и VI пар черепно-мозговых нервов и обеспечивает реакции слежения за объектом. Однако в целом вопрос о функциях ограды, остается открытым.

Полагают (Mathur B., 2014; Goll Y. et al., 2015; Kitanishi T., Matsuo N., 2017; White M., Mathur B., 2018; Kurada L. et al., 2019; Smith J. et al., 2019), что, подобно миндалине, ограда относится к лимбической системе мозга, хотя большинство авторов рассматривает ее как компонент стриопаллидарной системы, так как стимуляция ограды вызывает ориентировочную реакцию, поворот головы, жевательные, глотательные, иногда рвотные движения. Предполагают, что ограда имеет отношение к реализации памяти (рабочей и контекстной) и речевой деятельности, т. к. повреждение ограды левого полушария вызывает расстройства речи. Она регулирует сексуальное проведение и, вероятно, является компонентом системы активации мозга, т. к. причастна к формированию сознания.

Афферентные связи стриопаллидарной системы. Считается, что афферентным входом базальных ядер является неостриатум, т. е. хвостатое тело и скорлупа. Выделяют три основных входящих потока афферентации:

1) ретикулоталамостриарный путь, несущий сенсорную информацию от таламуса;

2) поток от среднего мозга (преимущественно от черной субстанции);

3) кортикостриарный путь от сенсорных зон коры, от двигательных зон (пирамидная и экстрапирамидная кора), от передней ассоциативной области, а также от поясной извилины.

Представительства зон коры в неостриатуме имеют хорошо очерченные соматотопические проекции.

Эфферентные и внутрибазальные связи стриопаллидарной системы. Бледный шар является основной структурой базальных ядер, от которой идут эфферентные пути практически ко всем отделам ЦНС. Многочисленные связи бледного шара, в том числе с таламусом, скорлупой, хвостатым ядром, средним мозгом, гипоталамусом и соматосенсорной системой коры свидетельствуют об участии бледного шара в организации простых и сложных форм поведения.

От неостриатума, т. е. от хвостатого ядра и скорлупы, также идут многочисленные эфферентные пути. Самый мощный из них — это путь к бледному шару, посредством которого неостриатум также связан практически со всей ЦНС. Кроме того, от неостриатума идут прямые пути к черной субстанции, к красному ядру, к вестибулярным ядрам, к ограде, к медиальной группе ядер таламуса, к мозжечку, а также к спинному мозгу (к его гамма-мотонейронам). Не исключено наличие прямых путей к коре больших полушарий, хотя основная часть информации от хвостатого ядра и скорлупы к коре проходит последовательно через бледный шар и таламус.

В целом между неостриатумом и корой больших полушарий имеется замкнутый круг связей: неостриатум → бледный шар → таламус → кора полушарий головного мозга → неостриатум.

Особый интерес представляют связи неостриатума с черной субстанцией, т. к. нарушение этих связей приводит к развитию патологии (например, болезни Паркинсона). Взаимодействие черной субстанции и хвостатого ядра основано на прямых и обратных связях между ними. Так, показано, что стимуляция хвостатого ядра усиливает активность нейронов черной субстанции, а стимуляция черной субстанции увеличивает содержание дофамина в хвостатом ядре, в то время как разрушение черной субстанции снижает его. Показано, что дофамин синтезируется в клетках черной субстанции, а затем со скоростью 0,8 мм/ч транспортируется к синапсам нейронов хвостатого ядра. При недостатке дофамина в хвостатом ядре (например, при дисфункции черной субстанции) бледный шар растормаживается, активизирует спинно-стволовые системы, что приводит к двигательным нарушениям в виде ригидности мышц (болезнь Паркинсона).

Общее представление о двигательных функциях стриопаллидарной системы. Считается, что базальные ядра совместно с черной субстанцией регулируют двигательные автоматизмы, обеспечивают нормальное распределение тонуса и адекватную динамику движения. Одной из основных функций базальных ядер, по мнению многих исследователей, является их участие в формировании двигательных программ. В частности, предполагается, что базальные ядра, подобно мозжечку, используются в качестве системы, в которой уточняется программа выполнения сложных движений (автоматизмов и произвольных движений). Иначе говоря, базальные ядра, подобно мозжечку, рассматриваются как составная часть экстрапирамидной системы.

Полагают, что для формирования двигательной программы информация от ассоциативных участков коры, т. е. от мест, где зарождается «замысел» движения (параллельно потоку информации к мозжечку), поступает к неостриатуму, т. е. к хвостатому ядру и скорлупе. От неостриатума информация идет по двум каналам:

1) к черной субстанции, от которой она возвращается к неостриатуму (дофаминергический путь) и одновременно идет через таламус к двигательной коре больших полушарий;

2) информация от неостриатума поступает к бледному шару, а от него через таламус достигает двигательной коры.

Таким образом, вся информация, поступающая к двигательной коре от неостриатума, бледного шара и черной субстанции, идет через таламус. Поступив в двигательную кору, информация (т. е. уточненная программа действия), используется для управления движением. С этой целью двигательная кора посылает к мышцам

двигательные команды по пирамидному и экстрапирамидному путям к альфа-мотонейронам спинного мозга.

При нарушении всех описанных выше связей происходят изменения в двигательной сфере человека, о чем более подробно сообщается в теме 9 нашего учебника «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

8.2. Кора больших полушарий (общие представления)

Кора большого мозга (cortex cerebri, pallium, то есть плащ) является наиболее дифференцированным отделом нервной системы. Она неоднородна за счет происхождения в филогенезе. Кора больших полушарий представлена древней корой (палеокортекс), старой корой (архикортекс, архиокортекс), промежуточной, или средней, корой (мезокортекс) и новой корой (неокортекс).

Отметим, что до настоящего времени имеет место различное применение латинского названия древней и старой коры, т. к. часть авторов термином «палеокортекс» называют старую кору, а термином «архикортекс» — древнюю кору. Нет единства и в представлении о структурах, входящих в понятия «древняя кора» и «старая кора».

Борозды и извилины большого мозга. Кора большого мозга покрывает поверхность полушарий и образует различные по глубине и протяженности борозды, между которыми расположены различной величины извилины большого мозга. В каждом полушарии выделяют доли: 1) лобную (фронтальную); 2) теменную (париетальную); 3) височную (темпоральную); 4) затылочную (окципитальную) и 5) островковую долю, или островок (insula).

Извилины латеральной поверхности полушарий большого мозга. Лобную долю отделяет от теменной доли центральная или роландова борозда, или sulcus Rolandi (рис. 8.2). В лобной доле различают прецентральную (переднюю центральную) извилину, верхнюю, среднюю и нижнюю извилины (gyrus). Нижняя извилина делится восходящими бороздами на три части: покрышечную, треугольную и глазничную.

Латеральная, или сильвиева, борозда отделяет височную долю от лобной и теменной. Теменная доля содержит такие извилины, как постцентральная, верхняя и нижняя теменные дольки (в последней находятся две извилины — надкраевая и угловая). В этой доле различают также лобно-теменную покрышку — это область, которая образована частично нижней лобной извилиной, прецентральной и постцентральной извилинами.

Височная доля содержит верхнюю, среднюю и нижнюю височные извилины, а также 2—3 поперечные височные извилины. Заты-

лочная доля не содержит четко выраженных извилин. Островковая доля содержит несколько коротких извилин островка и одну длинную извилину.



Рис. 8.2. **Схема извилин верхне-латеральной поверхности полушарий большого мозга**

Извилины медиальной поверхности полушарий большого мозга. На медиальную поверхность (рис. 8.3) выходят лобная, теменная и затылочная доли. Здесь имеется поясная извилина, которая начинается подмозолистым полем и через перешеек (истмус) поясной извилины переходит в парагиппокампальную извилину. Позади подмозолистого поля находится паратерминальная извилина.



Рис. 8.3. **Извилины медиальной поверхности полушарий большого мозга**

Кроме того, на медиальной поверхности полушарий большого мозга имеется медиальная лобная извилина, которая переходит в парацентральную дольку. Рядом с ней расположены четырехугольная долька (предклинье), которая переходит в трехугольную дольку (клин).

Извилины нижней поверхности полушарий большого мозга. На глазничной поверхности лобной доли находится (рис. 8.4) прямая извилина, ряд небольших глазничных извилин, медиальная и латеральная обонятельные извилины, обонятельная луковица, обонятельный тракт, обонятельный треугольник, обонятельный бугорок, медиальная и латеральная обонятельные полоски. На нижней поверхности височной доли находится зубчатая извилина, передний конец которой переходит в крючок (ункус), а задний — в ленточную извилину. Здесь же расположена парагиппокампальная извилина, или извилина гиппокампа. Ее передняя часть образует крючок (ункус), а задняя переходит в язычную извилину. Остальную часть нижней поверхности височной доли занимают медиальная и латеральная затылочно-височные извилины.

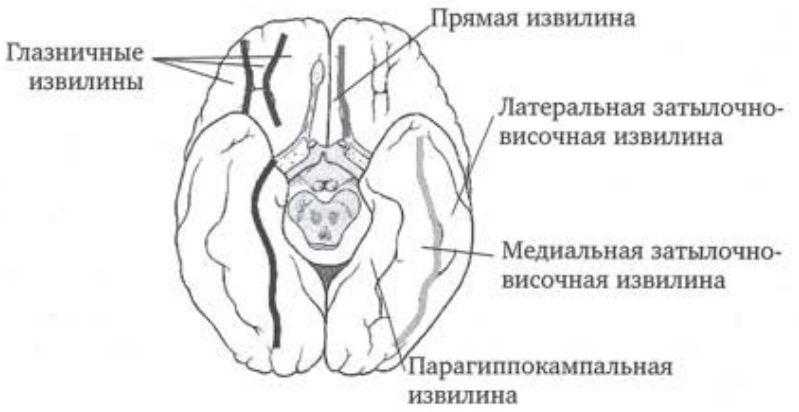


Рис. 8.4. **Схема извилин нижней поверхности полушарий большого мозга**

Древняя кора, или палеокортекс (paleocortex) — это небольшой участок коры, который располагается на базальной поверхности лобных долей и включает структуры обонятельного анализатора. Древняя кора занимает 0,6 % площади всей коры.

Древняя кора — это наиболее просто устроенная кора больших полушарий, в которой отсутствует деление на слои, т. е. она представлена 1 слоем нейронов, который нечетко отделен от нижележащих подкорковых ядер. Х. Фениш (1996) указывает, что древняя кора соответствует области мозга, которая развивается из грушевидной доли.

Согласно Р. Д. Синельникову и Я. Р. Синельникову (1996), компонентами древней коры являются обонятельный бугорок и окружающая его кора, включающая участок переднего продырявленного вещества. Согласно В. М. Покровскому и соавт. (1997), а также

Г. А. Кураеву и соавт. (1995), в состав древней коры входят такие образования, как препириформная, периамигдалярная области коры, диагональная кора и обонятельный мозг, включающий обонятельную луковицу, обонятельный бугорок, прозрачную перегородку, ядра прозрачной перегородки и свод.

Согласно М. Г. Привесу и соавт. (1999), **обонятельный мозг** топографически делится на два отдела: периферический отдел (обонятельная доля) и центральный отдел (извилины мозга).

В состав периферического отдела входят образования, лежащие на основании мозга: обонятельная луковица, обонятельный тракт, обонятельный треугольник (внутри него располагается обонятельный бугорок, т. е. вершина обонятельного треугольника), медиальная и латеральная обонятельные извилины, медиальная и латеральная обонятельные полоски (волокна медиальной обонятельной полоски оканчиваются в подмозолистом поле, паратерминальной извилине, прозрачной перегородке и в переднем продырявленном веществе, а волокна латеральной обонятельной полоски заканчиваются в парагиппокампальной извилине), переднее продырявленное пространство, или вещество, диагональная полоска, или полоска Брока.

В состав центрального отдела входят три извилины: парагиппокампальная извилина (извилина гиппокампа, или извилина морского конька), зубчатая извилина и поясная извилина, включая ее переднюю часть — крючок.

Отметим, что среди анатомов принято выделять так называемую сводчатую извилину, в состав которой входят поясная извилина, истмус, или перешеек поясной извилины, парагиппокампальная извилина и крючок.

Кроме того, в состав обонятельного мозга, согласно Х. Фенишу (1996), включают такие образования, как гиппокамп, миндалевидное тело, подмозолистое поле (оно находится на медиальной поверхности лобной доли под коленом и клювом мозолистого тела), серый покров (находится на поверхности мозолистого тела), медиальная и латеральная продольные полоски, идущие по поверхности мозолистого тела, а также ленточная извилина, которая соединяет серый покров и продольные полоски с зубчатой извилиной.

Старая кора, или архикортекс (archicortex) появляется позже палеокортекса. У человека старая кора представляет собой медиобазальные структуры височной доли. Она содержит только 2 или 3 слоя нейронов. Старая кора занимает 2,2 % площади коры. В состав архикортекса, согласно В. М. Покровскому и соавт. (1997) и Г. А. Кураеву и соавт. (1995), входят гиппокамп (морской конек, или аммонов рог), основание (подставка) гиппокампа, или субикулюм, зубчатая извилина и поясная извилина. По мнению Р. Д. Синельникова и Я. Р. Синельникова (1996), а также Х. Фениша (1996), в состав старой коры входят гиппокамп и зубчатая извилина, которая располагается между гиппокампом и парагиппокампальной извилиной (извилиной гиппокампа).

Промежуточная кора (синонимы: межуточная кора, средняя кора, или **мезокортекс)** представляет собой пятислойные участки коры, отделяющие неокортекс, т. е. шестислойную кору, от древней коры (палеокортекса) и старой коры (архикортекса), т. е. от двухтрехслойного аллокортекса (т. е. сумма палеокортекса и архикортекса). Промежуточная кора занимает 1,6 % площади всей коры. Эту кору делят на две зоны: перипалеокортикальную и периархикортикальную.

Согласно В. М. Покровскому и соавт. (1997) и Г. А. Кураеву и соавт. (1995), в состав мезокортекса входят островковая, или инсулярная, зона, а также граничащая со старой корой парагиппокампальная извилина (энторинальная область) и предоснование гиппокампа (пресубикулум). По мнению Р. Д. Синельникова и Я. Р. Синельникова (1996), в состав мезокортекса входят такие образования, как нижний отдел островковой, или инсулярной доли, а также парагиппокампальная извилина и поясная извилина. По мнению Х. Фениша (1996), средняя кора — это не полностью дифференцированная зона коры островка (висцеральная кора).

Очевидно, что неоднозначность трактовки структур, относящихся к древней и старой коре, привело к представлению о целесообразности использования объединенного понятия «архипалеокортекс», или «аллокортекс».

Связи архипалеокортекса (аллокортекса). Структуры архипалеокортекса имеют множественные связи как между собой, так и с другими образованиями мозга, в том числе локализованными в стволовой части мозга. Так, ядра перегородки, которые детально описаны в теме 7, имеют двусторонние связи с гиппокампом, миндалевидным телом, гипоталамусом, со стволом мозга. Гиппокамп связан двусторонними связями с ядрами перегородки, с отдельными ядрами таламуса и гипоталамуса, с центральным серым веществом среднего мозга, а также с парагиппокампальной извилиной и основанием гиппокампа, т. е. с субикулюмом. Практически все отделы архипалеокортекса имеют двусторонние связи с ядрами ретикулярной формации среднего мозга (т. е. со структурами, входящими в лимбическую систему), что дает возможность архипалеокортексу модулировать нисходящее и восходящее влияние ретикулярной формации ствола мозга. Именно обилие и характер этих связей позволяет объединить в единое целое структуры архипалеокортекса, промежуточного мозга и ствола мозга. Такое объединение получило название «лимбическая система».

8.3. Лимбическая система мозга и ее функциональная роль

Понятие о лимбической системе мозга. В 1878 г. французский нейроанатом Поль Брока (Broca P.) описал структуры мозга, расположенные на внутренней поверхности каждого полушария головного мозга, которые подобно краю, или лимбу, окаймляют ствол головного мозга. Он назвал их лимбической долей. В 1937 г. американский нейрофизиолог Джеймс Пейпец (Papez J.) описал комплекс структур (круг Пейпеца), имеющих, по его мнению, отношение к формированию эмоций. Это передние ядра таламуса, сосцевидные тела, ядра гипоталамуса, миндалевидное тело, ядра прозрачной перегородки, гиппокамп, поясная извилина, мезенцефалическое ядро Гуддена и другие образования. Таким образом, круг Пейпеца содержал различные структуры, в том числе лимбической коры и обонятельного мозга.

Термин «лимбическая система», или «висцеральный мозг», предложил в 1952 г. американский физиолог Поль Мак Лин (MacLean P.) для обозначения круга Пейпеца. Позже в это понятие были включены и другие структуры, функция которых была связана с архипалеокортексом.

В настоящее время под термином «лимбическая система» понимают морфофункциональное объединение, включающее в себя ряд филогенетически старых структур коры большого мозга, ряд подкорковых структур, а также структур промежуточного и среднего мозга, которые участвуют в регуляции различных вегетативных функций внутренних органов, в обеспечении гомеостаза, в самосохранении вида, в организации эмоционально-мотивационного поведения, цикла «бодрствование — сон» и мотивационного поведения.

Состав лимбической системы. В состав лимбической системы входят (рис. 8.5) препириформная кора, периамигдалярная кора, диагональная кора, обонятельный мозг (в том числе обонятельные луковицы, обонятельный треугольник, обонятельный бугорок, прозрачная перегородка, или септальная область, свод), гиппокамп (аммонов рог), основание гиппокампа (субикулум), предоснование гиппокампа (пресубикулум), парагиппокампальная извилина, или энторинальная область коры, зубчатая извилина (фасция), поясная извилина, островковая, или инсулярная, кора. Отметим, что термин «лимбическая кора» обозначает только два образования из перечисленного списка — поясную извилину и парагиппокампальную извилину.

Кроме структур древней (палеокортекса), старой (архикортекса) и средней (мезокортекса) коры в лимбическую систему входят подкорковые структуры: миндалевидное тело (или амигдалярный комплекс), расположенное в медиальной стенке височной доли,

передние ядра таламуса, сосцевидные, или маммиллярные, тела, сосцевидно-таламический пучок, ядра гипоталамуса, а также ретикулярные ядра Гуддена и Бехтерева, находящиеся в среднем мозге. Все основные формирования лимбической коры кольцеобразно охватывают основание переднего мозга и являются своеобразной границей между новой корой и стволовой частью мозга.

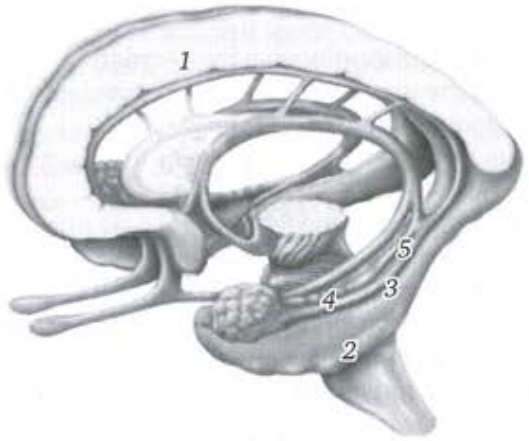


Рис. 8.5. **Лимбическая система:**
1 — поясная извилина; *2* — парагипокампальная извилина; *3* — гиппокамп; *4* — зубчатая извилина; *5* — ленточная извилина

Связи в лимбической системе. Особенностью лимбической системы является наличие множественных связей как между отдельными структурами этой системы, так и между лимбической системой и другими структурами мозга, по которым информация может длительно циркулировать. Благодаря таким особенностям создаются условия для эффективного управления структурами мозга со стороны лимбической системы («навязывание» лимбического влияния). В настоящее время хорошо известны такие круги, как, например, круг Пейпеца (гиппокамп — сосцевидные (маммиллярные) тела — передние ядра таламуса — поясная извилина — парагиппокампальная извилина — предоснование гиппокампа, или пресубикулюм — гиппокамп), имеющий отношение к процессам памяти и процессам обучения. Известен круг, соединяющий между собой такие структуры, как миндалевидное тело, гипоталамус и структуры среднего мозга, регулирующий агрессивно-оборонительные, пищевое и сексуальное поведение. Существуют круги, в которые лимбическая система включена как одна из «станций», благодаря чему реализуются важные функции мозга. Например, круг, соединяющий в единое целое новую кору и лимбическую систему через таламус, причастен к формированию образной, или иконической памяти, а круг, соединяющий новую кору и лимбическую систему

через хвостатое ядро, имеет прямое отношение к организации тормозных процессов в коре больших полушарий.

Функции лимбической системы. За счет обилия связей внутри лимбической системы, а также ее обширных связей с другими структурами мозга, эта система выполняет широкий спектр функций. Среди них:

1) регуляция функций диэнцефальных и неокортикальных образований;

2) формирование эмоционального состояния;

3) регуляция вегетативных и соматических процессов при эмоционально-мотивационной деятельности;

4) регуляция уровня внимания, восприятия, памяти и мышления;

5) выбор и реализация адаптивных форм поведения, включая такие биологически важные виды поведения как поисковое, пищевое, половое, оборонительное;

6) участие в организации цикла «бодрствование — сон», в том числе в качестве неспецифического активатора всех видов корковой деятельности (лимбическая система как филогенетически древнее образование оказывает регулирующее влияние на кору большого мозга и подкорковые структуры, устанавливая необходимое соответствие уровней их активности).

Несомненно, что важную роль в реализации всех перечисленных функций лимбической системы играет поступление в эту систему мозга информации от обонятельных рецепторов (филогенетически наиболее древнего способа получения информации из внешней среды) и ее обработка.

8.4. Морфофункциональные особенности гиппокампа, поясной извилины и миндалевидного комплекса как основных компонентов лимбической системы

В теме 7 дано детальное описание ядер гипоталамуса, ствола мозга, ядер прозрачной перегородки, в том числе прилежащего ядра и вентральной области покрышки как компонентов лимбической системы, в том числе их вклад в формирование удовольствия (например, чувства насыщения), либо, наоборот, неудовольствия (чувства отвращения, чувства страха, панического состояния, агрессивного состояния) за счет взаимодействия с миндалевидным телом. В данном разделе представлены сведения о других важных компонентах лимбической системы мозга.

Гиппокамповая, или гиппокампальная формация представляет собой совокупность структур мозга, в которую входят ряд структур. Среди них **гиппокамп,** являющийся основным ее компонентом, о чем детальнее сообщается ниже.

Помимо гиппокампа в состав формации входит **энторинальная кора**, через которую происходит основной вход информации в гиппокамп и выход информации от гиппокампа, которая направляется в неокортекс, в прилежащее ядро, в ядра шва, в гипоталамус, энторинальную кору и миндалевидное тело. Следовательно, энторинальная кора является основным интерфейсом между новой корой и гиппокампом. Кроме того, за счет наличия в ней нейронов решетки, нейронов направления головы, нейронов границы, энторинальная кора играет важную роль в пространственной ориентации, о чем более детально (как и о функции гиппокампа) сообщается в нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология памяти».

В состав гиппокампальной формации входит также **зубчатая извилина**, или зубчатая фасция гиппокампа, которая расположена в глубине борозды гиппокампа. Она переходит в ленточную извилину. Отдельные авторы рассматривают зубчатую извилину как часть гиппокампа, но большинство авторов относит ее к гиппокамповой формации. Особенностью зубчатой извилины является наличие в ней взрослого нейрогенеза, о котором детально говорилось в теме 2, за счет чего постоянно пополняются запасы нейронов в гиппокампе. Кроме того, зубчатая извилина выполняет роль интерфейса внутри гиппокампальной формации, т. к. принимает входящую информацию от энторинальной коры и передает ее на область СА3 гиппокампа. В состав гиппокампальной формации входят также **субикулум** (основание гиппокампа), **пресубикулум** (предоснование) и **парасубикулум**.

Эти структуры, передают информацию от гиппокампа на энторинальную кору, от которой она идет ко многим структурам мозга. Отметим, что субикулум, пресубикулум и парасубикулум вместе с энторинальной корой называют **парагиппокамповой областью**. Во избежание терминологической путаницы отметим, что имеется **парагиппокампальная извилина**. Она не включена в «гиппокампальную формацию», а представляет собой одну из извилин височной коры, которая находится более вентрально, чем гиппокамп. Она является важной частью лимбической системы.

Гиппокамп (Hipposamp, морской конек, или аммонов рог, спутник Нептуна). Гиппокамп расположен в глубине височных долей мозга и представляет собой вытянутое возвышение (длиной до 3 см). Он является медиальной стенкой нижнего, или височного, рога бокового желудочка (рис. 8.5). Это возвышение или выступ образуется вследствие глубокого вдавления снаружи в полость нижнего рога борозды гиппокампа.

В гиппокампе различают такие образования, как ножка (pes), лоток и бахромка. Ножка — это передний, утолщенный конец гиппо-

кампа, который несет 3—4 возвышения в виде небольших пальцевидных впячиваний, разделенных небольшими бороздками; лоток представляет собой тонкий слой белого вещества, расположенного на поверхности гиппокампа; бахромка — это пучки волокон, идущие от лотка гиппокампа и переходящие в ножки свода. Самый конец гиппокампа подходит к крючку, т. е. к окончанию парагиппокампальной извилины.

В гиппокампе различают такие области, как CA1, CA2, CA3 и CA4 (от слов «корень аммонового рога», «*Cornu Ammonis*»), которые специализируются на обработке входящей в гиппокамп информации, ее запоминании и хранении.

Гиппокамп рассматривают как основную структуру архикортекса (старой коры) и как составную часть обонятельного мозга. Кроме того, гиппокамп является основной структурой лимбической системы. Он связан со многими структурами мозга, в том числе за счет комиссуральных связей (спайка свода) — с гиппокампом противоположной стороны, хотя у человека обнаружена определенная независимость в деятельности обоих гиппокампов.

Нейроны гиппокампа отличаются выраженной фоновой активностью. В ответ на сенсорное раздражение реагирует до 60 % нейронов гиппокампа. Причем большинство нейронов гиппокампа характеризуется полисенсорностью, т. е. способностью реагировать на световые, звуковые и другие виды раздражений. Морфологически гиппокамп представлен стереотипно повторяющимися модулями нейронов, связанными как между собой, так и с другими структурами. Связь модулей создает условие циркулирования электрической активности в гиппокампе при обучении. В процессе циркулирования импульсов возрастает амплитуда синаптических потенциалов, увеличивается нейросекреция клеток гиппокампа, возрастает число шипиков на дендритах его нейронов, что свидетельствует о переходе потенциальных синапсов в активные. Модульное строение обусловливает способность гиппокампа генерировать высокоамплитудную ритмическую активность.

Фоновая электрическая активность гиппокампа у человека характеризуется ритмами двух видов: быстрыми (15—30 колебаний в секунду) низковольтными колебаниями типа **бета-ритма** и медленными (4—7 колебаний в секунду) высоковольтными типа **тета-ритма**. При этом электрическая ритмика гиппокампа находится в реципрокных отношениях с ритмикой новой коры. Например, если во время сна в новой коре регистрируется тета-ритм, то в этот же период в гиппокампе генерируется бета-ритм, а при бодрствовании наблюдается противоположная картина — в новой коре — альфа-ритм и бета-ритм, а в гиппокампе, преимущественно регистрируется тета-ритм.

Показано, что активация нейронов ретикулярной формации ствола мозга усиливает выраженность тета-ритма в гиппокампе и бета-ритма в новой коре. Подобный эффект (повышение тета-ритма в гиппокампе) наблюдается при формировании высокого уровня эмоционального напряжения (при страхе, агрессии, голоде, жажде). Считается, что тета-ритм гиппокампа отражает его участие в ориентировочном рефлексе, в реакциях настораживания, повышения внимания, в динамике обучения. В связи с этим, тета-ритм гиппокампа рассматривается как отражение реакции пробуждения и как компонент ориентировочного рефлекса.

Исследование природы тета-ритма гиппокампа привело к предположению, что пейсмекером этого ритма являются ядра перегородки, так как при повреждении этих ядер происходит блокада тета-ритма гиппокампа. Не исключено, что с участием ядер перегородки тета-ритм навязывается и другим структурам архипалеокортекса. Высказано предположение о том, что сопряженные с продолжительным тета-ритмом физико-химические изменения в цитоплазме нейронов гиппокампа и нейроглии могут лежать в основе «следов памяти».

Функции гиппокампа. Сообщают (Zeidman P., Maguire E., 2016; Lisman J. et al., 2017; Stevenson R. et al., 2017; Montagrin A. et al., 2018; Cilz N. et al., 2019), что гиппокамп выполняет многие функции, которые перечислены ниже.

1. **Участие гиппокампа в обработке сенсорной информации** — вызванная электрическая активность в гиппокампе возникает в ответ на раздражение практически всех сенсорных рецепторов, а также любой структуры, входящей в состав лимбической системы (в свою очередь, раздражение гиппокампа приводит к появлению вызванных потенциалов во всех структурах этой системы). Вызванная электрическая активность гиппокампа сохраняется достаточно долго — до 12 секунд, что обусловлено модульным строением гиппокампа.

В целом анализ вызванной электрической активности гиппокампа позволяет рассматривать гиппокамп в качестве аналога ассоциативных зон новой коры. Для гиппокампа характерно перекрытие разномодальных проекционных зон, что достигается конвергенцией афферентных входов разной модальности на одни и те же гиппокампальные нейроны. Это связано с тем, что большинство нейронов гиппокампа являются полисенсорными.

2. **Участие гиппокампа в механизмах памяти и обеспечении условно-рефлекторной деятельности в целом и в обучении в частности**. Показано, что гиппокамп как структура архипалеокортекса может служить субстратом для замыкания временных связей, а также, регулируя возбудимость новой коры, он способствует формированию условных рефлексов на уровне новой коры.

Показано, что удаление гиппокампа не отражается на скорости образования простых (пищевых) условных рефлексов, но тормозит закрепление и дифференцировку новых условных рефлексов. Кроме того, при экстирпации гиппокампа нарушается выработка отставленных условных рефлексов. В целом гиппокамп — это структура, предназначенная для консолидации памяти, т. е. для хранения краткосрочной памяти, для ее перехода в долгосрочную, для реализации пространственной памяти, необходимой для навигации, для формирования социальной памяти (чему способствует окситоцин и вазопрессин), для забывания ненужной информации, о чем подробно сообщается в нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология памяти» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020). Хирургическое удаление гиппокампа у людей вызывает потерю памяти на события ближайшего прошлого, при сохранении ее на отдаленные события (ретроантероградная амнезия). Некоторые психические заболевания, протекающие с нарушениями памяти, сопровождаются дегенеративными изменениями в гиппокампе (синдром Корсакова, болезнь Альцгеймера).

3. **Участие гиппокампа в реализации других высших психических функций**. Имеются сведения об участии гиппокампа (совместно с миндалевидным телом) в вычислении вероятности событий, поскольку гиппокамп фиксирует наиболее вероятные события, а миндалина — маловероятные.

4. **Участие гиппокампа в формировании мотиваций и эмоций**. Показано, что удаление гиппокампа у животных вызывает появление гиперсексуальности, которая, однако, при кастрации не исчезает (при этом может нарушаться материнское поведение). Это позволяет предположить, что изменение полового поведения, модулированное из архипалеокортекса, имеет в основе не только гормональное происхождение, но и изменение возбудимости нейрофизиологических механизмов, регулирующих половое поведение. Показано, что раздражение гиппокампа (а также переднемозгового пучка и коры поясной извилины) вызывает у самца половое возбуждение. В отношении роли гиппокампа в модулировании эмоционального поведения однозначных сведений нет. Однако известно, что повреждение гиппокампа ведет к снижению эмоциональности, инициативности, замедлению скорости основных нервных процессов, к повышению порогов вызова эмоциональных реакций.

5. **Участие гиппокампа в регуляции вегетативных функций и эндокринной системы** — нейроны гиппокампа при своем возбуждении способны оказывать выраженное влияние на сердечно-сосудистую деятельность, модулируя активность симпатической и парасимпатической нервной системы. Гиппокамп, как и другие структуры архипалеокортекса, влияет на пищевое поведение, участвует в регуляции деятельности эндокринной системы, в том числе в регуляции выделения глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы, что реализуется с участием гипоталамуса. Так, показано, что раздражение гиппокампа с частотой 12—36 Гц снижает продукцию глюкокортикоидов надпочечниками, а высокочастотная (120—240 Гц) — усиливает ее; тем самым гиппокамп может модулировать интенсивность стрессорной реакции организма.

6. **Участие в регуляции двигательной активности** — серое вещество гиппокампа принадлежит к двигательной области обонятельного мозга. Именно отсюда возникают нисходящие импульсы к подкорковым двигательным центрам, вызывающие движение в ответ на различные обонятельные раздражения.

Поясная извилина (gyrus cinguli). Как известно (Apps M. et al., 2016; Heilbronner S., Hayden B., 2016; Lockwood P., Wittmann M., 2018; Rolls E., 2019; Vogt B., 2019), поясная извилина является частью поясной коры (cortex cingularis). Она расположена непосредственно над мозолистым телом. В ней выделяют переднюю (ACC) и заднюю (PCC) области. В целом, поясная извилина получает информацию из таламуса и теменной коры и от орбитофронтальной коры, в том числе о вознаграждении и передает ее в энторинальную кору, которая входит в гиппокапальную формацию.

Поясная извилина участвует:

1) в регуляции дыхания;
2) формировании памяти;
3) принятии решений, в связи с чем способствует гибкости мышления и имеет прямое отношение к обучению;
4) в формировании внимания, определяя объект внимания;
5) в формировании доминанты;
6) в формировании воли и целеполагания;
7) в формировании социального поведения;
8) в формировании эмоций (как компонент лимбической системы), в том числе эмоций отрицательной направленности, например чувства страха, депрессии (о чем более подробно сообщается в нашем учебнике «Нейрофизиология: основы психофизиологии»).

Показано, что под влиянием регулярных физических нагрузок роль поясной извилины в реализации указанных функций существенно возрастает. Поясная извилина причастна к формированию шизофрении, при которой содержание нейронов в поясной извилине снижено, а также к развитию болезни Паркинсона.

Миндалевидное тело, или corpus amygdaloideum (синонимы: амигдала, амигдалярный комплекс, миндалевидный комплекс, миндалина). По мнению одних авторов, миндалина относится к подкорковым, или базальным ядрам, по мнению других — к коре больших полушарий. Не вызывает дискуссий утверждение о миндалине как важной составной части лимбической системы. Миндалина расположена в глубине височной доли мозга — спереди от нижнего, или

височного, рога бокового желудочка. В миндалине выделяют базолатеральный комплекс, ядра коры, срединное ядро, центральное ядро и клетки интерстиция. Базолатеральный комплекс, в свою очередь, делится на латеральное, базальное и добавочное ядра. Миндалина имеет многочисленные двухсторонние связи с новой корой, с прозрачной перегородкой, передним и предоптическим ядрами гипоталамуса, передним продырявленным веществом, с гиппокампом, с концевой (терминальной) полоской, с такими структурами ствола мозга как парабрахиальное ядро, вентролатеральное мозговое вещество, центральное серое вещество, вентральная область покрышки, прилежащее ядро, с другими структурами мозга. Нейроны миндалины разнообразны по форме, функциям и нейрохимическим процессам в них.

Показано, что скорость развития миндалины в онтогенезе и объем серого вещества в миндалине (в зрелом возрасте) зависит от пола, что связано с различием в уровне тестостерона — у женщин миндалина развивается быстрее, достигая пика своего развития на полтора года раньше, чем у мужчин, но у мужчин миндалина больше по объему. С другой стороны, вероятно, правая и левая миндалина отличаются между собой 1) по скорости развития в онтогенезе (у правой она меньше, чем у левой миндалины), 2) по функциям (например, правая миндалина имеет больше отношения к формированию страха и к распознаванию лиц, чем левая), 3) по способу обработки информации и хранения информации.

Показано (Janak P., Tye K., 2015; Bocchio M. et al., 2017; Pandey S. et al., 2017; Burgess C. et al., 2018; Krabbe S. et al., 2018; Ressler R., Maren S., 2019), что миндалевидное тело выполняет ряд важных функций. Рассмотрим их более детально.

1. **Участие в анализе сенсорных сигналов.** Электрическая активность миндалины характеризуется разноамплитудными и разночастотными колебаниями, без превалирования какого-либо ритма. Фоновые ритмы нередко коррелируют с ритмом дыхания, частотой сердечных сокращений. Миндалина реагирует многими своими ядрами на зрительные, слуховые, интероцептивные, обонятельные, кожные раздражения, причем все эти раздражения вызывают изменение активности любого из ядер миндалины, что говорит об участии миндалины в их анализе. В целом электрические ответы сенсорных нейронов миндалины на внешние раздражения длятся, как правило, до 85 мс, т. е. значительно меньше, чем реакция на подобные же раздражения сенсорных нейронов новой коры.

2. **Участие миндалины в регуляции вегетативных функций.** Нейроны миндалины (а также нейроны, прилегающих к ней структур (периамигдалярной и энторинальной коры, парагиппокампальной извилины) можно рассматривать как один из высших парасимпатических центров, который реализует свой эффект через ядра

гипоталамуса. Некоторые авторы называют миндалину как высший центр ваго-вагальных рефлексов. Действительно, раздражение ядер миндалины вызывает выраженный парасимпатический эффект в отношении сердечно-сосудистой системы — урежает сердечный ритм, снижает проводимость сердечной мышцы (хотя в ряде случаев наблюдается аритмия и экстрасистолия), понижает АД. Кроме того, раздражение ядер миндалины угнетает внешнее дыхание, а иногда вызывает кашлевую реакцию, чихание.

При возбуждении нейронов, ответственных за формирование отрицательных эмоций, нередко наблюдаются и выраженные изменения в деятельности висцеральных органов, например, уменьшение коронарного кровотока, повышение АД, снижение содержания в крови эритроцитов и гемоглобина. Все это объясняет причину того, что нередко ярость, страх и агрессивность могут стать причиной выраженной патологии сердечно-сосудистой системы (стенокардии, инфаркта миокарда, гипертонии, нарушения мозгового и коронарного кровообращения).

При раздражении миндалины повышается пищевое поведение (появляются реакции принюхивания, облизывания, жевания, глотания), а также усиливается секреторная и моторная функция пищеварительного тракта. Вот почему при раздражении нейронов, ответственных за формирование отрицательных эмоций (ярость, агрессивность), нередко наблюдается изменение кислотности желудочного сока (чаще — снижение, реже — повышение).

Показана и причастность миндалины к регуляции процессов мочеобразования, мочеиспускания и сократительной деятельности матки. В то же время разрушение миндалины не вызывает существенных изменений в деятельности внутренних органов, что, видимо, говорит о наличии дублирующих механизмов вегетативных регуляций. Показано, что миндалина (в отличие от гиппокампа) стимулирует систему гипофиз-надпочечники, т. е. повышает выброс глюкокортикоидных гормонов в кровь. При отрицательных эмоциях повышение уровня глюкокортикоидных гормонов нередко наблюдается в течение длительного времени (до 12—24 ч). Это объясняет длительность протекания эмоционально-стрессовых реакций и после прекращения действия нейрогенных стрессоров.

3. **Участие миндалины в формировании эмоционального состояния.** На основании опытов с самораздражением и клинических наблюдений (Д. Олдс, П. Мак Лин, Х. Дельгадо) установлено, что нейроны правой миндалины (преимущественно базолатерального комплекса) подобно нейронам орбитофронтальной коры, а также нейронам медиального гипоталамуса и центрального серого вещества участвуют в формировании таких эмоциональных реакций как страх, грусть, гнев, ярость, агрессия. Этому противодействует возбуждение нейронов ядер перегородки, нейронов препириформной

коры, латеральных ядер гипоталамуса и медиального переднемозгового пучка.

Действительно, повреждение миндалины у животных приводит к исчезновению страха, к успокоению, к утрате способности проявлять ярость и агрессию. Животные становятся доверчивыми, а формирование условного рефлекса страха становится затруднительным. Например, обезьяны с поврежденной миндалиной спокойно подходят к гадюке, вызывавшей ранее у них ужас, бегство. В случае повреждения миндалины исчезают некоторые врожденные безусловные рефлексы, реализующие агрессию. Формирование бесстрашия у человека при болезни Урбаха — Вите объясняется разрушением миндалины.

В целом появление бесстрашия и других симптомов, возникающих при повреждении миндалины, например, утрата материнского поведения, получило название синдрома Клювера — Бюси. Стимуляция левой миндалины вызывает в основном положительные эмоции (счастье) и лишь изредка отрицательные.

4. **Роль миндалины в принятии решения и в регуляция поведения.** Миндалина (особенно, правая), имеет отношение к принятию решений. Она регулирует пищевое поведение и аппетит. Так, показано, что повреждение миндалины у кошки ведет к усилению аппетита и к ожирению, а у крыс — снижает обучение, стимулируемого пищей. Миндалина имеет отношение к половой ориентации — у гомосексуальных мужчин миндалина работает преимущественно по женскому типу, т. е. доминирует левая миндалина, а у гомосексуальных женщин — по мужскому типу, т. е. доминирует правая миндалина.

Миндалина имеет отношение к регуляции полового поведения, т. к. ее повреждение у животных приводит к гиперсексуальности, к возникновению половых извращений, которые снимаются кастрацией и вновь возникают при введении половых гормонов. Косвенно это указывает на контроль со стороны нейронов миндалевидного тела в отношении продукции половых гормонов. Миндалина имеет отношение к формированию родительского поведения.

5. **Участие миндалины в реализации психических функций.** Миндалина совместно с гиппокампом, у которого имеются нейроны новизны, отражающие наиболее вероятные события, вычисляет вероятность событий, так как в ней содержатся нейроны, фиксирующие наиболее маловероятные события. Миндалина (преимущественно правая) имеет отношение к краткосрочной и долгосрочной памяти, создавая ассоциации времени, места и эмоциональных переживаний. Наличие эмоционального компонента повышает прочность консолидации и препятствует стиранию памяти, что особенно характерно для женщин. Миндалина имеет отношение к распознанию лиц и к распознанию феромонов. Люди с большим

объемом миндалины лучше запоминают и оценивают внешность других людей, лучше распознают эмоции по выражению лица, имеют более высокую творческую активность, лучше интегрируются в общество, для них характерна более высокая способность к общению с людьми. Не исключено, что повышенный объем серого вещества в правой миндалине вызывает формирование консервативных (нелиберальных) политических взглядов.

Роль миндалины в формировании психических расстройств. Полагают, что дисфункция миндалины имеет отношение к формированию тревожных расстройств, депрессии, биполярных расстройств, аутизма, агрессивности, алкоголизма. В частности, дисфункция левой миндалины имеет отношение к формированию социофобии, обсессивно-компульсивных расстройств, посттравматического стрессового расстройства, общей тревожности.

8.5. Патология лимбической системы

Так как лимбическая система относится к неспецифическим системам мозга, главной функцией которых является организация целостного поведения, то патология лимбической системы характеризуется нарушениями поведения, ухудшением адаптационных способностей и проявлением синдрома эмоционально-мотивационных, вегетативно-эндокринных, мнестических и сонно-бодрственных нарушений (Шутов А. А. и соавт., 1994). При этом вегето-висцеральные нарушения не уступают по своим проявлениям таковым при поражении гипоталамуса — одного из высших вегетативных центров. Например, при поражении гиппокампа у человека развиваются выраженные нарушения работы сердца. Особенно характерно развитие абдоминальных и гипервентиляционных (учащенное с остановками дыхание) кризов, которые всегда сопровождаются эмоциональными расстройствами и чаще всего имеют парасимпатическую направленность.

Мнестические расстройства (синдром С. С. Корсакова) характерны для грубых двухсторонних нарушений гиппокампа и других структур лимбической системы — больной утрачивает способность к запоминанию текущих событий, к фиксации новой информации. При этом правостороннее нарушение ведет к дефектам пространственной памяти, а левостороннее — нарушает речевую память. Этот синдром часто наблюдается у больных хроническим алкоголизмом. Поражение гиппокампа (например, при развитии опухоли, при травмах и ишемии), являющегося генератором тета-ритма, нередко приводит к развитию эпилептических припадков. С учетом того, что гиппокамп расположен в височной доле, то вызываемые им припадки получили название височных. Так как нейроны гип-

покампа относятся к полисенсорному типу, то припадки могут быть вызваны различными сенсорными раздражителями, включая звуковые и световые.

Поражение лимбической системы нередко приводит к нарушению эмоциональной и мотивационной сфер. Так, частыми симптомами являются появление постоянного чувства страха, напряжения, тоски, гнева, депрессии, эмоциональной неустойчивости. У пациентов с поражением лимбической системы нередко наблюдается нарушение мотивационного, соответствующего обстановке поведения, с распадом плана действия, появлением неконтролируемых движений и действий. Все это объясняется нарушением формирования эмоций, которые П. В. Симонов называл маяками поведения. Например, известно, что при двухстороннем поражении гиппокампа у человека развивается симптомокомплекс мотивационно-поведенческих расстройств, напоминающий синдром Клювера — Бюси у животных, т. е. нарушение сексуального поведения, эмоциональная тупость, ненасытный аппетит (полифагия) и расстройства памяти, которые характеризуются невозможностью обучения.

Лимбическая система, как известно, включает в себя структуры ретикулярной формации среднего мозга, в связи с чем некоторые авторы предлагают говорить о лимбико-ретикулярном комплексе (ЛРК). Считается, что нарушение связей между ретикулярной формацией и другими компонентами лимбической системы приводит к развитию вегетативной дистонии. Ярким проявлением вегетативной дистонии являются вегетативные кризы, которые носят симпатическую или парасимпатическую направленность и которые протекают обязательно с эмоциональными расстройствами. Больной при этом испытывает страх смерти, тревогу, отчаяние. Поэтому вегетативные кризы нередко называют паническими атаками. Вне кризов такие пациенты не могут адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Они плохо переносят недосыпание, смену погоды, жаркие бани, душные помещения, длительные перерывы в приеме пищи, психоэмоциональные стрессы, длительное стояние; у них часто развиваются обмороки, а у женщин существенно ухудшается самочувствие в предменструальный период.

8.6. Морфологические и физиологические особенности новой коры большого мозга, или неокортекса

Исключительная роль новой коры головного мозга в организации сложных форм высшей нервной деятельности, ее более позднее эволюционное возникновение и наиболее бурное развитие, высший иерархический уровень вертикально согласованной деятельности

ЦНС составляют наиболее существенные особенности этого отдела мозга. Они привлекли и продолжают удерживать внимание многих исследователей к изучению физиологии коры больших полушарий головного мозга.

В настоящее время на смену представлениям о монопольном участии новой коры в формировании сложных форм поведения пришло представление о ней, как высшем уровне таламокортикальных систем, функционирующих совместно с таламусом, стриопаллидарной, лимбической и другими системами головного мозга. В то же время, как писал И. С. Беритов, «новая кора является нервным субстратом психического переживания внешнего мира — его восприятия и создания его образов, которые сохраняются на более или менее долгое время».

Принципы организации структуры новой коры. Основной структурной особенностью коры является экранный принцип ее организации (гипотеза А. А. Заварзина). Главное в экранной организации нейронных систем заключается в геометрическом распределении проекций высших рецепторных полей на большой поверхности нейронального поля коры. Возникновение экранной организации связано с появлением предметного восприятия и определяет структурные основы более высшего уровня анализа. Для экранной организации наиболее характерна правильная организация клеток и волокон, которые идут перпендикулярно поверхности или параллельно ей. Такая сходная ориентация многих нейронов коры обеспечивает возможности для объединения нейронов в группировки. На смену этой гипотезе пришла модульная концепция организации новой коры у млекопитающих и человека (Маунткастл В., 1957), в основе которой лежит представление о вертикальных колонках как основе функционирования неокортекса (Обухов Д. К. и соавт., 2019). Для того, чтобы понять принципы организации структуры коры, рассмотрим представление о клеточном составе неокортеса.

Клеточный состав в новой коре очень разнообразен; величина нейронов колеблется от 8—9 до 150 мкм. Преобладающее большинство клеток (их в коре человека 15 млрд) относится к двум типам: пирамидным и звездчатым. Кроме того, в новой коре имеются и веретенообразные нейроны.

Пирамидные нейроны имеют форму тела в виде пирамидки, от основания которой отходит обычно длинный аксон, который может покидать серое вещество, проходя в другие зоны коры, другое полушарие или в структуры мозгового ствола. Различают проекционные (крупные), ассоциативные (средние) и вставочные (мелкие) пирамидные нейроны. От верхушки пирамиды вверх поднимаются апикальные дендриты, которые, проходя через несколько слоев коры, делятся Т-образно на тонкие концевые веточки; вблизи основания горизонтально отходят в стороны короткие базальные

дендриты. И апикальные, и базальные дендриты густо усеяны «шипиками».

Звездчатые нейроны отличаются от пирамидных тем, что их дендриты отходят от всей поверхности тела нейрона. Аксон звездчатых нейронов короткий, сильно ветвящийся. Он обеспечивает короткие связи внутри данной нейронной группировки.

Веретенообразные нейроны имеют более длинные аксоны, распространяющиеся чаще горизонтально в пределах серого вещества.

Нейронная, синаптическая и нейрохимическая организация неокортекса. Согласно современным представлениям нейроморфологов (Обухов К. Д. и соавт., 2019), в разных отделах и участках полушарий кора значительно варьирует по общей толщине и толщине составляющих ее слоев, количеству этих слоев и подслоев, числу, плотности и размерам нейронов, на что впервые обратил внимание профессор Киевского университета В. А. Бец. В последующем Корбиниан Бродман (Brodmann K.) и другие нейроморфологи создали цитоархитектонические карты коры больших полушарий человека и ряда млекопитающих, разделив ее (у приматов) на 11 областей, включающих 52 поля. По уточненной классификации И. Н. Филимонова, основная область коры — это новая кора (неокортекс, изокортекс), остальные части коры — это древняя кора (палеокортекс), старая кора (архикортекс) и межуточная кора (мезокортекс), состоящая из периархикортекса, отделяющего новую кору от старой, и перипалеокортекса, отделяющего новую кору от древней.

Новые исследования показывают, что кора имеет более дробное строение, т. е. классические цитоархитектонические поля и функциональные зоны полушарий состоят из большого числа полей и подполей. Выявлена, в том числе методами магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, высокая индивидуальная вариабельность (пластичность) неокортикальных полей и зон у человека. Это означает, что карта каждого мозга уникальна, и это необходимо учитывать при проведении экспериментов или операций на мозге.

Цитоархитектоническая и нейронная структура неокортекса. Согласно обобщенным данным (Обухов К. Д. и соавт., 2019), неокортекс в большинстве зон и полей имеет типичное шестислойное строение. Каждый слой коры характеризуется определенным набором клеточных элементов, системой афферентных и эфферентных связей.

Слой I (молекулярный) развивается в онтогенезе очень рано как краевая зона стенки мозга и, по сути дела, не принадлежит корковой пластинке. Основу слоя составляют терминальные ветвления аксонов клеток нижележащих слоев, а также апикальные дендриты пирамидных нейронов, на которых оканчиваются ГАМК-ергические аксоны корково-корковых связей. В этом слое присутствуют клетки

Кахаля — Ретциуса и клетки Мартиноти, а также волокна от нейронов неспецифических подкорковых систем мозга (модуляторные норадренергические, дофаминергические и серотонинергические волокна из ствола мозга). Все эти волокна располагаются преимущественно параллельно поверхности коры. Каждый аксон таких волокон образует до нескольких тысяч аксо-дендритных (35 %) и аксо-шипиковых (66 %) касательных синапсов, объединяя группировки пирамидных нейронов по горизонтали. В этом слое плотность синаптических контактов выше, чем во всех других слоях коры. Кроме классических медиаторов, в аксонных окончаниях слоя I выявлены различные комедиаторы и нейропептиды (вазоактивный интестинальный пептид, или VIP-нейропептид, холецистокинин, нейропептид Y и др.).

Слой II (наружный зернистый, или наружный гранулярный) содержит большое количество мелких и средних по размеру звездчатых и пирамидных нейронов. Ширина и клеточная густота слоя II в различных полях коры значительно различаются. Основная масса синапсов представлена аксо-дендритными и аксо-соматическими тормозными ГАМК-ергическими контактами, которые располагаются на теле пирамидных нейронов слоя или на проксимальных участках дендритов. В этом слое синапсы распределяются неравномерно, образуя скопления, или синаптические поля (гроздья, гнезда). Этот слой играет важную роль в деятельности неокортекса, так как в данный слой приходят многочисленные каллозальные (комиссуральные) и ассоциативные внутрикортикальные волокна, которые переключаются на нейронах слоя.

Слой III (наружный слой пирамидных нейронов) состоит в основном из мелких и средних пирамидных нейронов и корковых интернейронов разного типа. В слое также преобладают аксо-шипиковые контакты (55 %), но, как и в слое II, появляется большое количество (12 %) аксо-аксональных контактов, образованных аксонами специализированных тормозных звездчатых интернейронов. Морфология слоя сильно варьирует от поля к полю, в связи с чем он часто разделяется на ряд подслоев (вариант гранулярной коры).

Слой IV (внутренний зернистый, или внутренний гранулярный) состоит в основном из кортикальных интернейронов разного типа и небольшого количества пирамидных нейронов. У млекопитающих этот слой наиболее изменчив, в связи с чем по строению слоя IV новую кору классифицируют на гомотипическую и гетеротипическую, поскольку в ряде полей этот слой разделяется на ряд подслоев (например, в зрительной коре в слое IV выделяют от трех до четырех подслоев). В слое преобладают аксо-дендритические контакты (60 %; в основном на проксимальных сегментах дендритов), много аксо-аксональных (12 %) и аксо-шипиковых (30 %)

синапсов. Особенность слоя IV состоит в том, что в нем оканчивается основная масса таламических афферентов, образующих аксонное сплетение в коре (наружную полоску Белларже). Для приматов и человека характерно наличие в слоях III—IV большого количества мелких звездчатых интернейронов, из-за чего неокортекс человека часто обозначают термином **«koниокортекс»** — пылевидная кора.

Слой V (внутренний пирамидный слой) содержит популяцию крупных и гигантских пирамид и небольшое количество звездчатых интернейронов разного вида. В ряде гетеротипических полей этот слой разделяется на ряд подслоев, а его элементы достигают гигантских размеров (80—120 мкм). Это так называемые гигантские пирамиды Беца, которые наблюдаются в поле 4 (по Бродману) в прецентральной области, или пирамиды Мейнерта (поле 17 в затылочной области). Апикальные дендриты пирамид проходят через все вышележащие слои коры, достигая молекулярного слоя, а аксоны пирамид образуют основную массу корковых эфферентных волокон разного типа (ассоциативных, каллозальных и проекционных). Многочисленные коллатерали аксонов пирамидных клеток слоя V образуют еще одно сплетение в коре — внутреннюю полоску Белларже.

Слои VI—VII (слой веретеновидных нейронов) состоит из мелких полигональных нейронов и специальных веретеновидных клеток (нейроны Мартинотти). Этот слой отличает довольно сложная синаптоархитектоника: здесь встречаются синаптические комплексы конвергентного и дивергентного типов, смешанные и реципрокные синапсы преимущественно аксо-дентритического типа (до 60 %) и другие виды синапсов.

Нейроны новой коры человека и животных. Полагают (Обухов К. Д. и соавт., 2019), что нейронная структура неокортекса чрезвычайно сложна. По классификации Г. И. Полякова, в неокортексе человека выделяется до 56 разновидностей нейронов, которые условно разделены на три большие группы: пирамидные нейроны, непирамидные нейроны и переходные нейроны.

Пирамидные нейроны (ПН) располагаются во всех слоях коры (кроме первого) и характеризуются большим разнообразием форм и размеров. Для типичных пирамид характерно тело конусовидной формы, размеры которого колеблются по высоте от 15 до 120 мкм. Чем глубже слой коры, тем крупнее пирамиды. От апикального полюса нейрона отходит дендрит (или дендриты), достигающий слоя I, где он дихотомически ветвится. От базальной части тела отходит более или менее развитая система базальных дендритов (от 4 до 16). На дендритах располагается огромное количество шипиков. Основная ветвь аксона направляется вниз, выходя за пределы коры, образуя систему эфферентных связей коры. Большинство пирамидных нейронов коры имеют наряду со сложной системой

дендритных ветвлений и сложную систему аксонных ветвлений, образующих богатую сеть коллатералей в пределах коры. Это косвенно указывает на то, что пирамидные нейроны коры принимают активное участие в образовании системы внутрикорковых ассоциативных связей.

Пирамидные нейроны во всех слоях коры располагаются группами по 5—8 клеток, а их апикальные дендриты образуют вертикальные пучки. Доля пирамидных нейронов составляет (в зависимости от зоны и поля коры) от 50 до 90 % клеток. С этим же связано и то, что 3/4 всех синапсов в коре образуют пирамидные нейроны.

Медиаторами в аксонных окончаниях пирамидных нейронов служит глутамат, оказывающий возбуждающее действие на клетки-мишени. Там же обнаружен комплекс комедиаторов и нейропептидов (энкефалин, ацетилхолин, АТФ и ее производные).

Непирамидные нейроны (НПН) — это наиболее гетерогенная группа нейронов неокортекса. По предложению С. Рамон-и-Кахаля, непирамидные нейроны неокортекса разделяются на две большие группы: **шипиковые звездчатые нейроны** и **бесшипиковые/редкошипиковые звездчатые нейроны.**

Первая группа достаточно гетерогенна: среди них есть как «проекционные нейроны», чьи аксоны достигают соседних областей полушария (длинноаксонные шипиковые звездчатые нейроны), так и шипиковые короткоаксонные нейроны, чьи аксоны распространяются в локальном участке коры внутри данного слоя или соседних слоев коры.

Вторая группа НПН представлена преимущественно короткоаксонными бесшипиковыми или редкошипиковыми внутрикорковыми интернейронами. В настоящее время среди нейронов второй группы выделяют:

1) нейроглиоморфные клетки — мелкие мультиполярые клетки с очень компактной системой дендритных и аксонных ветвлений;

2) мелкие корзинчатые клетки — мультиполярные нейроны мелких и средних размеров, отличающиеся присутствием многочисленных вертикальных претерминальных аксонных ветвлений в пределах 100—120 мкм;

3) клетки-канделябры — клетки-интернейроны специфической формы, имеющие короткие вертикально направленные аксонные терминальные веточки — «свечи»; это важнейшие тормозные элементы коры, аксоны которых образуют синапсы исключительно на начальных сегментах аксонов пирамидных нейронов (ПН);

4) крупные звездчатые нейроны — стандартный тип, наиболее распространенный тип короткоаксонных интернейронов коры, клетки мелких и средних размеров с дендритами мультиполярной или биполярной ориентации, и с аксонами, образующими богатые разветвления во всех плоскостях и слоях коры;

5) нейроны с дугообразным ходом аксонных ветвлений — дают множественные вертикальные и нисходящие коллатерали во всех слоях коры;

6) большие корзинчатые нейроны — интернейроны с длинными дендритами и системой длинных же горизонтальных аксонных ветвлений, простирающихся на сотни микрон и дающих богатые концевые разветвления (корзинки) на телах пирамид слоя V;

7) биполярные клетки — мелкие и средние по размеру нейроны, имеющие систему вертикально ориентированных дендритных пучков биполярной ориентации, и с аксоном, образующим небогатую сеть восходящих и нисходящих коллатералей, контактирующих с шипиками на апикальных дендритах пирамид;

8) клетки с «двойным букетом» — мультиполярные и биполярные нейроны с аксоном, образующим богатую сеть вертикально ориентированных восходящих и нисходящих коллатералей; они контактируют с корковыми интернейронами, оказывая на них тормозное влияние;

9) клетки Мартинотти — мультиполярные или биполярные редкошипиковые клетки, расположенные в нижних слоях коры и аксон которых образует два сплетения — одно около тела клетки, другое — на отдалении от тела клетки; ветвление аксона может распространяться как среди клеток своего слоя, так и пронизывать всю кору от слоя VI до слоя I, где он дает горизонтальные или вееобразные разветвления;

10) горизонтальные клетки Кахаля — Ретциуса — мелкие редкошипиковые мультиполярные интернейроны, аксоны которых образуют горизонтальные ветвления в пределах слоя I и которые оканчиваются на апикальных дендритах пирамидных нейронов нижележащих слоев.

Есть также нейроны, не вошедшие в данную классификацию.

Все интернейроны неокортекса образуют синапсы — как с пирамидами, так и с непирамидными нейронами, а местом окончания синапсов могут быть разные части клетки-мишени. Большинство непирамидных нейронов (НПН) коры являются тормозными элементами. Медиатором у 90 % интернейронов является ГАМК, а в качестве комедиаторов выступают соматостатин, нейропептид Y, кальбиндин, парвальбумин, кальретинин, холецистокинин и другие нейропептиды. Кроме того, интернейроны коры связываются между собой и через электрические контакты (эфапсы).

Важно отметить, что медиаторы, выделяемые из аксонных терминалей НПН, могут диффундировать по межклеточным пространствам мозга на определенное расстояние и взаимодействовать со многими клетками, осуществляя так называемое модуляторное, несинаптическое влияние на значительные популяции нейронов коры.

Интернейроны (непирамидные нейроны) — это самые молодые элементы коры, формирующиеся на последних этапах пренатального и в первый период постнатального развития. То есть эти нейроны завершают формирование структурно-функциональной целостности коры. Наличие в коре определенного набора звездчатых коротких аксонных нейронов является важным показателем уровня фило- и онтогенетического развития коры. В нейроморфологии даже используется специальный термин «звездчатость», определяющий уровень структурно-функционального развития коры.

В целом интернейроны составляют от 15 до 30 % от общего числа нейронов коры, а соотношение между пирамидными нейронами (ПН) и непирамидными (НПН) нейронами для всей коры составляет примерно 85 : 15. Больше всего ПН в подслое VIa — 93 %, много их оказалось и в слое IV — 53 %; НПН присутствуют во всех слоях коры, но больше всего их в слоях III—IV.

Переходные формы корковых нейронов сочетают в себе признаки того или иного основного класса нейронов: например, пирамидо-звезды, звездообразные пирамиды, пирамидо-веретена и т. п. Их присутствие в коре демонстрирует проявление в строении нервной системы позвоночных принципов полиморфизма и структурной переходности. Полагают (Обухов Д. К. и соавт., 2019), что базовый принцип строения неокортекса сложился в эволюции млекопитающих достаточно давно, т. е. с появлением первых млекопитающих (примерно 200 млн лет назад, в начале мезозоя).

Модульная концепция организации новой коры у млекопитающих и человека. В настоящее время наибольшее распространение получила модульная концепция структурно-функциональной организации коры, которую в 1957 г. предложил Вернон Маунткастл (Mountcastle V.). В ней акцент делается на вертикальном принципе формирования и функционирования неокортекса (Обухов Д. К. и соавт., 2019). Она пришла на смену гипотезе А. А. Заварзина о слоистой (экранной) организации неокортекса. Согласно модульной концепции, субстратом обработки поступающей в кору информации являются отдельные, вертикально ориентированные колонки нейронов (**микромодули**), объединенные в **макромодуль** (рис. 8.6). Большинство зон неокортекса у млекопитающих имеет модульное строение. Функционально колонки обособлены друг от друга системой взаимных связей, обеспечивающих эффект латерального торможения.

Каждая вертикальная колонка представляет собой вертикальный цилиндр диаметром около 100—150 мм, включающий в себя нейроны всех слоев коры. Таким образом, диаметр цилиндра вертикальной колонки соответствует диаметру элементарного нейронного ансамбля в коре (Коган А. Б., 1979). В состав корковых

модулей входят три группы клеток: 1) «афферентные» нейроны, 2) интернейроны, формирующие сложную систему внутри- и межмодульных связей и 3) «эфферентные» нейроны, аксоны которых выходят за пределы модуля и данного участка коры. Иначе говоря, колонка — это нейронное объединение, или локальная нервная сеть, которая, перерабатывает информацию и передает ее с входа на выход. Каждая из этих групп нейронов и даже отдельные их элементы образуют в составе модуля сложнейшую систему пространственно четко организованных «микромодулей» разного вида и размеров.

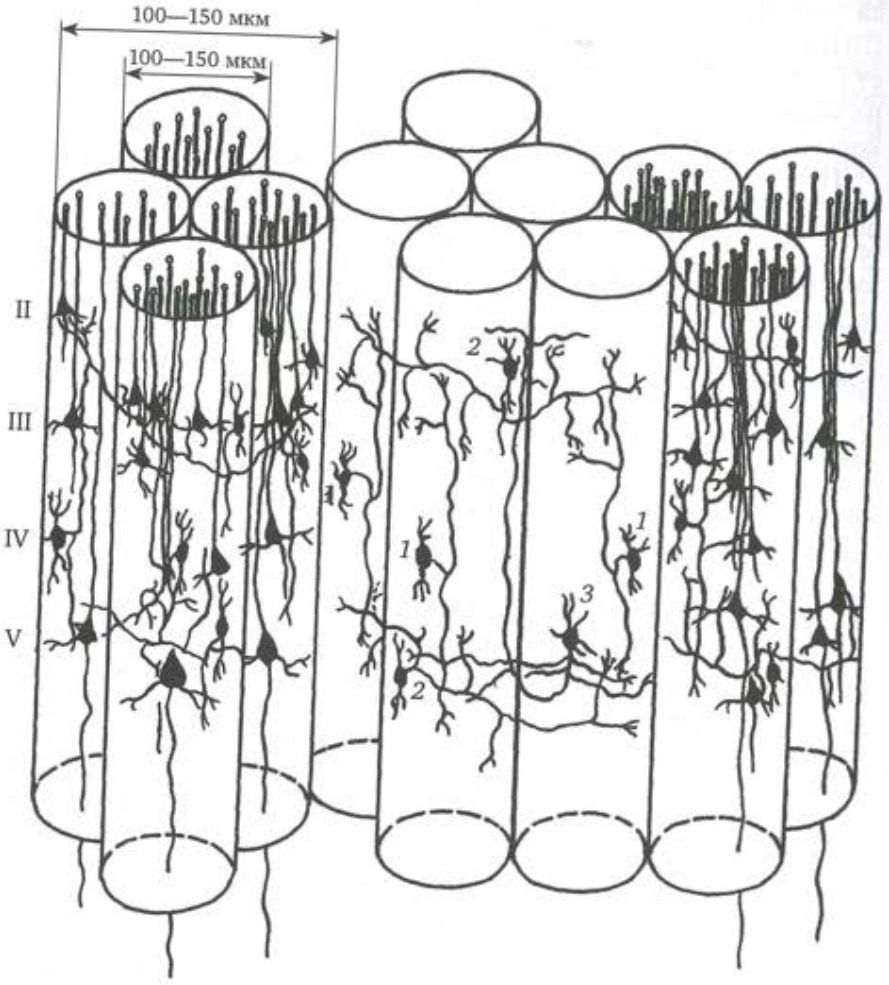


Рис. 8.6. **Схема взаимоотношений колонок (микромодулей) и функциональных модулей в коре мозга низших приматов, основанная на внутрикорковом торможении:**
II, III, IV, V — слои коры; *1* — веретенообразный нейрон; *2* — пирамидный нейрон; *3* — звездчатый нейрон (А. С. Батуев, 1984)

Основной морфологической предпосылкой формирования нейронных объединений являются дендритные пучки, образованные апикальными дендритами групп пирамидных нейронов. Подобные пучки дендритов располагаются по углам своеобразных шестиугольников, причем расстояние между дендритными пучками одинаковое. В этом случае группы пирамидных нейронов (ПН) могут входить в состав соседних модулей, что создает основу мозаичного перекрытия и является элементом пластичности модулей. В дендритных пучках создаются благоприятные условия как для дивергенции импульсов, когда одно эффрентное волокно образует несколько контактов с разными дендритами пучка, так и для конвергенции импульсов, когда на одном дендрите оканчиваются аксоны из разных источников.

В модуле есть также непирамидные нейроны (НПН), в частности звездчатые короткоаксонные интернейроны «с двойным букетом». Именно они за счет особой системы аксонных ветвлений формируют вместе с пирамидными нейронами регулярные миниколонки (диаметром до 60 мкм).

Число клеток, входящих в элементарный корковый модуль (миниколонка) млекопитающих, составляет примерно 110 клеток. Каждая такая группировка формируется в онтогенезе из отдельных нейрогенетических локусов в вентрикулярной зоне стенки желудочка мозга. В продуцировании нейронов модуля одновременно участвует не более 10 клеток. Каждый локус продуцирует за один митотический цикл 7—9 нейронов, а с учетом числа формирования генераций нейронов, общее число клеток элементарного модуля приближается к 110. Данное число характерно для коры всех млекопитающих: от ежика до человека.

Согласно В. Маунткастлу (1957), для функционирования колонки характерны пять основных принципов:

1) все нейроны колонки реагируют на одну и ту же модальность однотипных сенсорных стимулов;

2) все нейроны колонки имеют почти одинаковые рецептивные поля;

3) все нейроны колонки отвечают на раздражение рецептивных полей с одинаковым латентным периодом;

4) вертикальные колонки, нейроны которых реагируют на различные модальности однотипных сенсорных стимулов, пространственно разнесены;

5) активация одной колонки вызывает торможение соседних, непосредственно окружающих ее колонок, а за счет системы горизонтальных связей в коре колончатая организация совместима с принципом горизонтального перекрытия рецепторного представительства в коре.

Размеры модуля коррелируют с размером ветвления таламических афферентов в коре (500—1000 мкм). Колонкам корковых нейронов присуща тонкая функциональная специализация. Так, в соматосенсорной коре каждая колонка иннервирует только одно спинальное моторное ядро и получает строго определенные, топографически раздельные кожные и проприоцептивные сигналы с конечности, иннервируемой этим ядром.

Элементарные модули объединяются в **макромодули**, т. е. в функциональный корковый модуль (Батуев А. С., 1981). Это объединение осуществляется за счет горизонтального ветвления аксонов специфических таламокортикальных афферентов, а также за счет горизонтальных связей аксонов звездчатых клеток и аксонных коллатералей пирамидных нейронов. При этом специфические и ассоциативные афференты приходят к нейронам III и IV слоев коркового модуля, а неспецифические афференты связаны с нейронами всех слоев, но особенно плотно — с нейронами I слоя. Эфферентные выходы коркового модуля также распределены по слоям: идущие к таламусу — в IV слое, идущие к спинному мозгу, стволу и к базальным ядрам — в V слое, а идущие в ассоциативные области коры — в II—III слоях. В целом каждый макромодуль содержит от 3000 до 10 000 нейронов, а его диаметр составляет 300—600 мкм. Общее количество макромодулей в коре колеблется от 0,6 до 2—3 млн у млекопитающих животных и до 600 млн у человека.

По мере усложнения мозговой организации в филогенезе появляются особенности модульной организации в разных областях неокортекса. Так, в соматосенсорной коре грызунов формируются «бочонки», а в лобных долях приматов наряду с сохранением вертикальных колонок формируются модули типа «ловушек». Большое значение в функционировании модулей коры имеют процессы внутрикоркового торможения, реализуемые системой тормозных интернейронов. Тормозные механизмы организуют конвергенцию афферентных потоков к одному корковому модулю, взаимодействие между вертикальными колонками внутри модуля и взаимодействие между модулями.

Таким образом, за счет развитой системы горизонтальных связей в коре колончатая организация совместима с принципом горизонтального распространения информации в коре. Это создает основу пластичности модульной структуры коры, поскольку позволяет включать/выключать в данный момент времени разное количество миниколонок, входящих в состав более крупных морфофункциональных объединений коры.

Распределенные системы новой коры как высший этап интеграции нейронов. Тормозные и возбудительные взаимодействия между функциональными модулями коры лежат в основе формирования более крупных объединений — распределенных систем коры головного мозга. Модули, из которых складываются распределенные системы, связаны между собой в последовательные и параллельные объединения, поэтому у такой системы имеется несколько входов и выходов. Командная функция ее динамически распределяется по тем участкам, куда в данный момент приходит наиболее важная информация. По существу, распределенные системы, описанные В. Маунткаслом, совпадают с доминирующими динамическими констелляциями А. А. Ухтомского. Таким образом, в коре головного мозга имеются разнокалиберные объединения нейронов: элементарные нейронные ансамбли, вертикальные колонки коры, корковые модули и динамические распределенные системы мозга.

Модульный принцип организации коры предполагает наличие нескольких уровней блоков нейронных группировок, конструкция которых имеет сходные черты в различных областях коры. Каждый модуль может участвовать во многих функциональных системах различной сложности, организующих адаптивное выполнение сложных поведенческих актов.

8.7. Цитоархитектонические поля коры большого мозга и локализация функций в коре

У различных млекопитающих и в различных участках новой коры одного и того же животного или человека имеются определенные особенности в тонкой нейронной организации, количестве и размерах нейронов, ходе волокон, ветвлении дендритов, толщине слоев. На основании такого цитоархитектонического различия в коре больших полушарий выделяются цитоархитектонические поля и области. К. Бродман (1909) в коре мозга человека выделил 11 областей, включающих в себя 52 поля (рис. 8.7). Так, в расположенную впереди лобную область включены поля 8, 9, 10, 11, 12, а также 44, 45, 46, 47. В прецентральную область — поля 4 и 6, в постцентральную область — поля 1, 2, 3, 43. Теменная область включает в себя поля 5, 7, 39, и 40, а затылочная 17, 18, 19. Височная область состоит из очень большого количества цитоархитектонических полей — 20, 21, 22, 36, 37, 38, 41, 42, 52. Те поля, у которых возникающая в онтогенезе 6-слойная кора сохраняется и у взрослого животного, называются гомотипическими (изокортекс), изменяющиеся за счет уменьшения или увеличения числа слоев — аллотипическими (аллокортекс) и гетеротипическими (гетерокортекс).

Локализация функций в коре. В зависимости от характера выполняемых функций новая кора состоит из моторных, сенсорных и ассоциативных областей.

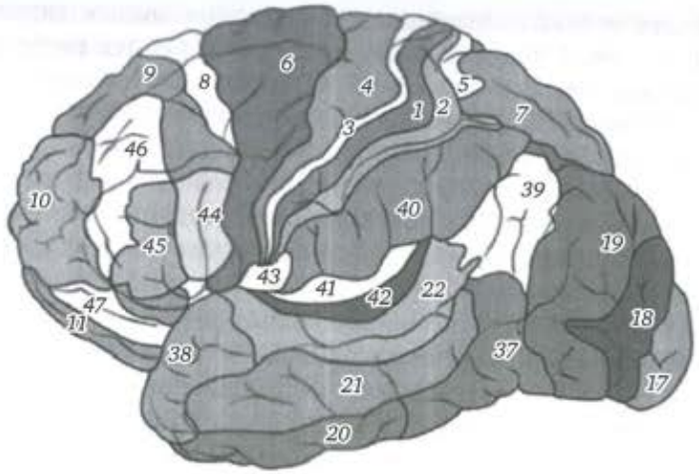


Рис. 8.7. **Цитоархитектонические поля К. Бродмана верхне-латеральной поверхности коры:** *1, 2, 3* — центры поверхностной и глубокой чувствительности (первичные соматосенсорные зоны); *4* — первичный моторный центр, начало кортикоспинального и кортикобульбарного путей (моторный гомункул); *5* — теменная ассоциативная зона (первичная соматосенорная область; центр стереогнозиса); *6* — вторичный моторный центр, центр планирования движений; *7* — теменная ассоциативная зона (третичная соматосенсорная зона; центр стереогнозиса); *8* — лобная ассоциативная зона (центр произвольного движения глаз); *9* — лобная ассоциативная зона (многофункциональный центр, участвующий в формировании кратковременной памяти, индуктивного мышления и слухового внимания, в оценке времени событий, в контроле беглости речи и наличия в ней ошибок); *10* — передняя префронтальная кора, или фронтополярная кора; лобная ассоциативная зона (центр высших когнитивных функций, в том числе памяти, мышления, планирования, принятия решений, центр регуляции когнитивных функций); *11* — часть орбито-фронтальной коры; лобная ассоциативная зона (центр планирования и принятия решений, корковый компонент системы вознаграждения, компонент системы переноса новой информации в долгосрочную память); при поражении поля *11* (как и поля *10*) возникает синдром переднего полюса лобной доли, или псевдомозжечковый синдром, который проявляется в нарушении статики и координации; *17* — первичная зрительная область; *18* — вторичная зрительная область (центр восприятия письменной речи); *19* — вторичная зрительная область (оценка значения увиденного); *20* — центр вестибулярного анализатора, центр распознавания сложных образов; *21* — вторичная слуховая область (центр обработки звуков и речи); *22* — вторичная слуховая область (речевой центр Вернике, при повреждении которого развивается сенсорная афазия, или афазия Вернике); *37* — акустико-гностический сенсорный центр речи Вернике (центр понимания речи, центр запоминания слов и фраз, центр распознавания лиц); *38* — акустико-гностический сенсорный центр речи Вернике, центр письменной речи; *39* — теменная ассоциативная зона (часть центра Вернике, в частности центр письменной речи); *40* — теменная ассоциативная зона (часть центра Вернике, в частности двигательный анализатор сложных профессиональных, трудовых и бытовых навыков);

41 — первичный центр слуха; *42* — первичный центр слуха (центр слуховой памяти); *43* — центр вкуса; *44* — часть моторного центра речи Брока (кинетико-моторный вербальный анализатор); *45* — часть моторного центра речи Брока, при нарушении *44*-го и *45*-го полей наступает моторная афазия, т. е. нарушаются речевые движения; *46* — двигательный анализатор сочетанного поворота головы и глаз в разные стороны; *47* — центр пения (речедвигательная составляющая центра пения).

Моторные зоны коры у приматов и человека расположены в прецентральной области (передней центральной извилине и задних отделах верхней и средней лобных извилин), в цитоархитектонических полях 4 и 6. Кроме них на медиальной поверхности коры расположена дополнительная моторная область. Детальная характеристика моторных зон коры дана в нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

Сенсорные зоны коры осуществляют высший уровень сенсорного анализа. Они получают афферентную импульсацию от специфических релейных ядер таламуса и, пространственно распределяя ее на экранной проекции, имеют топический принцип организации. Поэтому они называются проекционными зонами. В сенсорных зонах наряду со сложным анализом происходят интеграция и критическая оценка информации, которая приходит сюда по специфическим афферентным входам. Сенсорная афферентация, поступающая в кору, имеет множественное представительство: каждая из сенсорных зон включает зону первичной проекции, вторичную и третичную. Основными сенсорными зонами являются зрительная, слуховая и соматическая сенсорные системы коры.

Зрительная сенсорная система коры представлена в **затылочной доле (lobus occipitalis)**, или в затылочной коре несколькими извилинами (верхняя, боковая, язычная, клин). Основная функция затылочной доли — обработка зрительной информации. Это осуществляется в первичной зрительной коре, или в стриарной коре (поле 17 по Бродману) и во вторичной зрительной коре, или экстрастриарной коре (поля 18 и 19).

В первичной зрительной области (поле 17) имеется четкое пространственное распределение сетчатки — ретинотопическая организация. Так, кверху от шпорной борозды представлена верхняя половина сетчатки (нижняя половина поля зрения), а в нижней части поля 17 — нижняя часть сетчатки, в задней части — область желтого пятна. При локальном разрушении участков 17-го поля выпадают соответствующие участки поля зрения. В первичной зрительной области IV слой разделен на два подслоя. Такое разделение IV слоя коры связывают как с приходом сюда афферентации от сетчаток обоих глаз, так и с наличием в сетчатке фоторецепторов двух типов. Вертикальные колонки 17-го поля содержат нейроны с оди-

наковыми рецептивными полями. Как правило, признаком, объединяющим нейроны в колонке, является признак, доминирующий в зрительном осознании у данного вида животных. Например, у белок — по избирательности к направлению движения, у кошек — по ориентации рецептивных полей.

Способность нейронов зрительной коры детектировать линии и контуры определенной ориентации определяется пространственной организацией их рецептивных полей. Рецептивные поля нейронов зрительной коры имеют не концентрическую форму, а параллельное расположение антагонистических зон в виде вытянутых полос, определенным образом ориентированных в поле зрения. Кроме таких простых рецептивных полей имеются сложные рецептивные поля без антагонистических зон, захватывающие большую часть поля зрения. Нейроны, имеющие сверхсложные рецептивные поля, обладают избирательностью к нескольким характеристикам стимула (ориентация, размер, направление движения и т. д.).

В зрительной коре происходит не поточечное описание, как в нижележащих подкорковых уровнях анализа зрительной информации, а детектирование отдельных признаков зрительного образа, что позволяет уменьшить избыточность передаваемой информации. Опознание разных признаков зрительного образа в зрительной коре осуществляется параллельно, что дает возможность отвести зрительное изображение к какому-то определенному классу, опознать его.

Вторичные зрительные области (поля 18 и 19) осуществляют ассоциацию зрительной информации с тактильной, проприоцептивной и слуховой информацией. Такой синтез обеспечивает более полную оценку зрительной информации, дает представление о ее значимости. Поэтому поле 18 также именуется как центр восприятия письменной речи, а поле 19 как центр оценки значения увиденного. Если повреждение 17-го поля приводит к потере зрения, то повреждение полей 19 и 18 — к нарушению оценки увиденного; теряется способность понимать смысл написанного текста. Если электрическое раздражение 17-го поля вызывает у человека световые ощущения, то стимуляция 19-го поля — зрительные галлюцинации. Несколько зрительных областей расположены в нижней височной извилине (поле 37) и теменной ассоциативной зоне (угловая извилина, поле 39), которое рассматривается как часть центра Вернике, в том числе как центр письменной речи). При поражении поля 37 возникает зрительная предметная агнозия, при поражении поля 39 — нарушения восприятия пространственных отношений.

Слуховая сенсорная система коры локализована в височной доле (lobus parietalis), или слуховой, или темпоральной коре. Она состоит из первичных слуховых зон (поля 41 и 42), расположенных

в основном в латеральной борозде, и вторичных слуховых зон (поля 52, 22, 21).

В **первичную слуховую кору** приходят аксоны релейных клеток медиального коленчатого тела, несущих звуковую информацию. Здесь имеется четкое пространственное распределение представительства волосковых клеток разных частей улитки, воспринимающих звуки разной высоты, т. е. тонотопическая организация. Внутренняя часть извилины Гешля связана с анализом высоких тонов, а наружная часть — с восприятием низких тонов.

Все нейроны одной вертикальной колонки реагируют на звук одной и той же частоты. На кортикальном уровне слухового анализа различаются тон, громкость и характер коротких (менее 100 мс) звуковых сигналов; восприятие более продолжительных звуков возможно и на подкорковом уровне сенсорного анализа. У нейронов слуховой коры имеется четкая зависимость порога реакции от частоты звука: разные нейроны имеют свою оптимальную частоту, соответствующую минимальному порогу. Имеются группировки нейронов, реагирующие на изменение тона и громкости звуков. Электрическое раздражение первичной слуховой коры вызывает ощущение шума и звона в ушах, а одностороннее поражение вызывает нарушение слуха, но не приводит к полной глухоте в связи с сохранением слуховой коры в противоположном полушарии.

Вторичные слуховые зоны (поля 52, 22, 21, или центр Вернике) имеют ассоциативные связи с другими сенсорными системами, их деятельность связана с оценкой видовой и индивидуальной значимости звуковых сигналов. Отдельные участки вторичных слуховых полей в левом полушарии человека связаны с пониманием звучащих слов и способностью их произносить. Поэтому при их поражении (поле 22) возникает сенсорная афазия, или афазия Вернике, то есть глухота на слова. Полагают, что поле 20, локализованное в нижней височной извилине, является корковым центром вестибулярного анализатора.

Соматическая сенсорная система коры представлена в теменной (париетальной) коре. Эта кора содержит постцентральную, или заднюю центральную, извилину (gyrus postcenralis). Здесь находятся первичные сенсорные зоны таких анализаторов как проприоцептивный, вестибулярный, тактильный, температурный, вкусовой и висцеральный (поля по Бродману 1, 2, 3 и 43). Поэтому постцентральную извилину называют соматосенсорной корой. Сюда приходят аксоны релейных нейронов заднего вентрального ядра таламуса. Различные участки тела имеют здесь четкое пространственное представительство — соматотопический принцип организации (проекция нижних конечностей находится в верхней части постцентральной извилины, а проекция головы и верхней части тела — в нижней ее части).

Большинство нейронов первичной соматосенсорной зоны имеют локальные рецептивные поля; по мере перемещения стимула от центра рецептивного поля к периферии вероятность реакции падает. Вертикальные колонки объединяют нейроны, реагирующие на какую-нибудь одну из модальностей кожно-мышечной чувствительности. При электрической стимуляции локальных участков соматосенсорной коры у человека возникают ощущения давления, прикосновения или тепла на соответствующем участке противоположной стороны тела. При поражении участка этой области наступает потеря тонкой градации тактильных ощущений и появляется неловкость движения в соответствующей части тела. В области постцентральной извилины происходит также анализ вкусовых сенсорных сигналов.

В состав теменной коры также входят верхняя и нижняя теменные дольки, которые представляют собой ассоциативную теменную кору. В верхней дольке интегрируются сенсорные потоки из первичной соматосенсорной коры, т. е. от нейронов постцентральной извилины, что является важным для реализации таких высших психических функций как внимание и мотивация. В нижней теменной дольке происходит более сложная ассоциация сенсорных потоков, включая зрительные и слуховые потоки; это позволяет сформировать представление о внутреннем и внешнем пространстве, что является основой символического мышления. С участием нижней дольки реализуется процесс внешненаправленного и внутринаправленного внимания. Попутно отметим, что в нижней теменной дольке выделяют надкраевую (gyrus supramarginalis) и угловую (gyrus angularis) извилины. В надкраевой извилине (поле 40) расположен центр двигательного анализатора сложных профессиональных, трудовых и бытовых навыков (часть центра Вернике), а в угловой извилине (поле 39) расположен центр зрительного анализатора письменной речи (часть центра Вернике).

Ассоциативные зоны коры (в отличие от проекционных зон) не имеют специализированных входов, конкретных проявлений при стимуляции или поражении. С этой точки зрения они являются «молчащими» зонами. Однако в ходе филогенетического развития они приобретают все более важную роль в сложных формах поведения и у приматов занимают значительную часть неокортекса. Основными ассоциативными зонами являются теменная область (поля 5, 7, 39, 40) и лобная область (поля 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 24, 25, 32, 44, 45, 46 и 47).

Теменная ассоциативная область обеспечивает воссоздание целостных образов предметов или явлений. Здесь осуществляется интеграция афферентных потоков разных сенсорных систем. На нейронах теменной области происходит конвергенция афферентных потоков разной модальности, т. е. от различных сенсорных рецепторов, что создает оптимальные возможности для афферентного синтеза, лежащего в основе восприятия целостного образа предмета и его пространственно-временных отношений с другими предметами. Большинство нейронов теменной коры реагируют на стимулы двух или трех сенсорных модальностей. Имеются нервные клетки, которые возбуждаются лишь комплексом (ассоциацией) разносенсорных стимулов.

В теменной коре нет такой четкой топической организации, как в проекционных областях. Можно лишь говорить о преимущественном распределении нейронов. Так, в прилегающих к затылочным областям участках теменной коры располагается больше нейронов, реагирующих на световые стимулы. В участках, прилегающих к височным областям — преобладают нейроны, реагирующие на слуховые стимулы, а в областях, прилегающих к постцентральной извилине, доминируют нейроны, возбуждающиеся на тактильные стимулы. Теменная кора получает афферентные импульсы от проекционных областей коры (по ассоциативным волокнам) и от ассоциативных ядер таламуса, в частности, от подушки и вентробазального комплекса. Аксоны таламических нейронов образуют аксодендритические контакты не только в IV слое коры, но и более равномерно во всех слоях коры. Большое число эфферентных выходов из теменной коры идет в моторную кору, где и происходит формирование команды произвольного действия на базе афферентного синтеза.

Особенно выражена интегративная функция теменной коры у человека. При ее повреждении нарушается способность комплексного восприятия предметов во всей совокупности их качественных признаков, дифференцировки предметов, пространственной дискриминации. В первую очередь теряется способность синтеза отдельных компонентов в сложную систему целесообразного поведения. Стимуляция участков теменной области приводит к изменениям в процессах памяти. Так, с помощью такой процедуры можно вызвать у человека воспоминания о событиях, в которых он раньше участвовал. Важно подчеркнуть, что эти воспоминания сопровождаются такими же эмоциональными переживаниями, как и во время прошедших раньше событий. Вероятно, происходящие в теменной области процессы имеют отношение к механизмам памяти.

Лобные ассоциативные области коры в полной мере сформированы только у приматов и человека. Для них также характерны отсутствие специализированных афферентных входов, полисенсорный характер нейронных реакций, обилие и сложность связей с областями коры и глубинными структурами мозга. У человека передние участки лобной области получили название «префронтальная кора» (лат. cortex praefrontalis или англ. prefrontal cortex, PFC). В этой части лобной доли имеются такие особенности как более

выраженное развитие II слоя (наружного гранулярного) и IV слоя (внутреннего гранулярного слоя); это дало основание называть PFC гранулярной корой. Для PFC характерна проекция аксонов нейронов медиодорсальных ядер таламуса, а также отсутствие моторных актов в ответ на электростимуляцию нейронов PFC. В префронтальную кору включают такие поля (по Бродману), как 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 24, 25, 32, 44, 45, 46 и 47. Эти поля участвуют в реализации высших психических функций (когнитивных процессов) и отвечают за сложные когнитивные и поведенческие функции.

Префронтальная кора имеет прямые и обратные связи с большинством структур мозга, в том числе с другими кортикальными, субкортикальными и стволовыми образованиями, а ее активность зависит от состояния системы активации и системы торможения коры больших полушарий. С участием префронтальной коры происходит формирование условных рефлексов, реализация процессов памяти, формирование устной и письменной речи, абстрактное и критическое мышление (суждение), управление мышлением, формирование сознания, регуляция цикла «бодрствование — сон», в том числе формирование глубокого сна, реализация бессознательных процессов, обучение, воля, формирование устойчивого внимания, оценка состояния внешней среды, планирование поведения, в том числе социального поведения, принятие решений, их реализация, контроль действий, в том числе импульсного поведения, предвидение будущего, формирование мотиваций, желания жить, осознание эмоций, контроль выражения эмоций, реализация чувства такта, формирование эмпатии.

Таким образом, префронтальная кора (PFC) отслеживает, контролирует, направляет, управляет и фокусирует наши действия. Она помогает оставаться человеку нацеленным на достижение определенного результата, социально ответственным и эффективным. Поэтому при дисфункции префронтальной коры снижается устойчивость внимания, способность к формированию доминантного очага, проявляется импульсивность поведения, плохое понимание и управление собственным временем, дезорганизация деятельности, прокрастинация (откладывание дел на потом), т. е. проявляются симптомы СДВГ.

При поражении префронтальной коры (PFC) возникает так называемый лобный синдром, при котором утрачена функция контроля за поведением — это приводит к грубым нарушениям когнитивных функций. При поражении центра Брока (поля 44 и 45) наступает моторная афазия, при которой нарушаются речевые движения. Больной способен издавать отдельные звуки, но не может произнести ни одного слова. При других локализациях поражения нарушается способность писать — аграфия, способность читать вслух или способность воспринимать речь (сенсорная афазия Вернике). При

употреблении наркотиков снижается способность префронтальной коры противостоять влиянию лимбической системы, влиянию системы «награждения».

В префронтальной коре (PFC) предложено выделять пять зон (Teffer K., Semendeferi K., 2012; Izquierdo A., 2017; Padoa-Schioppa C. et al., 2017; Moorman D., 2018; Rolls E., 2019), в том числе 1) медиальную (поля 9, 10, 24, 25, 32, по Бродману); 2) дорсолатеральную (поля 9, 46); 3) вентролатеральную (поля 12, 44, 45, 47); 4) каудальную (поле 8) и 5) вентромедиальную, или орбитофронтальную кору, находящуюся выше глазниц и в которую у обезьян входят поля 11, 13 и 14, а у человека — поля 10, 11 и 47). В частности, дорсолатеральная PFC обеспечивает реализацию внимания, когнитивную деятельность и моторику и является субстратом кратковременной памяти. Вентролатеральная PFC взаимосвязана с регионами мозга, отвечающими за эмоции; медиальная PFC участвует в формировании глубокого сна, т. е. третьей и четвертой фазы медленноволнового сна.

Орбитофронтальная кора (англ. orbitofrontal cortex, OFC), **или вентромедиальная кора** (ventromedial cortex), имеет особое значение, так как она является компонентом системы вознаграждения, в которую входят прилежащее ядро (n. accumbens) и вентральная область покрышки (англ. ventral tegmental area, VTA). Поэтому с участием OFC формируется эмоциональное состояние, направленное на поощрение «правильных» действий, благодаря чему OFC ответственна за адаптивное обучение. При нарушении OFC у человека возникают проблемы с принятием решений, в том числе с использованием полученного опыта для принятия мгновенных решений, проблемы с регулированием эмоций и с прогнозом награды/наказаний. Повреждение OFC, например, при травме мозга, под влиянием приема наркотиков, а также в результате возрастной дегенерации, приводит к растормаживанию поведения, для которого характерна чрезмерная ругань, гиперсексуальность (сексуальная распущенность), агрессивность, плохое социальное взаимодействие (асоциальное поведение), игромания, тяга к употреблению наркотиков, алкоголя и табака, низкая способность к сопереживанию (т. е. снижение способности к эмпатии), формирование эмоциональных расстройств, склонность к принятию необдуманных решений, к изменению чувства времени («растяжение» времени). Люди с повреждением OFC становятся аморальными, бестактными, у них отсутствует чувство вины, стыда и сопереживания, возникает гиперфагия. Дисфункция OFC характерна для СДВГ, наркомании, алкоголизма. Более детально сведения о префронтальной коре представлены в наших учебниках «Нейрофизиология: физиология памяти» и «Нейрофизиология: основы психофизиологии» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020).

8.8. Филогенетические и онтогенетические аспекты развития новой коры

Филогенез коры больших полушарий. Постепенная дифференциация цитоархитектонических полей идет параллельно с развитием соответствующих функций в филогенезе. Филогенез новой коры в первую очередь связан со все более детальным анализом информации, получаемой от дистантных рецепторов. Усложнение анализа окружающего мира, формирование все более сложных форм индивидуального и видового поведения и кортиколизация функций вели к стремительному увеличению поверхности новой коры. У ежа поверхность новой коры составляет 82 мм², кенгуру — 2742 мм², собаки — 5480 мм², макаки — 6456 мм², шимпанзе — 7300 мм², человека — 8022 мм². Вместе с абсолютным увеличением количества нейронов и поверхности возрастает и относительная доля новой коры (32 % — у ежа, 56 % — у кролика, 69 % — у кенгуру, 84 % — у собаки, 93 % — у обезьяны, 96 % — у человека). Относительное увеличение площади новой коры приводит к вытеснению ею древних и старых структур коры, а абсолютное увеличение ее площади — ко все более увеличивающейся складчатости строения. Однако у дельфинов относительная площадь новой коры (98 %) даже больше, чем у человека (95,9 %), но их кора имеет только пять слоев и значительно слабее дифференцирована на цитоархитектонические поля.

Эволюция новой коры происходит не только путем абсолютного и относительного увеличения площади, но и за счет усиления слоистости, большей дифференцировки по цитоархитектоническим полям, совершенствования нейронных сетей и синаптических соединений. Происходит «кортиколизация» функций, т. е. новая кора берет на себя высшие анализаторные и двигательные функции. В ряду млекопитающих идет стремительное увеличение ассоциативных областей, особенно лобных ассоциативных полей.

Онтогенез коры больших полушарий (кортикогенез). В теме 3 изложен вопрос о нейрогенезе, который является основой для восприятия сведений о кортикогенезе. Поэтому мы рекомендуем предварительно вернуться к нему.

Как известно (Обухов Д. К. и соавт., 2019), конечный мозг (Telencephalon) включающий в себя три отдела коры (нео-, архи- и палеокортекс) и подкорковые центры (стриатум), в онтогенезе развивается из дорсальных отделов переднего мозгового пузыря. Детерминация закладки будущих отделов головного мозга происходит на самых ранних этапах формирования нервной трубки. В частности, после гаструляции формирование переднезадней дифференциации нервной трубки контролируют различные локальные управляющие центры (neuronal plate second organizers). Например,

формирование зачатка переднего мозга контролирует небольшая группа клеток, расположенная на верхушке нервной трубки (ее называют передним нейрональным гребнем, или ANR), а также клетки на границе P2 и P3 нейромеров.

На втором этапе формирования конечного мозга происходит образование парных полушарий и разделение их на дорсальные (будущая кора) и вентральные (будущий стриатум) отделы. Этот процесс находится под контролем, по меньшей мере, 12 генных локусов. Один из них — HPE3-локус — связан с экспрессией индукционной молекулы SHH (sonic hedgehog — звуковой еж), благодаря которой происходит дифференциация вентральных отделов полушарий, т. е. стриатума. Это обусловлено тем, что индукционная молекула SHH индуцирует экспрессии таких транскрипционных факторов как Nkx2,1, Gsh2, Dlx2, Lhx6,7. Другие генные локусы контролируют формирование дорсальных отделов полушарий, т. е. кору мозга. В частности, это гомеобоксные гены Pax3, Pax6 и Exm 1,2, а также гены bHLH и другие. Белки, контролируемые этими генами, представляют собой транскрипционные факторы, которые вызывают экспрессию ряда белков, необходимых для развития коры. Например, активация гена bHLH стимулирует образование таких важнейших для развития коры белков как нейрогенины (Ngn1, Ngn2).

На более поздних этапах формирования коры в этом процессе принимают участие белки, синтез которых контролируется генами BMP, Wnt, DISC1. К первому месяцу эмбрионального развития человека закладываются основные структуры конечного мозга. Дальнейшее развитие идет по пути дифференциации и регионализации структур полушарий, т. е. закладка основных борозд, извилин, долей и полей, формирование слоев неокортекса, дифференцировка нейронных популяций.

В целом формирование новой коры обусловливается несколькими процессами: делением и миграцией нейробластов, созреванием клеток и ростом их отростков, подрастанием афферентных волокон из таламуса и ассоциативных корковых волокон, организацией синаптических связей и межнейронного взаимодействия. В пренатальном онтогенезе особенно существенны процессы деления нейробластов и их миграция. Нейробласты, которые первыми образовались и мигрировали, в дальнейшем формируют глубокие слои коры, а те, которые мигрировали последними, образуют более наружные слои.

Созревание нейронов коры выражается в развитии и ветвлении отростков, росте тела нейрона и его ядра, миелинизации аксонов и образовании синапсов. В постнатальном онтогенезе формируются межнейронные связи и созревают синапсы. Количество синапсов существенно зависит от степени зрелости данной области коры, а созревание разных областей неокортекса идет неравномерно.

Созревание аксодендритных синапсов характеризуется появлением шипиков. Увеличение числа шипиков на дендритах в онтогенезе зависит от уровня функциональной нагрузки и связано с процессами обучения и накопления индивидуального опыта.

Рассмотрим более детально формирование архитектуры коры, взяв за основу представления Д. К. Обухова и соавт. (2019).

Формирование региональной архитектоники коры. Согласно одной точке зрения, формирование специфики той или иной зоны коры является следствием определенных афферентных стимулов (например, зрительная кора становится зрительной, когда туда поступает зрительная информация из специфических ядер таламуса). Согласно другой точке зрения, морфофункциональная детерминация корковых зон и областей происходит намного раньше и независимо от момента прорастания афферентных волокон в кору. По мнению Д. К. Обухова и соавт. (2019), в формировании архитектоники коры принимают участие оба этих механизма. Наиболее важную роль в детерминации коры играют процессы, происходящие в вентрикулярной (желудочковой) зоне развивающегося неокортекса. В этой зоне происходит продукция таких транскрипционных факторов, как Emx2, Emx1, Pax6, Lhx2. Эти факторы вызывают экспрессию генов, белки которых индуцируют образование предшественников нейронов, а также их дифференцировку и образование связей с другими нейронами. Например, часть этих генов кодируют белки межклеточных взаимодействий (кадхерины-6, -8, -11; белки иммуноглобулинового суперсемейства), а также эфриновые рецепторы (EPHr), которые играют определяющую роль в формировании топографии кортикальных зон и их границ. Одновременно на процесс образования предшественников нейронов коры влияют афферентные влияния со стороны прорастающих в кору таламических и внутрикортикальных афферентов, а также предшественники нейронов, мигрирующие в вентрикулярную зону из других зон конечного мозга (эффект тангентальной миграции).

Гистогенез неокортекса. Формирование нейронов коры происходит постепенно. Первоначально в неокортекс мигрируют из вентрикулярной зоны нейробласты. Под поверхностью мозгового пузыря они формируют примордиальный плексиморфный слой или так называемую предпластинку. В ней нейробласты дифференцируются на две популяции нейронов: популяцию клеток Кахаля — Ретциуса, способных продуцировать рилин, и популяцию рилин-отрицательных нейронов. Затем (7—8-я неделя пренатального развития у человека) из предпластинки формируется маргинальная зона и субпластинка. Из субпластинки вычленяется кортикальная пластинка, которая и является источником формирования всех шести слоев неокортекса (вначале — нижних слоев коры, а затем — верхних).

Кортикальная пластинка располагается между маргинальной зоной и субпластинкой. Субпластинка контактирует с промежуточной пластинкой (зоной), которая граничит с вентрикулярной пластинкой (зоной). Субпластинка играет важную роль в формировании первых таламокортикальных и кортикоталамических проекций. Клетки субпластинки дают первые внутрикортикальные и кортикофугальные проекции. Как только таламические афференты прорастают в вышележащую корковую пластинку, начинается элиминация нейронов субпластинки путем апоптоза, и к 38-й неделе она полностью гибнет. Через промежуточную пластинку (зону) проходят мигрирующие в верхние слои корковой пластинки нейроны (они возникают в вентрикулярной зоне), а также афферентные и эфферентные аксоны. Из этой зоны в дальнейшем формируется белое вещество коры.

После начала образования кортикальной пластинки между промежуточной и вентрикулярной зонами образуется так называемая субвентрикулярная зона. Она содержит клетки, мигрирующие из вентрикулярной зоны в вышележащие слои развивающейся коры. Эта зона наиболее активна в поздний период пренатального и в начале постнатального развития. В основном из клеток субвентрикулярной зоны образуются будущие элементы коры. В возрасте от 15 до 20 недель у человека идет развитие основных извилин (сильвиевой и центральной), а в период 25—30 недель развития идет образование борозд и формирование вторичных извилин.

Нейрональная миграция в ранний и поздний периоды кортикогенеза. Полагают (Обухов Д. К. и соавт., 2019), что во время нейрогенеза среди камбиальных клеток (стволовых клеток головного мозга) разных пролиферативных зон коры происходят симметричные и асимметричные митозы. Примерно 80 % клеток вентрикулярной зоны делится асимметрично, а клетки субвентрикулярной зоны в 100 % случаев делятся симметрично. В вентрикулярной зоне в результате асимметричного деления клеток образуются одна клетка радиальной глии (т. е. полярная нейроэпителиальная клетка, выполняющая функцию стволовой клетки головного мозга) и клетка-предшественник нейронов. Эта клетка направляется в субвентрикулярную зону, где делится симметрично и дает начало двум дочерним клеткам — нейронам. В этом слое клетки остаются до 24 ч, образуют многочисленные отростки (т. е. становятся мультиполярами) и мигрируют как латерально, так и тангентально в пределах субвентрикулярного слоя. Затем многие нейроны мигрируют обратно в вентрикулярную зону, в которой утрачивают отростки и превращаются в биполярные нейробласты, которые с участием радиальной глии начинают радиальную миграцию, достигая своего места в слоях развивающегося неокортекса. В этом процессе участвуют различные нейронные и глиальные рецепторы. Как только

нейроны достигают места предназначения, они заканчивают миграцию и занимают место в кортикальных слоях.

Остановка миграции происходит под влиянием рилина, который вырабатывают клетки Кахаля — Ретциуса, находящиеся, как отмечено выше, в маргинальной зоне коры. Иначе говоря, рилин выступает и в роли аттрактанта, «заманивающего» нейроны, и в роли стоп-сигнала. Отсутствие рилина нарушает процесс миграции нейронов и формирование слоев неокортекса. Часть нейронов коры (в основном, это интернейроны) мигрируют в кору тангентально, начиная свой путь из двух других герминативных зон, расположенных в вентральных отделах полушарий.

На последних стадиях кортикогенеза клетки радиальной глии трансформируются в астроглию и/или глиобласты, а также в клетки эпендимы.

8.9. Морфологические и физиологические особенности белого вещества большого мозга

Масса белого вещества в обоих полушариях большого мозга составляет 465 г, а объем — 445 см^3. Белое вещество образуется из миелинизированных нервных волокон, среди которых выделяют проекционные, ассоциативные, или сочетательные, и комиссуральные, или спаечные, волокна. Проекционные волокна обеспечивают двустороннюю связь коры со всеми рецепторами организма и всеми рабочими органами. Ассоциативные и комиссуральные волокна объединяют кору полушарий, с точки зрения функции, в целостную, по И. П. Павлову, динамическую систему. Все три типа волокон в составе белого вещества полушарий сложно переплетаются друг с другом. Проекционные нервные волокна делят на восходящие волокна и нисходящие. Восходящие волокна соединяют нижележащие центры с корой, а нисходящие волокна передают информацию от коры к нижерасположенным структурам мозга и рабочим органам.

Восходящие волокна представлены слуховыми и таламическими лучистостями.

Слуховая лучистость — это нервные волокна, идущие от медиального коленчатого тела к средней части верхней височной извилины и несущие информацию от органа слуха.

Таламические лучистости — это нервные волокна от клеток таламуса к коре больших полушарий. Среди них различают четыре варианта лучистости, в том числе:

а) передние таламические лучистости — от верхнего медиального ядра таламуса к коре боковой, нижней и медиальной поверхности лобных долей;

б) центральная таламическая лучистость — от вентролатеральной группы ядер таламуса к прецентральной и постцентральной извилинам, а также к прилежащим отделам коры лобной и теменной долей; информация поступает от мышечных, сухожильных, суставных и кожных рецепторов головы, туловища и конечностей;

в) нижняя ножка таламуса — содержит радиальные волокна, которые связывают подушку таламуса и медиальные коленчатые тела с участками височной коры;

г) задняя таламическая лучистость, или зрительная лучистость, по которой идет информация от подкорковых центров зрения к коре шпорной борозды, в том числе в составе коленчато-коркового зрительного тракта (от латерального коленчатого тела) и подушково-коркового тракта (от клеток ядра, залегающего в подушке таламуса; у человека развит слабо); эти пути несут информацию от сетчатки глаза.

Нисходящие пути от коры больших полушарий. Различают 6 основных путей, по которым информация от коры больших полушарий достигает нижерасположенных структур мозга:

1) пирамидные пучки, или пирамидные пути — они начинаются от крупных пирамидных клеток двигательной зоны коры полушарий большого мозга (предцентральная извилина). В их составе различают корково-ядерные (заканчиваются в двигательных ядрах черепно-мозговых нервов противоположной стороны), корково-ретикулярные (заканчиваются в ядрах ретикулярной формации) и корково-спинномозговые волокна, часть из которых после перекреста образует латеральный корково-спинномозговой (пирамидный) путь, а часть — передний корково-спинномозговой (пирамидный) путь. Волокна корково-спинномозгового пути являются отростками первых нейронов двигательного пути произвольных движений, второй нейрон этого пути — альфа-мотонейроны спинного мозга, аксоны которых входят в состав передних корешков спинного мозга;

2) корково-мостовые волокна, в том числе лобно-мостовые, теменно-височно-мостовые и теменно-затылочно-мостовые волокна. Все они начинаются в соответствующих отделах коры полушарий большого мозга и заканчиваются в ядрах моста. Здесь берут начало мосто-мозжечковые волокна, которые направляются в противоположное полушарие мозжечка.

3) корково-красноядерные волокна — идут от коры лобных долей, в том числе от покрышечной части к красному ядру;

4) корково-покрышечный путь — идет от коры до крыши (тектум) среднего мозга;

5) корково-таламические волокна — идут от коры к ядрам таламуса;

6) лучистость полосатого тела — в ее составе проходят нервные волокна, соединяющие клетки экстрапирамидных областей лобной и теменной долей с ядрами полосатого тела, а также волокна, которые соединяют хвостатое и чечевицеобразное тело с таламусом.

Капсулы белого вещества полушарий. Различают три вида капсул:

1) самая наружная капсула (расположена между корой островка и оградой);

2) наружная капсула (между оградой и чечевицеобразным ядром);

3) внутренняя капсула (между чечевицеобразным ядром — с одной стороны и хвостатым ядром и таламусом — с другой).

В первых двух капсулах в основном проходят ассоциативные пучки нервных волокон. Во внутренней капсуле проходят все проекционные волокна полушарий. В ней различают переднюю ножку, колено и заднюю ножку (в ней выделяют таламочечевицеобразную, подчечевицеобразную и зачечевицеобразную части). Через переднюю ножку внутренней капсулы проходит лобно-мостовой путь, а также волокна передних таламических лучистостей. Через колено проходит корково-ядерный путь. Через таламочечевицеобразную (переднюю) часть задней ножки проходят корково-спинномозговые, корково-красноядерные, корково-ретикулярные, кортикоталамические и таламо-теменные волокна. Через подчечевицеобразную часть задней ножки проходят корково-покрышечные и височно-мостовые волокна, а также пучки зрительной и слуховой лучистости. Через зачечевицеобразную (или заднюю треть) часть ножки проходят волокна задних таламических лучистостей и темено-затылочно-мостовой пучок.

Ассоциативные, или сочетательные, нервные волокна соединяют между собой различные участки коры в пределах одного и того же полушария. Среди них есть волокна, которые на всем своем протяжении остаются в толще самой коры — это интракортикальные ассоциативные волокна. Их очень много, прежде всего, в поверхностных слоях коры. В первом слое коры находятся главным образом тангенциальные интракортикальные ассоциативные волокна. Те ассоциативные волокна, которые выходят из коры в белое вещество, а затем вновь возвращаются в кору в другом месте, называются экстракортикальными ассоциативными волокнами. Они подразделяются на короткие и длинные.

Короткие ассоциативные пути представлены дугообразными волокнами большого мозга, которые соединяют соседние извилины мозга (они выходят из коры в самый поверхностный слой белого вещества, изгибаются около дна борозды и вступают в кору соседней извилины).

К длинным ассоциативным путям относятся:

1) верхний продольный пучок, соединяющий лобную, затылочную и теменную доли;

2) нижний продольный пучок, связывающий затылочную долю с височной;

3) крючковидный пучок, связывающий полюс лобной доли с крючком (ункусом) височной доли и смежными с ним извилинами;

4) пояс (цингулюм), соединяющий область обонятельного треугольника и подмозолистое поле с крючком (ункусом).

Комиссуральные, или спаечные, нервные волокна соединяют одинаковые (функционально и топографически идентичные) участки различных полушарий. К ним относятся мозолистое тело, передняя спайка и спайка свода.

Мозолистое тело (corpus callosum) — это главный соединительный «кабель» полушарий мозга. Тело представляет собой вытянутое образование длиной 7—9 см и является самой большой спайкой, или комиссурой, мозга. Его передний отдел представлен такими структурами, как колено, клюв и концевая пластинка; средний — стволом, а задний — валиком. Отходящие от мозолистого тела волокна в каждом полушарии образуют лучистость мозолистого тела, которая представлена лобной, теменной, височной и затылочной частями. Часть волокон, проходящая через клюв и колено, образует лобные, или малые, щипцы, а проходящие через валик мозолистого тела — затылочные, или большие, щипцы.

Передняя спайка состоит из двух частей. Передняя часть соединяет между собой крючки (ункусы) обеих височных долей, а задняя часть связывает парагиппокампальные извилины. Таким образом, эта спайка относится к обонятельному мозгу.

Спайка свода расположена между ножками свода (под валиком мозолистого тела) и соединяет между собой правый и левый гиппокамп. Иногда это образование называют лирой Давида. Нервные волокна этой спайки начинаются в сером веществе гиппокампа одной стороны, вступают в ножки свода, переходят через среднюю линию и направляются в серое вещество гиппокампа другой стороны.

Свод и его функция. Свод относится к белому веществу мозга, а также к обонятельному мозгу. Он представляет собой сильно изогнутый удлиненный тяж, почти весь состоящий из продольных проекционных волокон. В нем различают тело, ножки и столбы.

Тело свода располагается под мозолистым телом. Боковые поверхности тела свода свободно прилегают к таламусам, к их верхним поверхностям и медиальным верхним краям. Задний отдел свода — это правая и левая ножки свода. Они срастаются с нижней поверхностью мозолистого тела спереди от его валика. Позади таламуса ножки расходятся и погружаются в нижний рог бокового желудочка, где они проходят по гиппокампу до его крючка и переходят

в бахромку гиппокампа. Передние отделы свода содержат столбы. Каждый столб погружается в вещество гипоталамуса (ближе к его медиальной поверхности) и входит в соответствующее сосцевидное тело. От сосцевидного тела идут нервные волокна в толщу таламуса в виде главного пучка сосцевидного тела. Часть волокон следует к клеткам передних ядер таламуса, образуя сосцевидно-таламический пучок, в то время как другая часть волокон образует сосцевидно-покрышечный пучок, заканчивающийся в ядрах покрышки среднего мозга.

Таким образом, свод с помощью мощных проекционных волокон соединяет между собой крючок парагиппокампальной извилины с сосцевидными телами, а в конечном итоге — соединяет между собой обонятельный мозг (гиппокамп, парагиппокампальную извилину), таламус, гипоталамус и средний мозг.

Патология белого вещества большого мозга. Поражение мозолистого тела чаще всего обусловлено опухолями (злокачественными глиомами) и сопровождается сложными психопатологическими и невропатологическими расстройствами. В частности, наблюдается нарушение мышления — оно становится примитивным, конкретным. Страдают эмоции — наблюдается эйфория, повышено радостное настроение, дурашливость (мория), склонность к плоским шуткам; при прогрессивном течении болезни возникает апатия, угнетение эмоциональной активности. Кроме того, наблюдается апраксия, т. е. утрата приобретенных в процессе жизни двигательных навыков. Все это результат дезинтеграции деятельности мозга как единого целого. Особенно рано страдает интегративная деятельность лобных долей — нарушается контроль поведения, критического отношения к себе и окружающим, целевые побудительные мотивы поведения.

Патологические процессы, локализованные во внутренней капсуле, в которой спрессованы все восходящие и нисходящие проекционные волокна коры больших полушарий, вызывают тяжелые расстройства. Особенно часто эти патологические процессы связаны с кровоизлиянием в мозг (Шутов А. А. и соавт., 1994), что обусловлено нарушением функции артерии, снабжающей внутреннюю капсулу (нередко ее называют геморрагической артерией).

Для поражения внутренней капсулы характерен симптомокомплекс, который иногда называют как синдром трех геми — гемиплегии, гемианестезии и гемианопсии. Центральная гемиплегия на противоположной от пораженной капсулы стороне развивается из-за нарушения функции пирамидного тракта, гемианестезия — из-за выключения восходящих сенсорных (таламокортикальных) путей, гомонимная (односторонняя) гемианопсия (выпадение полей зрения) — вследствие нарушения функции зрительных путей. Чувствительные и зрительные расстройства также выявляются

и на противоположной стороне. Одновременно наблюдается центральный паралич мышц, иннервируемых лицевым и подъязычным нервами по причине поражения корково-ядерного пути. Другие двигательные черепно-мозговые нервы при одностороннем разрушении внутренней капсулы не страдают, т. к. иннервация их ядер в стволе мозга двусторонняя, в то время как к ядрам лицевого и подъязычного нервов информация идет только от противоположного полушария.

В психиатрической практике с лечебной целью используют метод хирургической перерезки некоторых проекционных и комиссуральных волокон. Так, основоположник отечественной нейрохирургии Людвиг Пуссеп еще в 1910-е гг. предпринял попытку лечения маниакально-депрессивного синдрома путем перерезки лобно-таламических путей. В 1936 г. португальский невролог Эгаш Мониш (Moniz E.), лауреат Нобелевской премии (1949), обосновал и разработал методику изоляции лобных долей от подкорковых структур для лечения шизофрении. Операция получила название «лейкотомия», или «лоботомия», и нашла широкое применение во всем мире. В последние годы получила распространение предложенная Роджером Сперри (Sperry R.) перерезка мозолистого тела (каллозотомия) как лечебный метод, используемый, в частности, при эпилепсии. Каллозотомия нередко формирует синдром «расщепленного» мозга.

Тема 9
ОБОЛОЧКИ, ЖЕЛУДОЧКИ И КРОВООБРАЩЕНИЕ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА. ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ И ГЕМАТОЛИКВОРНЫЙ БАРЬЕРЫ

9.1. Мозговые оболочки спинного и головного мозга

Спинной и головной мозг окружен мозговыми оболочками (meninges, менингес). Различают три оболочки: твердую, паутинную и мягкую.

Твердая оболочка (dura mater) — самая наружная оболочка. Представляет собой оболочку из плотной фиброзной ткани с большим количеством эластических волокон. Наружная ее поверхность шероховата (она обращена к внутренней поверхности позвоночного канала и костей черепа), а внутренняя — гладкая, покрытая плоскими эпителиоидными клетками. В спинном мозге между твердой оболочкой и позвонками образуются пространства, которые заполнены жировой и рыхлой соединительной тканью. В них распложена обширная сеть венозных сосудов (внутренние позвоночные венозные сплетения). Это пространство получило название эпидурального, или экстрадурального, пространства. В головном мозге твердая мозговая оболочка сращена с надкостницей черепа, т. е. эпидурального пространства в полости черепа нет.

Однако между двумя пластинками твердого вещества в ряде мест залегают синусы твердой мозговой оболочки, представляющие собой коллекторы, по которым венозная кровь из вен головного мозга, глаз, твердой мозговой оболочки и черепных костей собирается в систему внутренних яремных вен. Синусы имеют туго натянутые стенки и в них отсутствуют клапаны. Через эмиссарные вены (выпускники, эмиссарии), открывающиеся в синусы, синусы могут сообщаться с венами покрова головы. Различают такие синусы, как верхний сагиттальный синус; нижний сагиттальный синус; прямой синус; поперечный синус (самый крупный); сигмовидный синус, который переходит в верхнюю луковицу внутренней яремной вены;

пещеристый синус, расположенный по бокам турецкого седла, в котором проходит внутренняя сонная артерия; клиновидно-теменной синус; верхний и нижний каменистые синусы, базилярное сплетение и затылочный синус.

Твердая мозговая оболочка головного мозга имеет такие отростки, как серп большого мозга (располагается в сагиттальном направлении между большими полушариями головного мозга), серп мозжечка (залегает между полушариями мозжечка), намет мозжечка (отделяет затылочные доли большого мозга от мозжечка), диафрагма седла (натянута над турецким седлом; под ней залегает гипофиз), а также тройничная полость, в которой залегает узел тройничного нерва. Твердая мозговая оболочка головного мозга иннервируется глазничной ветвью тройничного нерва, а также снабжается ветвями блуждающего нерва и симпатическими волокнами.

Паутинная оболочка (arachnoidea) представляет собой тонкую, полупрозрачную соединительнотканную оболочку, лишенную сосудов и покрытую эндотелием. Она располагается кнутри от твердой оболочки. Пространство между твердой мозговой оболочкой и паутинной оболочкой в спинном мозге и головном мозге получило название «субдуральное пространство». В нем проходят выходящие из мозга нервные корешки. Здесь они сопровождаются паутинной и мягкой оболочками, которые служат наружным влагалищем для нервов. В спинном мозге паутинная оболочка при помощи многочисленных арахноидальных трабекул в ряде мест срастается с мягкой оболочкой. Между паутинной и мягкой оболочками находится субарахноидальное, или подпаутинное, пространство, которое заполнено ликвором (спинномозговой жидкостью). В головном мозге паутинная оболочка связана с твердой мозговой оболочкой грануляциями паутинной оболочки (пахионовы грануляции), а с мягкой оболочкой — подпаутинными трабекулами. Субдуральное пространство, как и в спинном мозге, заполнено ликвором. Грануляции паутинной оболочки представляют собой органы, осуществляющие отток ликвора в венозные синусы твердой мозговой оболочки.

Подпаутинные (субарахноидальные) пространства головного мозга. Цистерны мозга. Паутинная оболочка головного мозга покрывает только извилины, не заходя (как это делает мягкая мозговая оболочка) в борозды мозга. Иначе говоря, паутинная оболочка перекидывается как бы мостиком от извилины к извилине. Поэтому в местах, где нет плотного контакта с мозгом, формируется подпаутинное (субарахноидальное) пространство. В отдельных местах (преимущественно, на основании мозга) эти пространства имеют сравнительно большие размеры, и поэтому они получили название «цистерны».

Выделяют такие цистерны, как:

1) мозжечково-мозговая, или cisterna magna (между мозжечком и продолговатым мозгом; это самая большая цистерна — глубиной 15—20 мм и шириной 60—70 мм);

2) цистерна латеральной ямки большого мозга (соответствует латеральной, или сильвиевой, борозде);

3) межножковая цистерна (между ножками мозга);

4) цистерна перекреста (между перекрестом зрительных нервов и лобными долями);

5) цистерна мозолистого тела;

6) обходящая, или охватывающая, цистерна (по бокам ножек мозга и крыши среднего мозга);

7) боковая цистерна моста;

8) средняя цистерна моста;

9) поясничная цистерна.

В большую цистерну (cisterna magna) открывается отверстие Мажанди и отверстия Люшка, через которые ликвор из III желудочка изливается в нее. Обычно мозжечково-мозговая цистерна сообщается с межножковой цистерной, которая переходит в цистерну латеральной борозды, откуда спинномозговая жидкость переходит в более мелкие цистерны.

Все подпаутинные полости мозга сообщаются между собой, а также через срединную и латеральные аппертуры — с полостью IV желудочка, а через IV желудочек — с полостью остальных желудочков мозга. В подпаутинном пространстве собирается ликвор из разных отделов мозга. Отток ликвора отсюда идет через периваскулярные и перинервальные щели, а также через грануляции паутинной оболочки в лимфатические и венозные пути.

Мягкая оболочка (pia mater, или сосудистая оболочка) — самая внутренняя оболочка мозга. Она окутывает головной и спинной мозг и даже следует внутрь мозговых борозд, заходя в само вещество мозга. Мягкая оболочка образована нежной рыхлой соединительной тканью. Она состоит из двух слоев коллагеновых волокон — наружного (продольного) и внутреннего (циркулярного). В толще мягкой оболочки залегает большое количество кровеносных сосудов (проникающих в вещество мозга) и нервов. Сопровождая пиальный сосуд в ткань мозга, мягкая оболочка создает как бы для него влагалище, или сосудистую основу. В этих влагалищах имеются узкие щели, которые сообщаются с подпаутинным пространством. Эти пространства были изучены в XIX в. Ч. Робеном и Р. Вирховым, поэтому их называют как робен-вирховские пространства, или вокругсосудистые адвентициальные пространства.

В спинном мозге пиальная оболочка образует пластинку — зубчатую связку. Зубцы этой связки прирастают к паутинной оболочке, а вместе с ней — и к твердой оболочке. Они удерживают спинной

мозг в срединном положении, как бы подвешивая его в субарахноидальном пространстве, содержащем ликвор. Зубчатая связка делит субарахноидальное пространство спинного мозга на передний и задний отделы.

Патология мозговых оболочек, цистерн и синусов. Оболочки головного мозга нередко вовлекаются в воспалительный процесс — развивается менингит. Воспаление твердой мозговой оболочки называется пахименингитом, воспаление паутинной и мягкой (сосудистой) оболочек называется лептоменингитом. Однако чаще в воспалительный процесс вовлекаются все три вида оболочек (панменингит). В зависимости от вида возбудителей характер воспаления может быть гнойным, серозным, а иногда — геморрагическим. Имеется ряд возбудителей, которые тропны к оболочкам. Например, менингококк Вексельбаума.

Менингеальный синдром включает 4 группы симптомов:

1) общеинфекционные симптомы (лихорадка, слабость, потливость и др.);

2) общемозговые симптомы (головные боли, рвота, гиперестезия кожи, потеря сознания и др.);

3) мышечно-тонические симптомы, которые являются специфическими для поражения оболочек и проявляются в аномальном распределении тонуса мышц, в результате чего проявляются такие симптомы, как поза «легавой собаки», менингеальные контрактуры (ригидность мышц шеи), симптом Кернига (сложность разгибания ноги в коленном суставе);

4) изменение состава ликвора (например, увеличение содержания нейтрофилов).

Нередко при общих инфекционных заболеваниях (грипп, ангина, воспаление легких), при которых наблюдается интоксикация, также выявляются менингеальные симптомы. Это явление называется менингизмом.

В цистернах мозга и в синусах твердой мозговой оболочки также могут развиваться патологические процессы, например экстрацеребральные опухоли, нарушающие отток ликвора из цистерн, или воспалительный тромбоз синусов мозговой оболочки, нарушающий венозный отток крови из мозга.

9.2. Особенности мозгового кровотока

Потребление крови и кислорода тканями мозга. Мозг потребляет значительно больше кислорода, чем другие органы. Составляя 2—3 % от общего веса организма, мозговая ткань поглощает в состоянии покоя до 13—20 % кислорода, потребляемого организмом. Такое потребление обеспечивается интенсивным мозговым кро-

вотоком — в расчете на 100 г ткани ежеминутно в мозг приходит около 50 мл крови. В среднем, мозг массой 1500 г получает ежеминутно около 750 мл крови. При интенсивной умственной деятельности общий мозговой кровоток возрастает, хотя и незначительно. Например, наблюдения над человеком, прорабатывающим трудную книгу, показали, что при чтении первых 8 страниц выделение углекислоты повышается у него на 12 % по сравнению с состоянием покоя, после 16 страниц — на 20 %, а после 32 — на 35 %. Основные изменения кровотока при напряженной умственной деятельности касаются локальных изменений кровотока.

Значение мозгового кровотока. Головной мозг, как никакой другой орган, требует регулярного и точно дозированного поступления и оттока крови. От того, получают ли клетки мозга с кровью необходимое количество питательных веществ, своевременно ли удаляются продукты их жизнедеятельности, зависят здоровье и сама жизнь человека. Это объясняется тем, что головной мозг, обладая высокой интенсивностью обменных процессов, лишен субстрата, обеспечивающего кислородный запрос нервной ткани за счет анаэробных (проходящих без участия кислорода) процессов. Поэтому даже кратковременное (секундное) нарушение кровоснабжения вызывает серьезные изменения работы нейронов мозга; 1,5—2-минутные паузы вызывают потерю сознания; 3-минутные — структурные нарушения нервных клеток, а 5—6-минутные паузы приводят к необратимым изменениям нейронов и их гибели. Таким образом, нормальная деятельность головного мозга возможна только при достаточном количестве кислорода, постоянно поступающего в мозг.

Артериальный приток крови. Подача крови в головной мозг идет по 4 магистральным сосудам: по двум внутренним сонным артериям и по двум позвоночным артериям. У человека по сонным артериям к головному мозгу притекает до 70—90 % крови, а по позвоночным артериям — лишь 10—30 %. У собаки и кролика, к примеру, в кровоснабжении головного мозга в равной степени принимают участие и сонные, и позвоночные артерии, а у морской свинки — преимущественно позвоночные артерии. Поэтому закупорка одной внутренней сонной артерии человека в 75 % случаев приводит к тяжелым нарушениям функций мозга, а собаки и морские свинки относительно легко переносят перевязку одной сонной артерии.

Указанные четыре магистральные артерии, войдя в череп, сливаются вместе и образуют на основании мозга анастомоз, или артериальное кольцо, которое получило название артериального (виллизиевого) круга. Конструкция виллизиева круга позволяет переходить крови из передней части мозга в заднюю, или из правой половины в левую. Из-за исключительной важности артериального круга мозга для нормальной жизнедеятельности всего организма его называют «сердцем мозга».

От виллизиева круга берут начало сосуды, которые идут на наружную поверхность мозга. При этом полушария головного мозга снабжаются кровью по трем мозговым артериям: передней, средней и задней. На поверхности мозга они образуют сети пиальных сосудов, от которых отходят в глубь мозга внутримозговые артерии, дающие многочисленные мозговые капилляры. Сети пиальных сосудов связаны между собой многочисленными анастомозами, которые способствуют быстрому перемещению крови из одной области мозга в другую, обеспечивая, как и в виллизиевом круге, высокую надежность кровообращения. Большое количество анастомозов между соседними артериями обеспечивает, кроме того, одинаковое давление крови по всей поверхности больших полушарий и внутри мозга. В целом такое строение сосудистой системы соответствует оптимальному (экономичному и эффективному) обеспечению мозговой ткани кислородом. Внутримозговые ветви артерий вступают в кору полушарий на некотором и относительно постоянном расстоянии друг от друга. В среднем, на 1 $см^3$ мозга человека приходится от 12 до 27 артерий. При этом серое вещество мозга снабжается кровью значительно обильнее, чем белое. Так, 1 $мм^3$ коры мозга содержит в среднем 1000 мм капилляров, а белое вещество — около 200 мм.

Артерии, спускающиеся в глубь мозга, принимают радиальное направление, поэтому их называют радиальными. По мере погружения они ветвятся на более мелкие артерии. Среди них выделяют короткие радиальные артерии, снабжающие кровью верхние три слоя коры, и длинные, обеспечивающие кровью нижние слои коры и белое вещество. Стенки артериальных сосудов — пиальных, т. е. находящихся на поверхности мозга, и внутримозговых (радиальных) — содержат слой эндотелиальных клеток, несколько слоев гладкомышечных клеток (они регулируют просвет артерий) и соединительнотканную наружную оболочку, в которой находятся пучки коллагеновых волокон. Эти волокна образуют сетевидный каркас.

В крупных артериях здесь же располагаются так называемые струны, стабилизирующие конфигурации сосудов и ограничивающие расширения их просвета. Кроме того, в наружной оболочке артерий имеются нервные проводники и клетки, содержащие в своей цитоплазме многочисленные плотные гранулы. В гранулах таких клеток (тканевые базофилы) содержатся биологически активные вещества: гистамин, гепарин, норадреналин, серотонин, способные оказывать влияние на проницаемость эндотелия и на сокращение гладких мышц. Артериолы, т. е. более мелкие артерии, имеют один сплошной слой гладкомышечных клеток, которые в прекапиллярных артериолах выполняют роль сфинктера, т. е. регулятора кровенаполнения капилляра.

Важно подчеркнуть, что миоциты в мозговых артериях расположены в виде пологой спирали. При таком расположении сокращение или расширение сосуда существенно не меняет толщину стенки, что имеет немаловажное значение для функционирования мозговых сосудов. Поверхностные, или пиальные, артерии мозга проходят в каналах, образованных мягкой мозговой оболочкой. Они окружены ликвором, что создает благоприятные условия для изменения их диаметра, не оказывая при этом механического воздействия на ткань головного мозга. По мере уменьшения диаметра артерий происходит не только уменьшение толщины их стенки за счет снижения количества слоев гладкомышечных клеток, но и изменение в строении эндотелия и подэндотелиального слоя. В частности, в цитоплазме эндотелиальных клеток все чаще встречаются пиноцитозные пузырьки, а на поверхности — микровыросты. Возрастает ферментативная активность этих клеток.

Все это говорит о повышении транспортной функции эндотелия сосудов с уменьшением их диаметра. Особенно высока транспортная активность эндотелия в артериолах и прекапиллярах. Кроме того, с уменьшением диаметра сосудов повышается число плотных контактов между эндотелиальными клетками сосудов и миоцитами, т. е. число миоэндотелиальных связей, играющих важную роль в регуляции просвета сосудов и мозгового кровотока в целом (предполагается, что посредством миоэндотелиальных контактов возбуждение с эндотелия, возникающее под действием биологически активных веществ крови, передается на мышечные клетки, вызывая сужение или расширение просвета сосудов). И пиальные сосуды, и внутримозговые (радиальные) сосуды за счет наличия в них гладкомышечных клеток способны менять свой просвет при действии гуморальных факторов, а также при возбуждении парасимпатических и симпатических волокон и аксонов корковых нейронов.

Капиллярная сеть. Капилляры, как известно, выполняют нутритивную функцию, т. е. обеспечивают поступление к нейронам и нейроглии кислорода и питательных веществ, а также удаление CO_2 и метаболитов. При этом капилляры мозга обеспечивают гематоэнцефалический барьер, т. е. избирательную проницаемость для одних веществ и полную непроходимость для других. Средний просвет капилляров мозга составляет около 40 нм.

Для мозга характерна высокая насыщенность капиллярами, особенно в сером веществе, где плотность капилляров выше, чем в белом веществе почти в 2—3 раза. Особенно много капилляров в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, в коре мозжечка и в коре больших полушарий, где их число варьирует от 300 до 800 капилляров на 1 мм³ ткани. Примерно четвертую часть всех капилляров мозга составляют так называемые магистральные капилляры, имеющие более широкий просвет, чем остальные (истинные) капилляры. В них выше и скорость кровотока. В «аварийных» ситуациях с помощью таких капилляров из артериальной в венозную систему может быстро перебрасываться большое количество крови.

В каждом регионе мозга организация капиллярной сети имеет локальные особенности. Так, в I, поверхностном, слое коры больших полушарий капилляры образуют двухмерные сети, в V и VI слоях — трехмерные, а в II—IV, средних, слоях, выполняющих основную функцию, имеют гексагональную структуру, что обеспечивает быстрое перераспределение крови и облегчает утилизацию глюкозы и кислорода. Известно, что чем ближе к нервной клетке расположен капилляр, тем легче транспортируются к ней O_2 и питательные вещества; чем выше функциональная активность того или иного региона мозга, тем капилляры ближе располагаются к нейрону и гуще его оплетают. Чаще всего капилляры находятся примерно на расстоянии 5—15 мкм от нейрона, а это пространство заполнено глиальными клетками. В ряде случаев капилляры прилегают к поверхности нейрона на ограниченном протяжении.

Венозный отток. Капилляры мозга переходят в радиальные внутримозговые вены, которые на поверхности мозга образуют пиальные вены, кровь из которых вливается в венозные синусы, образованные твердой мозговой оболочкой. В конечном итоге венозная кровь от мозга оттекает в яремные вены. Венозное русло головного мозга имеет значительно большую емкость по сравнению с артериями, а также выраженную сеть анастамозных коммуникаций, позволяющих крови оттекать как в направлении глубоких, так и поверхностных коллекторов. Кроме того, имеются многочисленные пути оттока крови из черепа. Это дает возможность быстро и равномерно выводить продукты обмена нейронов, создавая благоприятные условия для работы мозга. Вены головного мозга имеют очень тонкую стенку. В большинстве случаев стенка представлена эндотелием и базальной мембраной. Гладкомышечные клетки имеются лишь в некоторых глубоких внутримозговых венах или в местах впадения вен в венозные синусы головного мозга. Эндотелий вен обладает способностью к активному транспорту, в том числе к пиноцитозу. Однако с участием этого механизма эндотелиальные клетки вен способны перемещать в большом объеме только воду. Тем самым обеспечивается своевременная регуляция объема мозга.

9.3. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)

Как известно, обмен газами (O_2 и CO_2) и веществами между кровью и тканью происходит только в капиллярах, причем на артериальном их участке происходит выход O_2 и необходимых клеткам веществ, а на венозном участке — вход CO_2 и метаболитов. Поэтому

качество и скорость транскапиллярного обмена зависит от структуры стенки капилляра. У капилляров мозга (как и у капилляров других органов) стенка образована одним слоем тонких длинноотростчатых эндотелиальных клеток и узким слоем базальной (основной) мембраны, состоящей из переплетений тончайших волоконец. Именно особенности строения стенки мозговых капилляров и обеспечивают ГЭБ.

Представление о наличии барьеров между кровью и тканями высказал Пауль Эрлих (Ehrlich P.) в 1885 г. Термин «гистогематические барьеры» предложила Лина Соломоновна Штерн в 1921 г., а термин «гематоэнцефалический барьер» ввели в 1933 г. Ф. Вальтер (Walter F.) и Г. Шпац (Spatz H.). В 1930-х гг. было установлено различие между устройством гематоэнцефалического (ГЭБ) и гематоликворного (ГЛБ) барьеров.

О наличии ГЭБ свидетельствуют многочисленные эксперименты и клинические наблюдения. Так, еще в 1921 г. было показано, что введенный в кровеносное русло животного легко растворимый краситель трипановый синий одни органы окрашивает очень интенсивно, другие — слабее. При этом головной и спинной мозг на этом фоне выделялся своим белым цветом, за исключением окружающих третий желудочек мозга структур (например, нейрогипофиз), которые в последующие годы стали называть циркумвентрикулярными органами (тема 7). Это означает, что краситель, как правило, не проходит через капилляры мозга, т. к. они непроницаемые для него.

О наличии ГЭБ свидетельствуют также данные о различии биохимического состава крови и ликвора, т. к. многие вещества, находящиеся в крови или искусственно вводимые в кровь, совершенно отсутствуют в ликворе. Доказательством наличия ГЭБ служат также данные о том, что характер действия на организм некоторых веществ при их введении в кровь или ликвор может быть совершенно различен. Если в кровь вводится вещество, которое не проходит через ГЭБ, то реакция организма на его введение будет зависеть только от того, как на введенное вещество реагируют периферические органы. Если же это вещество вводится непосредственно в ликвор, реакция на его введение в первую очередь зависит от действия вещества на нервные центры. Так, известно, что внутривенное введение АТФ снижает системное АД, т. е. артериальное давление (вследствие расширения артерий и артериол большого круга кровообращения), в то время как субокципитальное введение АТФ непосредственно в ликвор повышает АД в результате возбуждающего действия АТФ на сосудодвигательный центр продолговатого мозга.

Считается, что главная функция ГЭБ — поддержание гомеостаза мозга. ГЭБ защищает мозг от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной

системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из артериального русла в мозг поступают кислород и питательные, биоактивные вещества, а в направлении венозного русла выводятся CO_2 и другие метаболиты нервной ткани. ГЭБ предохраняет от попадания в мозг норадреналина, адреналина, серотонина и ряда других веществ, которые постоянно циркулируют в крови. В этом отношении важно отметить, что такое вещество как билирубин даже при желтухе, когда его содержание в крови резко повышено, не проходит через ГЭБ и отсутствует в мозге. Не проходят через ГЭБ соединения йода, соли азотной кислоты, соли салициловой кислоты, метиленовая синь, все коллоиды, иммунные тела, ряд антибиотиков (например, полимиксин В и амфотерицин В). Отдельные антибиотики типа пенициллина, ампициллина, амоксициллина и тетрациклина могут проходить ГЭБ, но только при наличии воспаления, хотя некоторые антибиотики (изониазид, метронидазол, рифампицин, флуконазол) проходят ГЭБ во всех случаях.

Таким образом, ГЭБ защищает ЦНС от попаданий чужеродных веществ, обеспечивая при этом поступление к нейрону лишь веществ, необходимых для нормального его функционирования. Но возможности ГЭБ имеют определенные пределы. Так, известно, что через этот барьер в мозг (и в ликвор) легко попадают жирорастворимые вещества и ряд других веществ, среди которых алкоголь, хлороформ, стрихнин, морфин, столбнячный токсин. Этим, вероятно, объясняется быстрое действие на нервную систему указанных веществ при их поступлении в организм.

ГЭБ не только не пропускает целый ряд веществ из крови в мозг, но и выполняет противоположную функцию — транспортирует необходимые мозгу вещества. Этому способствует ряд механизмов, обеспечивающих переход веществ через ГЭБ. Среди них механизм простой, или свободной диффузии, который характерен для жирорастворимых веществ, в том числе для газов (O_2, CO_2). Они быстро проходят через этот барьер по направлению градиента напряжения, т. е. pO_2 и pCO_2. Диффузия жирорастворимых веществ, в том числе и газов, осуществляется через клеточные мембраны эндотелиоцитов и через плотные межклеточные контакты между эндотелиоцитами. Для диффузии веществ движущей силой является разница концентраций. Скорость диффузии веществ пропорциональна градиенту концентраций в кровеносном русле и ткани мозга. Для простой диффузии не требуется энергия, а проницаемость ГЭБ напрямую зависит от липофильности вещества и его молярной массы, т. к. жирорастворимые молекулы с массой более 500 г/моль не могут диффундировать через ГЭБ. Чем липофильнее и меньше масса вещества, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану.

В отличие от жирорастворимых (гидрофобных) веществ, гидрофильные вещества и крупные гидрофобные вещества проходят ГЭБ либо через специальные каналы клеточной мембраны (фильтрация), либо с помощью специальных транспортных систем (облегченная диффузия, активный транспорт, везикулярный транспорт). В частности, вода проходит ГЭБ за счет наличия в эндотелиоцитах водных каналов (белков), т. е. аквапоринов (AQP), которые в мозге представлены белком AQP4 и белком AQP9. Направленность потока воды (из крови в мозг, или наоборот) зависит от осмотического градиента, определяемого концентрацией электролитов в крови и в мозге. Глицерин и мочевина проходят через аквапорин AQP9.

В переносе через ГЭБ необходимых для мозга веществ (глюкоза, аминокислоты, витамины) важную роль играет облегченная диффузия, т. е. перенос без затраты энергии, но с участием специальных белков-переносчиков (пермеаз-экспедиторов), например, таких как белок GLUT-1 (для переноса глюкозы и аскорбиновой кислоты), белок SLC7 (для переноса аргинина, лизина и орнитина). Синтез таких белков-переносчиков контролируется генами. Так, в геноме мыши выявлено 307 генов, отвечающих за синтез SLC-белков. Часть веществ (например, различные катионы и анионы, энкефалин, вазопрессин, D-изомер аспарагиновой кислоты (прекурсор N-метил-D-аспартата) и многие другие проходят ГЭБ из крови в мозг (приток, influx) или наоборот (отток, efflux) с помощью активного транспорта, т. е. с затратой энергии и специальных efflux- или influx-транспортеров. Часть крупных молекул (например, трансферрин, липопротеины низкой плотности, инсулин, другие пептидные гормоны) проходят ГЭБ с помощью везикулярного транспорта (рецептор-опосредованного трансцитоза), который является вариантом активного транспорта. Часть катионов проходят ГЭБ с помощью абсорбцио-опосредованного трансцитоза или катионного транспорта, т. е. за счет «прилипания» катиона к отрицательно заряженной клеточной мембране с последующим образованием везикулярного пузырька и его переносом. Показано, что эндотелиоциты мозговых капилляров намного больше содержат везикул, чем эндотелиоциты немозговых капилляров. При всех видах активного транспорта используется энергия АТФ, ресинтез которого происходит путем окислительного фосфорилирования, совершаемого в митохондриях. В капиллярах головного мозга, в расчете на их площадь поперечного сечения, митохондрий в 5—6 раз больше, чем в скелетной мышце, а также выше активность ферментов цикла Кребса, участвующих в образовании энергии.

Специальные механизмы, обеспечивающие избирательную проницаемость мозговых капилляров. Помимо перечисленных выше механизмов, обеспечивающих селективность прохождения веществ из крови в мозг и наоборот, существуют морфологические, физиологические и биохимические механизмы, которые блокируют прохождение через ГЭБ тех веществ, которые не должны в нормальных условиях проходить этот барьер. К ним относятся: 1) наличие плотных контактов между эндотелиоцитами; 2) наличие на эндотелиоцитах клеток Руже или перицитов; 3) наличие низкой проницаемости базальной мембраны эндотелиоцитов; 4) наличие избирательной экспрессии белков, участвующих в транспорте нужных мозгу веществ или его метаболитов путем облеченной диффузии или активного транспорта; 5) наличие барьерных ферментов, разрушающих ненужные мозгу вещества; 6) наличие астроцитарной защиты. Рассмотрим эти механизмы более подробно.

1. **Наличие плотных контактов между эндотелиоцитами.** Как известно, немозговые кровеносные капилляры относятся к категории фенестрированных, т. к. они содержат открытые промежутки (фенестры) диаметром около 50 нм и межклеточные щели размерами от 100 до 1000 нм. Через эти промежутки вода и растворенные в ней вещества циркулируют между кровью и межклеточным пространством. У мозговых сосудов в эндотелиоцитах нет фенестр, и отсутствуют промежутки (щели) между эндотелиоцитами, т. е. они имеют эндотелий плотного типа. Это означает, что эндотелиальная выстилка капилляров мозга является сплошной. Поэтому электрическое сопротивление у мозговых капилляров существенно выше, чем у немозговых (1500—2000 Ом против 30 Ом). Плотные контакты между эндотелиальными клетками блокируют межклеточный (парацеллюля́рный) пассивный транспорт веществ из крови в мозг и наоборот. Известно (Litak J. et al., 2020), что в формировании плотных контактов эндотелиоцитов мозговых капилляров участвуют такие трансмембранные белки как окклюдин, различные клаудины, в том числе клаудин-5 и клаудин-24, а также замыкательные адгезионные молекулы, которые связывают латеральные отделы эндотелиоцитов между собой. Отсутствие гена CLDN5 у мышей повышает проницаемость ГЭБ для молекул с молярной массой до 800 г/моль и вызывает гибель животного через несколько часов после рождения.

2. **Наличие перицитов (клеток Руже) на эндотелиоцитах.** Перициты были открыты Шарлем Руже (Rouget Ch.) в 1874 г. Перициты имеются практически во всех артериолах, венулах и капиллярах. Примерно 25—50 % эндотелиоцитов мозговых капилляров содержат эти клетки. Перициты представляют собой клетки небольших размеров (длиной около 200 мкм), располагающиеся в местах контакта эндотелиальных клеток. Перициты способны к сокращению, к регуляции функций эндотелия, к макрофагальной активности, к презентации антигенов, к синтезу факторов, играющих важную роль в ангиогенезе и в формировании эндотелиоцитов, а также к синтезу ряда вазоактивных веществ (например,

актина, миозина), что позволяет им регулировать просвет капилляра, их проницаемость и внутрикапиллярное давление. Но главное назначение перицитов мозговых капилляров состоит в том, что они образуют «вторую линию защиты мозга» от нейротоксических молекул, которые смогли пройти через эндотелиоциты. Поэтому перициты являются важной составной частью иммунной системы мозга. Сбой макрофагальной активности перицитов может стать одним из факторов развития целого ряда аутоиммунных заболеваний. Кроме того, перициты способны регулировать проницаемость ГЭБ за счет изменения синтеза окклюдина, других белков межклеточных контактов и синтеза транспортных белков. Отсутствие перицитов нарушает ГЭБ и приводит к дегенерации нейронов, в том числе при болезни Альцгеймера.

3. **Наличие низкой проницаемости базальной мембраны эндотелиоцитов.** Препятствием для перехода веществ через ГЭБ являются не только эндотелиоциты, но и базальная мембрана, толщина которой не превышает 40—50 нм и на которой находятся эндотелиоциты. Базальная мембрана состоит в основном из коллагена IV типа, гепарансульфат-протеогликанов, ламинина, фибронектина и других белков внеклеточного матрикса. Особенностью базальной мембраны мозговых капилляров является их низкая проницаемость, которая обусловлена слабой развитостью в ней транспортных систем.

4. **Наличие избирательной экспрессии белков, участвующих в транспорте нужных мозгу веществ или его метаболитов путем облегченной диффузии, или активного транспорта.** Показано, что экспрессия белков-транспортеров в тех областях мозга, где отсутствует ГЭБ, т. е. в так называемой циркумвентрикулярной системе, намного ниже, или даже вообще не выражена. Это означает, что избирательность прохождения веществ через ГЭБ определяется экспрессией соответствующих генов.

5. **Наличие барьерных ферментов, разрушающих ненужные мозгу вещества.** Многие мозговые капилляры содержат ферменты, которые метаболизируют медиаторы и гормоны крови, препятствуя их переходу в мозг. Среди них, например, моноаминоксидаза, ацетилхолинэстераза.

6. **Наличие астроцитарной защиты.** Как отмечалось в теме 4, астроциты являются одним из компонентов ГЭБ, т. к. участвуют в образовании периваскулярных пограничных мембран вокруг капилляров. С этой целью уплощенные концевые участки отростков астроцитов охватывают снаружи капилляры (в виде футляра) и тем самым препятствуют прохождению в мозг веществ из крови. Такой сосудистый «футляр» имеется в мозге и не выявлен ни в одном другом органе. Астроциты, образующие футляр для капилляра, могут накапливать в своем составе воду, поступающую из капилляров,

в результате чего именно отростки глиальных клеток, подобно буферу, набухают, оберегая нейрон от избыточного содержания воды. Кроме того, отростки астроцитов участвуют в образовании перинейрональных оболочек, что тоже можно расценивать как компонент ГЭБ.

Барьерная функция астроцитов реализуется за счет того, что отростки астроцитов своими расширенными участками распластываются на поверхности кровеносных капилляров или на поверхности нейрона, покрывая значительную часть той или иной морфологической структуры и образуя так называемую астроцитарную ножку. Эта ножка расширяется до тех пор, пока не приблизится к другой такой же ножке, вступив с ней в контакт. Тем самым ножки астроцитов образуют почти полную обертку вокруг капилляра, лишь иногда прерываемую глиальными клетками или отростками других клеток. Показано, что астроциты выделяют целый ряд веществ, которые влияют на проницаемость эндотелия, т. к. расстояние от пластинчатых окончаний отростков астроцитов до клеток эндотелия капилляров и перицитов составляет всего лишь 20 нм. В это пространство могут диффундировать различные вещества, в том числе и усиливающие эффективность ГЭБ. Поражение астроцитов сопровождаются нарушением функционирования ГЭБ, что, например, характерно для болезни Альцгеймера.

В целом, представленные механизмы ГЭБ могут регулироваться со стороны ЦНС, что указывает на возможность саморегуляции функционального состояния нейронов мозга за счет изменения притока к нейронам мозга компонентов, содержащихся в крови.

Онтогенез ГЭБ. Уже в эмбриональном периоде формируется ГЭБ, который усовершенствуется в постнатальном периоде. В частности, на ранних этапах этого периода характерна высокая проницаемость ГЭБ для инсулина, сахарозы, аминокислот, для ионов.

Заболевания, связанные с дисфункций ГЭБ, и влияние заболеваний на функциональное состояние ГЭБ. Показано, что нарушения ГЭБ могут вызывать поражения центральной нервной системы. В частности, известен ряд заболеваний, среди которых:

1) синдром дефицита белка GLUT-1, редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, при котором из-за отсутствия транспортера глюкозы и аскорбиновой кислоты развивается микроцефалия, атаксия и другие психомоторные нарушения;

2) синдром наследственной мальабсорбции фолиевой кислоты, который обусловлен отсутствием транспортера для фолиевой кислоты;

3) рассеянный склероз, который развивается из-за снижения способности к миелинизации, т. к. мозговые капилляры становятся проходимыми для клеток крови, в том числе для активированных Т-лимфоцитов; это повышает уровень провоспалительных

цитокинов (γ-интерферона, ФНО-α, ИЛ-1 и других) и активирует В-лимфоциты, которые начинают синтезировать антитела к миелину, что приводит к воспалительной демиелинизации;

4) ишемический инсульт, при котором ГЭБ становится проходимым для лейкоцитов, что вызывает воспаление и повреждение нейронов мозга;

5) ряд инфекционных заболеваний, которые развиваются вследствие того, что их возбудители (менингококки, пневмококки, гемофильная палочка, листерии, кишечные палочки и другие) проходят в мозг через ГЭБ и вызывают воспаление мозга (энцефалит) или его оболочек (менингит), т. к. эти возбудители повышают проходимость в мозг лейкоцитов крови, что запускает воспалительный процесс;

6) ряд заболеваний, вызванных цитомегаловирусом, или вирусом иммунодефицита человека, при которых они проходят в мозг и вызывают его воспаление.

С другой стороны, ряд соматических заболеваний может вызывать дисфункцию ГЭБ. В частности, при сахарном диабете снижется плотность между эндотелиоцитами и снижается барьерная функция базальной мембраны. Внутримозговые опухоли головного мозга (глиобластомы, метастазы в мозг) выделяют целый ряд веществ, которые вызывают дисфункцию ГЭБ, что, в частности, индуцирует вазогенный отек мозга.

9.4. Регуляция мозгового кровообращения

Так как головной мозг заключен в закрытом костном черепе, то изменения величины просвета сосудов и кровотока очень ограничены. При расширении артерий необходимо, чтобы соответствующее количество венозной крови и ликвора было вытеснено из полости черепа. В желудке и кишечнике, селезенке и печени при усилении функций этих органов диаметр артериальных и венозных сосудов сильно возрастает, а скорость кровотока увеличивается в 5—6 раз, не причиняя человеку особых беспокойств. Избыточное же поступление крови в мозг вызывает головную боль, тошноту, рвоту и потерю сознания. Другая особенность мозгового кровотока связана с мозаичностью его характера, соответствующего локальным участкам возбуждения или торможения отдельных групп нейронов. Вот почему механизмы регуляции мозгового кровообращения, играющие важную роль в обеспечении деятельности всех нейронов мозга, имеют ряд особенностей.

Первоначально (с середины XIX в.) многие авторы полагали, что мозговое кровообращение вообще не изменяется, т. е. кровообращение в мозге в отличие от других органов при всех условиях

остается постоянным («доктрина Монро — Келли»). Затем английский физиолог Арчибальд Хилл (Hill A.) в начале XX в. высказал предположение, что интенсивность мозгового кровотока зависит от уровня общего артериального давления. Однако сегодня общепризнанно, что объем поступающей крови в мозг, в определенном диапазоне не зависит от уровня системного артериального давления. В то же время интенсивность локального кровотока в различных отделах мозга постоянно меняется в зависимости от степени функционирования нейронов, что реализуется с участием внутренних сосудистых механизмов самого мозга. Иначе говоря, сегодня получил признание тот факт, что сосуды головного мозга имеют собственный регуляторный аппарат, который способен обеспечить, с одной стороны, высокий и относительно стабильный уровень притока крови к головному мозгу, а с другой — перераспределение крови в соответствии с рабочей активностью отдельных его участков.

Среди механизмов регуляции мозгового кровотока условно выделяют: 1) миогенный, 2) метаболический, 3) нервный и 4) нейронный механизмы.

Миогенный механизм регуляции. Установлено, что, несмотря на колебание системного артериального давления (АД) в пределах от 60 до 180 мм рт. ст., объем крови, притекающей к мозгу, сохраняется на постоянном уровне — около 750 мл в 1 минуту. Это достигается главным образом за счет миогенного, или гетерометрического, механизма саморегуляции. Он состоит в том, что при повышении системного АД тонус миоцитов магистральных сосудов мозга (внутренних сонных артерий и позвоночных) возрастает. Это препятствует увеличению диаметра магистральных сосудов, а, следовательно, и притоку крови. При понижении АД тонус миоцитов магистральных сосудов мозга снижается, что способствует сохранению прежнего притока крови к мозгу. Общепризнанно, что гетерометрическая саморегуляция тонуса сосудов мозга является одним из важнейших приспособлений, позволяющих поддерживать на постоянном уровне интенсивность мозгового кровообращения. Такая реакция миоцитов мозговых артерий на изменение АД впервые была описана А. А. Остроумовым в 1878 г., а через 50 лет была детально изучена Уильямом Бейлиссом (Bayliss W.). В настоящее время этот механизм (феномен Остроумова — Бейлисса) получил общее признание, хотя стало понятно, что он не рассчитан на длительный регуляторный эффект, т. е. является, скорее всего, «пусковым». За ним должен следовать стабильный долговременный механизм управления функциями артерий.

Стало также ясно, что изменение локального мозгового кровотока, потребность в котором возникает при совершении той или иной умственной деятельности, достигается изменением диаметра пиальных и внутримозговых (радиальных) артерий. Именно с их уча-

стием осуществляется перераспределение крови из одной области мозга в другую в соответствии с постоянно меняющимися метаболическими потребностями нейронов. При этом пиальные артерии контролируют кровообращение относительно крупных областей мозга, а внутримозговые — более мелких его участков. Особенно важно адекватное обеспечение кровью нейронов коры больших полушарий. Например, показано, что в состоянии общего возбуждения кровоток в коре больших полушарий возрастает на 50—100 % от уровня «покоя». В процессах распределения мозгового кровотока принимают участие метаболические механизмы, а также специальные механизмы с участием нейронов (нейрогенные и нейронные механизмы).

Метаболические механизмы. Предположение о том, что продукты метаболизма могут иметь важное значение в регуляции мозговой гемодинамики, впервые было высказано в 1890 г. Ч. Роем и Ч. Шеррингтоном (Roy C., Sherrington C.). В настоящее время известно, что повышение кровообращения в данном участке мозга обеспечивается за счет накопления в этой области продуктов метаболизма, в том числе ионов H^+, ионов K^+, снижения в среде ионов Ca^{2+}, появления вазоактивных веществ (простагландинов, ГАМК, адреналина). По мнению многих исследователей, главным регулятором мозгового кровотока является CO_2, т. к. увеличение парциального напряжения CO_2 выше 40 мм рт. ст. увеличивает интенсивность кровотока (за счет расширения пиальных и радиальных артерий мозга), а снижение pCO_2 ниже 25 мм рт. ст. приводит к резкому падению интенсивности кровотока (за счет уменьшения просвета указанных сосудов мозга). По этой причине при произвольной или непроизвольной гипервентиляции легких, при которой возникает явление гипокапнии, т. е. сниженное pCO_2, мозговой кровоток снижается, что проявляется в возникновении спутанного сознания, головокружения, судорог. Подобный эффект, т. е. спазм сосудов возникает при повышении парциального напряжения кислорода (pO_2). Однако влияние изменения pO_2 на сосуды менее выражено, чем влияние pCO_2. Данный физиологический механизм нередко используется в быту: когда у человека возникают признаки мозгового спазма, он производит задержку дыхания, что вызывает накопление CO_2 и расширение мозговых сосудов.

Для доказательства сказанного можно привести пример: при возбуждении нейронов спустя доли секунды концентрация ионов K^+ вокруг нейронов возрастает с 3 до 10 ммоль/л, что вызывает увеличение кровотока примерно на 25—30 % от исходного уровня. Одновременно, при возбуждении нейрона уменьшается концентрация Ca^{2+} в среде — это тоже способствует усилению кровотока. Наконец, спустя некоторое время, повышается pCO_2, что тоже способствует усилению кровотока в данной области. Изучение механизмов, обеспечивающих участие метаболитов мозга в регуляции мозгового кровотока, показало, что метаболиты изменяют сократительную активность миоцитов сосудов, действуя на эти миоциты либо непосредственно, либо через эндотелиальные клетки, которые в ответ на воздействие метаболитов способны продуцировать вещества, меняющие тонус гладких мышц (например, NO).

Нейрогенные механизмы регуляции. Известно, что магистральные, пиальные и внутримозговые (радиальные) сосуды мозга иннервируются симпатическими и парасимпатическими волокнами. Кроме того, в сосудах мозга обнаружены барорецепторы, позволяющие сосудодвигательным центрам мозга получать информацию о величине давления в сосудах мозга. Однако до настоящего времени не получено убедительных данных о способности вегетативной нервной системы (ВНС) существенно влиять на интенсивность общего и локального мозгового кровотока. Так, показано, что даже при сильном раздражении шейных симпатических нервов магистральные сосуды мозга суживаются всего лишь на 10 % от исходного уровня. Это свидетельствует о слабом влиянии симпатических нервов, а также о том, что при регуляции системного кровотока сосуды мозга не затрагиваются, т. е. мозговое кровообращение не принимает участия в регуляции системного кровотока, т. к. оно в определенной степени автономно.

Вместе с тем в 1980-е гг. было показано, что мозговые артерии, особенно магистральные и пиальные сосуды, очень богаты адренергическими и холинергическими нервными волокнами. При этом в магистральных артериях выявляются двух- и трехслойные нервные сплетения. Одни волокна оплетают сосуды снаружи, другие — проникают в стенку артерий, где образуют тонковолокнистые сплетения с многочисленными варикозностями. По мере ветвления сосудов и уменьшения их диаметра нервные сплетения из трех- и двухслойных становятся однослойными, а петли нервных сетей расширяются. Количество нервных проводников уменьшается, они становятся тоньше. Мелкие артериолы (диаметром 25—10 мкм) имеют 1—2, реже 3 нервных волокна. При этом плотность нервных сплетений возрастает в функционально важных участках кровеносного русла: при ветвлении сосудов, у мест локализации «сфинктеров». Установлено, что активация адренергических волокон вызывает активацию миоцитов магистральных, пиальных и внутримозговых артерий, а парасимпатические холинергические волокна, наоборот, расслабляют их и тем самым вызывают расширение артерий. С учетом данных клиники о нарушении мозгового кровообращения, связанного со стрессовым состоянием, в последние годы нейрогенная концепция регуляции мозгового кровотока приобретает все больше сторонников.

Нейронный механизм регуляции локального мозгового кровотока. Он состоит в том, что при возбуждении нейрона (в частности, пирамидных клеток коры больших полушарий) по коллатералям к пиальным сосудам идет импульс, который вызывает расширение сосуда и увеличение кровотока в области расположения данного нейрона. Таким образом, нейрон за счет «врожденных» механизмов, вероятно, способен обеспечить себе адекватный кровоток.

В целом можно утверждать, что в условиях нормальной жизнедеятельности организма процесс регулирования мозгового кровотока осуществляется, скорее всего, за счет сочетанного участия в этом процессе миогенного, метаболического, нейрогенного и нейронного механизмов. При этом магистральные (внутренние сонные и позвоночные) артерии участвуют в поддержании постоянного уровня притока крови ко всему мозгу, несмотря на возможные изменения системного АД, в то время как пиальные и внутримозговые (радиальные) артерии обеспечивают перераспределение крови в самом мозге в соответствии с метаболическими потребностями отдельных групп нейронов.

Диагностика мозгового кровотока. Для диагностики мозгового кровотока применяются различные методы. Среди них особое значение приобретает метод реоэнцефалографии — регистрации величины сопротивления переменному току при его прохождении через ткани головы. Электроды накладывают на различные участки головы и оценивают интенсивность мозгового кровотока в любых регионах головного мозга. В последние годы широко применяется метод компьютерной томографии мозга (КТМ).

9.5. Патология мозга, связанная с нарушением мозгового кровообращения

Как известно, в сосудах мозга человека отсутствуют питающие их стенки сосуды, т. е. vasa vasorum. Предполагают, что это обстоятельство является одной из ведущих причин более частых разрывов внутричерепных сосудов, а также их высокой чувствительности к воспалению, отеку и т. п. Различают хроническое и острое нарушение мозгового кровообращения.

Хроническое расстройство мозгового кровообращения возникает постепенно. Как правило, вначале выявляются начальные признаки недостаточности мозгового кровообращения — это головные боли, головокружение, шум в ушах, нарушения памяти, эмоциональная неустойчивость. Они обычно выявляются при интенсивной психической (умственной, эмоциональной) или физической работе. После восстановления кровоснабжения мозга эти симптомы исчезают. Но в целом они свидетельствуют о том, что сосудистая система уже

плохо справляется с энергетическим обеспечением мозга при повышении его метаболических потребностей. Поэтому именно на этой стадии следует исключить факторы риска развития сосудистых нарушений и предпринять меры профилактики.

Если на этой стадии факторы риска не устраняются, то несоответствие сосудистого обеспечения мозга прогрессирует и проявляет себя постоянством указанных явлений и наличием стойких очаговых симптомов нарушения функции мозга. Например, на этом фоне формируется синдром паркинсонизма, прогрессирует ухудшение памяти, снижается интеллект (т. е. возникает деменция, или слабоумие), становятся лабильными и насильственными эмоции, нарушается сон (обычно в виде бессонницы). Эти симптомы обусловлены дисциркуляторной энцефалопатией и являются угрожающими для развития острой сосудистой катастрофы.

Острое расстройство мозгового кровообращения. Различают два варианта острого нарушения мозгового кровообращения: 1) преходящее, или транзиторное, нарушение кровообращения мозга и 2) мозговые инсульты.

Преходящее нарушение мозгового кровообращения чаще развивается в вертебрально-базилярной системе и проявляет себя общемозговыми симптомами (головная боль, рвота и др.) и очаговыми симптомами поражения мозга транзиторного (т. е. преходящего) характера. При этом все субъективные проявления полностью исчезают в течение суток. Одним из вариантов преходящих нарушений кровообращения в области ствола мозга являются атаки падения. Преходящие нарушения мозгового кровообращения свидетельствуют об угрожающем дефиците кровоснабжения мозга, о несостоятельности механизмов регуляции тонуса церебральных сосудов. Нередко транзиторное нарушение мозгового кровообращения рассматривается как предвестник мозгового инсульта.

Мозговые инсульты — это острые и опасные для жизни нарушения мозгового кровообращения. Они являются одной из главных причин смерти и высокой инвалидизации человека. Мозговой инсульт протекает а) по ишемическому или б) по геморрагическому типу. В отличие от преходящих нарушений кровообращения, при которых морфологические изменения в мозге минимальны (чаще в виде лакунарных инфарктов), при инсульте всегда развивается грубая деструкция мозговой паренхимы.

Ишемический инсульт, или инфаркт мозга, нередко обусловлен закупоркой одного из крупных сосудов и размягчением (инфарктом) мозга в бассейне его васкуляризации. Закупорка сосуда происходит тромбом или привнесенным в него эмболом, т. е. воздушным пузырем, который попадает из сердца. До 20 % церебральных ишемий являются эмболическими. Поэтому патология сердца (инфаркты, пороки, аномалии, аритмии и др.) — это одна

из причин цереброваскулярных нарушений. Инфаркт мозга развивается с постепенным (за исключением внезапного эмболического) нарастанием симптомов очагового размягчения мозга, как правило, без потери сознания и общемозговых симптомов. Ликвор при этом остается без изменений.

Геморрагический инсульт, как и инфаркт мозга, развивается чаще всего в бассейне сонных артерий. Он связан с выходом крови из сосудистого русла в вещество мозга, в его желудочки или под оболочки (соответственно, паренхиматозное, вентрикулярное и субарахноидальное кровоизлияние). Инсульт развивается очень быстро и, как правило, сопровождается потерей сознания и выраженными общемозговыми симптомами, а также массивной очаговой невропатологической симптоматикой (параличи, расстройства речи и др.). В ликворе определяется кровь.

Клиника инсультов. Оба инсульта — ишемический и геморрагический — в своем развитии проходят несколько периодов. Первые трое суток — это острейший период инсульта. В это время дезорганизована деятельность жизненно важных систем, что является главной причиной высокой смертности в этот период. Три первых недели инсульта (острый период) также являются весьма опасными для жизни: общее состояние больных тяжелое, очаговые невропатологические симптомы грубо выражены, функциональные системы находятся в состоянии неустойчивой компенсации. Далее наступают ранний (4 месяца) и поздний (до 1 года) восстановительные периоды, во время которых в той или другой степени достигается реабилитация больных. По прошествии года наступает период остаточных явлений, последствий инсульта. Главной задачей в это время является профилактика повторного инсульта, т. к. вероятность его развития в первые три года после первого инсульта весьма высока. Есть разновидность инсульта (малый инсульт), который протекает относительно благоприятно и заканчивается полным регрессом симптомов заболевания в течение 3 недель.

Общепризнанно, что сосудистые заболевания мозга из-за большой распространенности, частоты, экономических и социальных потерь вследствие высокой летальности и инвалидности относятся к проблеме № 1 современной неврологии. С профилактической точки зрения актуальным является выявление факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения.

Факторы риска нарушений мозгового кровообращения. Факторов риска сосудистой патологии мозга много, и нередко они комбинируются. В первой пятерке факторов риска стоит возраст человека: каждое десятилетие жизни увеличивает вероятность мозгового инсульта в 10 раз. Однако мозговые инсульты — патология не только пожилых людей. Они развиваются и в молодом возрасте, чему способствует курение, злоупотребление алкоголем, психоэмоциональные стрессы, гиподинамия, пороки сердца, сердечные аритмии, мигрень, ревматизм. Одним из наиболее распространенных факторов риска для любого возраста является повышение АД, т. е. гипертоническая болезнь, которая неизбежно осложняется прогрессирующим атеросклерозом магистральных и мозговых сосудов и приобретает особо неблагоприятную для кровообращения мозга кризовую форму. К факторам риска также относят заболевания сосудов различной этиологии, изменение свертывающей и противосвертывающей систем крови, заболевания крови, эндокринная патология (диабет), аномалии магистральных сосудов мозга (стенозы, патологическая извитость и др.), аневризмы (расширения, вытягивания сосудов на ограниченном участке).

В заключение этого раздела отметим, что исключительно важное значение сосудов мозга для деятельности мозга и в целом для функционирования всего организма дает основание наряду с большим и малым кругами кровообращения выделить еще один — третий, или черепно-мозговой круг (В. В. Куприянов).

9.6. Желудочки головного мозга

Желудочки головного мозга (рис 9.1) представляют собой полости в головном мозге, покрытые изнутри эпендимой. Они содержат сосудистые сплетения, также покрытые эпендимой. Все желудочки мозга заполнены спинномозговой жидкостью, или ликвором, к производству которого имеют непосредственное отношение сосудистые сплетения и эпендимное покрытие стенок желудочков.

Имеется четыре желудочка: левый боковой желудочек (I желудочек), правый боковой желудочек (II желудочек), III желудочек и IV желудочек, переходящий в спинномозговой канал. Выделят также мозговой (сильвиев) водопровод, или просто — водопровод, который соединяет III желудочек с IV желудочком. Наличие желудочков мозга и их морфология обусловлены внутриутробным развитием мозга, а функция состоит в производстве ликвора, с помощью которого осуществляется дренирование мозга и оценка параметров мозгового гомеостаза с помощью специализированных рецепторов. Образно говоря, это реки или каналы, под дном, вокруг стенок и над крышей которых находятся нейроны и глиоциты, которые используют ликвор как необходимую для их деятельности среду и как жидкость, отражающую состояние мозгового гомеостаза.

Левый (первый, I) и правый (второй, II) боковые желудочки (ventriculi laterales; telencephalon) — это самые крупные в желудочковой системе головного мозга образования. Они располагаются ниже мозолистого тела, симметрично по сторонам от срединной линии. Боковые желудочки имеют подковообразную форму и оги-

бают спинные части базальных ганглиев. В каждом боковом желудочке различают передний (лобный) рог, тело (центральную часть), задний (затылочный) рог и нижний (височный) рога. Объем боковых желудочков увеличивается с возрастом, а также при многих заболеваниях, в том числе при гидроцефалии, при шизофрении, при биполярном расстройстве. Центральный отдел бокового рога сообщается с III желудочком через межжелудочковые (монроевые) отверстия. Забегая вперед, отметим, что именно боковые желудочки являются основным местом продукции ликвора и одним из источников взрослого нейрогенеза, в частности вентрикулярного нейрогенеза, который реализуется с участием субвентрикулярной зоны (SVZ), т. е. субэпендимой боковых желудочков мозга.



Рис. 9.1. **Проекция желудочков на поверхности мозга:**
1 — передний рог бокового желудочка; *2* — центральный отдел; *3* — задний рог бокового желудочка; *4* — боковой рог; *5* — межжелудочковое отверстие; *6* — полость III желудочка; *7* — водопровод; *8* — IV желудочек

Третий (III) желудочек (ventriculus tertius, diencephalon) находится между зрительными буграми (таламусом), т. е. относится к промежуточному мозгу. Он имеет кольцевидную форму, т. к. в него прорастает промежуточная масса зрительных бугров (massa intermedia thalami). III желудочек сообщается с IV желудочком через мозговой водопровод (сильвиев водопровод). У III желудочка различают шесть стенок. Верхняя стенка (крыша) образована эпителиальной пластинкой и срастающейся с ней сосудистой покрышкой III желудочка, которая является продолжением мягкой мозговой оболочки. Она проникает в полость III желудочка в виде ворсинок, которые формируют сосудистое сплетение III желудочка как источник ликвора. Часть ворсинок через монроевы отверстия переходит

в боковые желудочки, из которых в этих желудочках также образуются сосудистые сплетения, являющиеся основным источником ликвора.

Вокруг стенок III желудочка располагаются ядра гипоталамуса, название которых связано с III желудочком (парвентрикулярное, перивентрикулярное ядра), либо со зрительным нервом (супраоптическое ядро) или со зрительным перекрестом, хиазмой (супрахиазматическое ядро). Передней стенкой III желудочка является передняя спайка III желудочка, а задней стенкой — белая задняя спайка, под которой располагается вход в сильвиев водопровод мозга. В верхних отделах задней стенки находится шишковидное углубление (recessus pinealis) и спайка поводков (commissura habenularum). Нижняя стенка, или дно, III желудочка — это основание мозга в области заднего продырявленного вещества, сосцевидных тел, серого бугра и перекреста зрительных нервов. В нижней стенке различают углубление воронки (вдающееся в серый бугор и воронку) и зрительное углубление (расположенное впереди хиазмы). Под дном III желудочка располагается зрительный нерв, зрительный перекрест (хиазма) и гипофиз. В области III желудочка локализована циркумвентрикулярная система, лишенная ГЭБ, что позволяет гипофизу и эпифизу выводить нейропептидные гормоны в системный кровоток, а также оценивать состояние гомеостатических показателей ликвора, в частности, с участием субфорникального органа (subfornical organ, SFO) и сосудистого органа терминальной пластинки (organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT), о чем подробно сообщается в теме 7.

Водопровод мозга, или сильвиев водопровод, или сильвиев канал, т. е. aqueductus cerebri (Sylvii), aquaeductus mesencephali, представляет собой узкий канал длиной (у человека) около 15 мм, который соединяет III и IV желудочки между собой. Он назван в честь Франциска Сильвия, голландского врача, физиолога и анатома. Канал является компонентом центрального мозгового канала. Непосредственно канал лежит под четверохолмием, а вокруг него располагается центральное околоводопроводное серое вещество, играющее важную роль, о чем более детально сообщалось выше (тема 7). Водопровод может подвергаться сужению (стенозу) или закупорке, что ведет к гидроэнцефалии. Причинами дисфункции канала является нарушение образования волокон Рейсснера в субкомисуральном органе, расположенном в III желудочке перед входом в сильвиев водопровод (тема 7), либо другие врожденные аномалии развития, а у взрослых — обтурации просвета канала опухолью.

Четвертый (IV) желудочек (ventriculus quartus; rhombencephalon) находится между мозжечком и дорсальной поверхностью моста и продолговатого мозга. IV желудочек напоминает палатку, в которой различают крышу и дно. Крыша представлена червем мозжечка

и мозговыми парусами. Верхний парус натянут между верхними ножками мозжечка. Нижний (парный) парус примыкает к ножкам клочка мозжечка. Он сращен с листком мягкой мозговой оболочки, которая формирует сосудистое сплетение IV желудочка (источник образования ликвора). Между парусами часть крыши сформирована веществом мозжечка. Дно или основание IV желудочка имеет форму ромба, как бы вдавленного в заднюю поверхность продолговатого мозга и моста. Поэтому его называют ромбовидной ямкой (fossa rhomboidea). В ней залегают ядра V—XII черепно-мозговых нервов. В передневерхнем углу IV желудочек сообщается с водопроводом, а в заднежнем углу ромбовидной ямки, т. е. в районе задвижки (obex) он открывается в центральный канал спинного мозга. Латеральные углы IV желудочка заканчиваются слепо в виде двух карманов (recessus laterales ventriculi quarti). Вентрально они загибаются вокруг нижних ножек мозжечка. Из IV желудочка ликвор, помимо центрального канала спинного мозга, через два боковых отверстия Люшки и одного срединно расположенного отверстия Мажанди попадает в субарахноидальное пространство, откуда ликвор проходит через вещество головного мозга и впадает в венозную систему.

Центральный канал (canalis centralis) спинного мозга — это полость внутри спинного мозга. Спинной мозг защищен мягкой, паутинной и твердой мозговыми оболочками. Пространства между оболочками и спинномозговым каналом заполнены ликвором. Пространство между внешней твердой оболочкой и костью позвонков называется эпидуральным пространством и заполнено жировой тканью и венозной сетью.

9.7. Ликвор и гематоликворный барьер

Введение. Ликвор (liquor), или спинномозговая жидкость, или цереброспинальная жидкость (cerebrospinal fluid, CSF) — это своеобразная лимфа головного и спинного мозга. Термин «ликвор» более удачен, чем термин «спинномозговая жидкость» т. к. последний как бы указывает на то, что он имеет отношение только к спинному мозгу, хотя реально речь идет о жидкости, которая циркулирует и в спинном, и в головном мозге.

Как известно, во всех органах кровь, проходя по капиллярам, т. е. по микроциркуляторному руслу, на артериальном конце капилляра подвергается фильтрации, т. е. выходу воды и растворенных в ней солей за пределы капилляра с последующим частичным возвращением фильтрата (реабсорбцией) в капилляр на венозном его конце. Так, в большом круге кровообращения за сутки выходит из капилляров до 20 л фильтрата, а возвращается в кровоток 18 л. Оставшиеся за пределами кровотока 2 л — это и есть лимфа. Она дренирует ткани, очищает их от погибших, разрушенных клеток, микроорганизмов, доставляя их по лимфатическим сосудам к лимфатическим узлам, после чего очищенная лимфа от левой и правой половины тела впадает в грудные лимфатические протоки, которые доносят лимфу до внутренних яремных вен, смешиваясь с венозной кровью. Однако в капиллярах мозга, в силу их селективной проницаемости, лимфа не образуется, но вместо нее образуется ликвор, который наряду с другими функциями, выполняет дренирующую, очищающую функцию. В среднем за сутки через мозг проходит около 1080 л крови, в результате чего образуется 600—700 мл ликвора. Но его образование происходит значительно сложнее, чем образование лимфы, т. к. в мозг должны поступать лишь вещества, которые необходимы и безвредны для нейронов и глии и дающие возможность для дренирования мозга.

Образование ликвора происходит в определенных структурах мозга, которые являются компонентами гематоликворного, или гемато-цереброспинального, барьера (ГЛБ, или blood-cerebrospinal fluid barrier, BCSFB). Таким образом, нейроны и глия имеют два источника питания и два источника очищения. Первый источник — кровь, которая поступает в мозг через ГЭБ, а второй источник — ликвор, производимый с участием компонентов ГЛБ. Важно, что ликвор, проходя по мозговому веществу, не должен смешиваться с потоком веществ из крови.

Ликворообращение в ЦНС включает три основных процесса: 1) продукцию (образование) ликвора; 2) циркуляцию ликвора по мозгу; 3) отток ликвора в венозную кровь.

Ликворосодержащие, или ликвороносные, структуры мозга. Ликвор заключен во всех четырех желудочках головного мозга, в сильвиевом водопроводе, в субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга, в том числе в цистернах головного мозга, в дуральном мешке спинного мозга, который оканчивается на уровне II крестцового позвонка.

Полости мозговых желудочков относят к так называемому внутреннему вместилищу ликвора, или к мозговому резервуару ликвора. Желудочки сообщаются между собой и с субарахноидальным пространством, которое рассматривают как наружное, или внемозговое, вместилище ликвора. Оба вместилища — это сообщающиеся сосуды.

Относительно наружного вместилища (субарахноидального пространства) напомним, что в нем есть многочисленные цистерны, т. е. места для хранения ликвора (своеобразные «водохранилища»). Самая большая из них — это мозжечково-мозговая цистерна (cisterna magna), которая наполняется ликвором, поступающим из IV желудочка через отверстие Мажанди и отверстия Люшки.

Эта цистерна сообщается с межножковой цистерной, которая переходит в цистерну латеральной борозды, откуда спинномозговая жидкость переходит в более мелкие цистерны.

Ликвор из субарахноидального пространства, образованного за счет лептоменингса (совокупность паутинной и мягкой мозговых оболочек), переходит (с целью дренирования мозга) в так называемое внутрипаренхиматозное, или внутримозговое, вместилище. Оно представлено тремя видами щелей (шириной до 20 нм, часть которых содержит эпендимоциты), по которым и проходит ликвор:

1) межклеточные, или внеклеточные, щели, т. е. пространства между нейронами и глиальными клетками мозга;

2) околососудистые, или периваскулярные, или периадвентициальные, щели, или пространства Вирхова — Робина, которые образованы за счет того, что при погружении пиального сосуда с поверхности головного мозга внутрь мозга вместе с сосудом впячивается лептоменингс и маргинальная глия;

3) периневрaльные и эндоневральные щели, т. е. пространства, образованные соответственно вокруг выходящего из мозга периферического нерва или вокруг волокон, входящих в состав этого нерва; примером являются щели вдоль оболочек зрительного нерва, поэтому повышение внутричерепного давления может вызвать сдавление центральной вены сетчатки, что приводит к отеку диска зрительного нерва.

В целом, омывая нейроны, их отростки и глиоциты, ликвор является той внутренней средой ЦНС, в которой проходят основные метаболические процессы. Покидая внутримозговое вместилище, ликвор вновь поступает в субарахноидальное вместилище, из которого он переходит через пахионовы грануляции и поступает в венозный синус, а из него — венозную систему.

Итак, можно говорить о трех ликвороносных вместилищах: внутреннем (желудочковом), наружном (внемозговом) и паренхиматозном (внутримозговом).

Отметим важную особенность субарахноидального пространства в позвоночном канале, которая нередко называется основой химической асимметрии спинного мозга. Суть ее состоит в том, что здесь это пространство разделено на передний и задний отделы посредством зубчатой связки, соединяющей твердую и мягкую оболочки и фиксирующей спинной мозг. Передний отдел содержит выходящие из мозга передние (эфферентные, или моторные) корешки, а задний отдел содержит входящие в мозг задние (афферентные, или сенсорные) корешки. При этом задний отдел разделен на левую и правую половины при помощи задней субарахноидальной перегороди (septum subarachnoidale posterius), что способствует неискажаемости информации от сенсорных рецепторов правой и левой половины тела.

Другой особенностью является наличие на поверхности перегородок слоя плоских клеток, способных всасывать ликвор. Особенно интенсивно этот процесс происходит в нижней части грудного и поясничного отделов спинного мозга. Поэтому в этой части давление ликвора ниже, чем в шейном отделе, что способствует диффузии ликвора. В то же время установлено, что скорость перемещения ликвора в спинальном отсеке субарахноидального пространства в 2 раза меньше, чем в головном отсеке. Это означает, что головная часть субарахноидального пространства является главной в обмене между ликвором и венозной кровью, т. е. главным путем оттока. Показано, что давление ликвора (при люмбальном проколе) в положении лежа на боку составляет 100—180 мм вод. ст., а в положении сидя — 250—300 мм вод. ст. Это означает, что изменение позы способствует движению ликвора.

Образование ликвора у человека и его скорость. Образование ликвора происходит в нижнем (височном) роге боковых желудочков, в III и IV желудочках мозга, а также в субарахноидальном пространстве и других структурах мозга, имеющих сосудистые сплетения, покрытые слоем специальных глиальных клеток (эпендимоцитов). В целом, как уже отмечалось, производительность структур, участвующих в образовании ликвора, относительно небольшая, но достаточная для того, чтобы ликвор выполнял свои функции: из 1080 л крови, которая поступает за сутки в мозг, образуется от 500 до 700 мл ликвора, из которых около 300 мл образуется сосудистыми сплетениями желудочков мозга, а часть (до 200 мл) за счет образования ликвора эпендимоцитами и выхода его в щели, т. е. в субарахноидальные пространства.

Предполагается, что за сутки происходит 4-кратное (по некоторым данным — 2- или 3-кратное) обновление ликвора во всех местах его образования. Косвенно это означает, что в среднем за 6 часов должно образоваться примерно 150 мл. Различными методами показано, что у взрослого человека все 4 желудочка за 6 часов образуют примерно 25 мл ликвора, из них 20 мл — в нижнем (височном) роге боковых желудочков и 5 мл — в III и IV желудочках; в субарахноидальном пространстве образуется до 100 мл ликвора, из которых в краниальном — 30 мл, в спинальном — 70 мл; еще 25 мл образуется в других структурах, что суммарно составляет 150 мл. Эти данные демонстрируют удельный вес ликворобразующих структур мозга в общей продукции ликвора.

Механизмы, обеспечивающие циркуляцию ликвора. Четкого, детального представления о направленности движения ликвора («ликворный круг») до настоящего времени нет. В общем виде, как уже описано выше, циркуляция ликвора схематично может быть представлена следующим образом: боковые желудочки → межжелудочковые отверстия → III желудочек → водопровод мозга →

→ IV желудочек → срединная и боковые апертуры → цистерны мозга → субарахноидальное пространство головного и спинного мозга → пахионовы грануляции → венозный синус → яремная вена. Здесь отметим ряд важных моментов.

Считается, что наибольшая скорость образования ликвора характерна для нижнего (височного) рога боковых желудочков (I и II) головного мозга. В них создается максимальное давление. Это вызывает движение жидкости через отверстия Монро в III желудочек мозга, чему способствуют и волнообразные биения ресничек эпендимоцитов. В III желудочке также образуется ликвор, хотя и с меньшей скоростью, чем в боковых желудочках. Ликвор из III желудочка (часть которого — это ликвор боковых желудочков) поступает через сильвиев водопровод в IV желудочек, где также происходит продукция ликвора. Из IV желудочка часть ликвора поступает в центральный канал спинного мозга, чему способствует наличие клапанообразной мембраны Ретциуса, которая препятствует обратному току ликвора.

Однако часть ликвора, находящегося в IV желудочке, уже спустя несколько минут после образования поступает через срединную апертуру (apertura mediana), т. е. через отверстие Мажанди, расположенное в центре крыши этого желудочка, и через латеральные аппертуры (aperturae laterales), т. е. через отверстия Люшки, расположенные в латеральных углах крыши, в субарахноидальное пространство. При этом в области отверстий Мажанди и Люшки есть клапанные приспособления, позволяющие ликвору проходить только в одном направлении — в субарахноидальное пространство. В это пространство ликвор через вырезку намета мозжечка попадает в цистерны основания мозга, в частности, в мозжечково-мозговую цистерну, в охватывающую цистерну моста, в межножковую цистерну, в цистерну перекреста зрительных нервов и другие более мелкие цистерны, а также ликвор наполняет цистерну латеральной ямки большого мозга, которая соответствует латеральной, или сильвиевой, борозде, и оттуда достигает субарахноидального пространства конвекситальной (верхнебоковой) поверхности полушарий головного мозга (это так называемый боковой путь циркуляции ликвора).

Затем ликвор в течение 4—8 ч проходит по веществу мозга, отдавая нейронам и глиоцитам необходимые вещества и забирая метаболиты и осколки клеток, вынося их за пределы мозга в венозную систему. Часть ликвора субарахноидального пространства стекает через большое затылочное отверстие и доходит до поясничной цистерны в течение 12 ч, т. е. добавляется в центральный канал спинного мозга.

Таким образом, полагают, что направление циркуляции ликвора определяется наличием градиентов гидростатического давления

в ликвороносных путях и вместилищах, которые создаются вследствие пульсации внутричерепных артерий, изменения венозного давления и положения тела, за счет наличия клапанов и других факторов.

Отток ликвора в основном (30—40 %, а по некоторым данным — до 80 %) происходит через арахноидальные грануляции (пахионовы грануляции, или пахионовые ворсины) в верхний продольный синус, являющиеся частью венозной системы головного мозга. Арахноидальные грануляции представляют собой выросты паутинной оболочки размером с булавочную головку. Они пронизывают твердую мозговую оболочку и впадают в ее основные венозные синусы. Пахионовы грануляции формируются у ребенка после зарастания родничков, тем самым они становятся важнейшим механизмом регуляции внутричерепного давления. Это связано с тем, что арахноидальные грануляции представляют собой своеобразные депо для ликвора, где он может скапливаться при затруднении оттока ликвора в венозную систему. Они также являются своеобразными барорецепторами, воспринимающими давление ликвора и крови в венозных синусах. Арахноидальные грануляции содержат субарахноидальные щели, которые представляют собой тончайшие, легко спадающиеся «трубочки». Они являются своеобразным клапанным механизмом, который открывается при повышении давления ликвора в большом субарахноидальном пространстве (выше 20—50 мм водного столба) и закрывается, если это давление становится меньше, чем в венозных синусах. Таким образом, арахноидальные грануляции обеспечивают продвижение ликвора к венозным синусам.

Часть ликвора поступает в венозную кровь иным путем. В частности, около 10 % ликвора оттекает в венозную систему через сосудистые сплетения желудочков мозга, часть ликвора оттекает из субарахноидального пространства в субдуральное пространство, а затем в сосудистую сеть твердой мозговой оболочки. От 5 до 30 % ликвора оттекает в лимфатическую систему — преимущественно это происходит за счет поступления ликвора по периневральным пространствам черепно-мозговых и спинномозговых нервов.

Так, ликвор по периневральному пространству обонятельных нитей попадает в слизистую носовой полости, где он всасывается лимфатическими капиллярами и по лимфатическому протоку попадает в венозную систему. Поэтому при повреждении ликвороносных путей, например при черепно-мозговых травмах, ликвор может вытекать из носа или уха.

Патология циркуляции ликвора. Нарушение оттока ликвора приводит к гидроцефалии, т. е. к избыточному накоплению ликвора в ликворной системе. У новорожденных и грудных детей она может наблюдаться при мальформации Арнольда — Киари, при которой

мозжечок частично погружается в спинномозговой канал в результате недостаточного развития задней черепной ямки во внутриутробном периоде. При отсутствии лечения голова ребенка может достигать размеров футбольного мяча, а полушария мозга могут истончаться до толщины листа бумаги.

Одной из причин гидроцефалии может быть сужение (стеноз) или закупорка сильвиевого водопровода. Это может быть вызвано нарушением образования волокон Рейсснера в субкомиссуральном органе, расположенном в III желудочке перед входом в сильвиев водопровод (детали — в теме 7), либо другими врожденными аномалиями развития. У взрослых причиной гидроцефалии может стать обтурация просвета сильвиевого канала опухолью.

В целом гидроцефалия у ребенка нарушает развитие мозга и вызывает необходимость искусственного постоянного дренирования (шунтирования) мозга путем соединения через катетер бокового желудочка мозга с внутренней яремной веной. Кроме того, у детей и взрослых гидроцефалия может быть вызвана такими патологическими процессами, как воспаление оболочек мозга (менингит), опухоли, мозга, травмы и изменение осмолярности ликвора.

Существует также патология ликворной системы, связанная со снижением количества ликвора. Это приводит к повышению концентрации нейротоксичных веществ, в том числе бета-амилоида, что способствует формированию болезни Альцгеймера.

Механизм образования ликвора. В желудочках мозга часть ликвора образуется в результате его секреции сосудистым сплетением, а часть — за счет диффузии жидкости через эпендиму, которая выстилает полости желудочков. При этом с участием эпендимоцитов часть ликвора может покидать желудочек и переходить в межклеточные щели (пространства), по которым ликвор доставляется нейронам и глиоцитам мозга. Ликвор может также образовываться вне желудочков мозга, т. е. с участием сосудистых сплетений субарахноидального пространства.

Сосудистые (хориоидальные) сплетения желудочков мозга представляют собой сосудисто-эпителиальные образования (пластинки), которые являются производными складок мягкой (сосудистой) мозговой оболочки, или pia mater. Еще в эмбриональном периоде они проникают в мозговые желудочки в виде впячиваний, покрытых эпендимой. Они являются производными артерий, кровь которых после прохождения через сплетение переходит в венозные сосуды. Так, сосудистое сплетение IV желудочка образуется ветвями передней и задней нижней мозжечковой артерии (отток — в базальную или в большую мозговую вену), сплетение III желудочка образовано ветвями передней и задней мозговых артерий (отток — во внутренние мозговые вены), сплетения I и II (боковых) желудочков являются продолжением сосудистого сплетения III желудочка;

оно начинается в центральной части боковых желудочков и переходит в нижний рог.

По своему строению сосудистые мозговые сплетения напоминают почечные клубочки. Они представляют собой совокупность отдельных ворсин. Внутри каждой ворсинки имеется центральный сосуд, т. е. артерия, которая распадается на множество капилляров, имеющих широкий просвет и эндотелий с многочисленными фенестрами. Каждая ворсинка покрыта соединительнотканным слоем, состоящим из коллагеновых и эластических волокон и клеток соединительной ткани. На этом слое расположен слой кубического эпителия, т. е. сосудистые эпендимоциты, на апикальной поверхности которых имеются реснички. Так устроен гематоликворный барьер, ключевую роль в котором играют эпендимоциты, плотно связанные между собой с помощью круговых тугих соединений. Эпендимоциты сплетений содержат большое число пиноцитозных пузырьков и лизосом, а также экспрессируют ряд ферментов, участвующих в активном транспорте веществ в обоих направлениях между плазмой и ликвором.

Таким образом, гематоликворный барьер представляет собой вариант гистогематических барьеров, среди которых известны: гематоартикулярный (кровь — синовиальная жидкость), гематолабиринтный (кровь — эндолимфа), гематолимфатический (кровь — лимфа), гематоофтальмический (кровь — водянистая влага глаза), гематоретинальный (кровь — капилляры сетчатки) и, конечно, гематоэнцефалический. Площадь ГЛБ составляет 1/5000 общей площади ГЭБ (Ferguson A., Bains J.,1996; Ciura S. et al., 2011).

Принцип работы гематоликворного барьера (ГЛБ) заключается в том, что он селективно пропускает одни вещества из крови в ликвор, необходимые нейронам и глиоцитам и блокирует переход макромолекул из крови в ликвор. ГЛБ представлен такими структурами, как:

1) цитоплазма фенестрированных эндотелиальных клеток капилляров;
2) базальная мембрана эндотелиальных клеток капилляров;
3) базальная мембрана эпендимы;
4) слой хориоидных эпендимных клеток (эпендимоцитов, или ворсинчатый эпителий).

Эпендимоциты (от др.-греч. ἐπένδυμα — эпендима — род верхней одежды) — это специализированные эндотелиальные клетки сосудистых сплетений, получивших название «хориоидальный эпителий». Они являются одним из 4 типов нейроглии (тема 4). Сообщают (Aschner M., Philbert M., 2010; Nau R. et al., 2010; Meunier A., Spassky N., 2013; Stocum D., 2013; Moore S., 2016; Kovacs G., 2018; McMillan D., Harris R., 2018), что эпендимоциты, подобно эндотелиоцитам в системе ГЭБ, покрывают плотным слоем ворсинку

сосудистого сплетения и тем самым выполняют барьерную функцию в ГЛБ. Они также покрывают стенку резервуаров (мозговых желудочков), в которых продуцируется и/или образуется ликвор.

Эпендимоциты имеют реснички, биение которых способствует циркуляции ликвора. Они выполняют секреторную функцию, участвуя в образовании и регуляции состава ликвора. В частности, контролируют уровень в ликворе регуляторных пептидов; они экспрессируют ферменты, участвующие в деградации факторов роста, хемокинов, гормонов и нейроактивных пептидов и влияют на концентрацию активных пептидов в ликворе; они экспрессируют пептидазы, участвующие в синтезе нейропептидов, циркулирующих в ликворе (Meunier A., Spassky N., 2013). Эпендимоциты препятствуют проникновению в ликвор многих лекарственных средств и других веществ, которые могут привести к дисфункции нейронов и глиоцитов. Поэтому одним из условий создания эффективных лечебных средств, предназначенных для лечения, например, воспалительных процессов в мозге, является их способность проходить через ГЛБ, не подвергаясь разрушению эпендимоцитами. В этом аспекте эпендимоциты похожи на гепатоциты, очищающие кровь от токсических продуктов путем их связывания или обезвреживания.

Важной особенностью ГЛБ является наличие на поверхности эпендимоцитов уплощенных отростчатых клеток Кольмера с хорошо развитым лизосомальным аппаратом. Полагают, что они являются макрофагами, т. е. эти клетки аналогичны клеткам Руже (перицитам) в системе ГЭБ, задача которых — борьба с чужеродными веществами. Показано (Moore S., 2016), что эпендимоциты мозговых сплетений могут быть источником нейрогенеза, т. е. образования новых нейронов для восполнения погибших нейронов. К сожалению, эпендимоциты могут стать источником развития опухоли, в частности эпендиомы, которая чаще всего развивается в IV желудочке.

Эпендимоциты располагаются на базальной мембране, которая также является компонентом барьера, препятствующего прохождению в ликвор форменных элементов крови и других крупномолекулярных веществ.

В целом мозговыми сосудистыми сплетениями выделяется от 70 до 90 % всего ликвора. Эпендимоциты, расположенные вне сосудистых сплетений, причастны к образованию остальной (10—30 %) фракции ликвора.

Вторым механизмом образования ликвора (20 %) в мозговых желудочках является диализ крови через стенки кровеносных сосудов и эпендиму желудочков мозга, которые функционируют как диализные мембраны. Обмен ионами между плазмой крови и ликвором происходит путем активного мембранного транспорта.

В продукции ликвора, помимо структурных элементов желудочков мозга, принимает участие сосудистая сеть мозга и его оболочек, а также клетки мозговой ткани (нейроны и глия). Однако в нормальных физиологических условиях экстравентрикулярная (вне желудочков мозга) продукция цереброспинальной жидкости весьма незначительна.

Состав ликвора. Лабораторные исследования ликвора, полученного при спинномозговой пункции, т. е. люмбального ликвора, показывают (Tumani H. et al., 2018), что в нем содержатся вещества, которые необходимы для обеспечения функций мозга. 90 % ликвора составляет вода. Ликвор — это прозрачная, бесцветная жидкость с низкой плотностью (порядка 1,005—1,009 г/мл) и с низким содержанием биологически активных веществ. Однако ликвор содержит эндогенный сенсибилизатор бета-адренорецепторов (ЭСБАР) и при этом в относительно высоких концентрациях (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006). Ликвор содержит такое же количество солей, как и плазма крови. Его pH близок к pH крови, т. е. ликвор является слабощелочной средой (7,3—7,6). В нем мало белка — всего 0,16—0,33 г/л (в крови 65—70 г/л). Белок представлен альбумином и глобулинами, но в целом — более 30 различных белковых фракций, среди которых преальбумин. В ликворе на 50 % ниже концентрация глюкозы, ниже концентрация калия, кальция, фосфора и мочевины, но выше концентрация хлоридов и магния. В ликворе находятся в небольшом количестве лейкоциты, в том числе лимфоциты (до 3—10 $\times$ 10^6 в 1 л), но отсутствуют ферменты и иммуноглобулины.

Молекулярные процессы, обеспечивающие состав ликвора. В мозговых желудочках ликвор образуется как за счет фильтрации, так и за счет механизма активного транспорта. Через ГЛБ из кровеносных капилляров мозговых сплетений в ликвор большинство соединений поступает селективно (избирательно). Легче всего проходят те вещества, которые мозг использует наиболее активно: глюкоза, лактат, аминокислоты, рибонуклеазы, некоторые витамины. Для этого в эндотелии сосудов существуют специализированные переносчики, реализующие облеченную диффузию. Однако при низкой концентрации этих веществ в крови они могут поступать и активно, т. е. против градиента концентрации с затратой энергии. Системы активного и пассивного транспорта из межклеточной жидкости транспортируют указанные соединения сначала в цитоплазму эпителиальных клеток, а затем и в ликвор. Кроме того, эндотелий капилляров ворсинки сосудистого сплетения участвует и в синтезе ряда белков. Поэтому их содержание в ликворе выше, чем в крови. Примером таких белков является преальбумин, который переносит из крови в ликвор такие вещества как гормоны щитовидной железы, витамин А. Синтезируются также трансферрин, который играет

роль в гомеостазе железа в мозге. Синтезируются белки, участвующие в регуляции развития мозга. Клетки сосудистого сплетения секретируют цитокины, которые рекрутируют полученные из моноцитов макрофаги в мозг, т. к. ГЛБ способен направлять лейкоциты в ликвор.

Регуляция ликворобразования. Богатая иннервация сосудистых сплетений и наличие в них рецепторов указывает на то, что процесс ликворообразования регулируется ЦНС.

Функции ликвора. Ликвор выполняет ряд важных для деятельности мозга функций, в целом способствуя оптимальной работе всех систем мозга. В частности, ликвор выполняет следующие функции.

1. Создает оптимальную среду (по солевому составу, pH, осмотическому давлению и пр.) для функционирования мозга, т. е. нейронов и нейроглии, в том числе подобно лимфе дренирует мозг, благодаря чему очищает его от метаболитов, от погибших клеток и микроорганизмов.
2. Предохраняет головной и спинной мозг от механических воздействий, т. е. реализует механическую защиту мозга от повреждений путем формирования гидростатической подушки.
3. Обеспечивает оптимальное внутричерепное давление, чему содействует способность арахноидальных грануляций, по которым происходит отток ликвора, проявлять свойства барорецепторов.
4. Выполняет транспортную функцию, снабжая мозг витаминами, нуклеотидами, глюкозой и другими необходимыми веществами, в том числе синтезируемыми только компонентами сосудистых сплетений желудочков мозга (эндотелием капилляров и/или эпендимоцитами), и удаляет продукты его метаболизма.
5. Участвует в регуляции внешнего дыхания, в том числе за счет рецепции pH, pK^+, pCO_2 и pO_2 с участием соответствующих рецепторов, расположенных на дне IV желудочка мозга.
6. Проявляет иммунную защиту мозга, доставляя нейронам и глиоцитам цитокины и лейкоциты при наличии в мозге воспалительного процесса, т. е. ликвор можно рассматривать как компонент иммунной системы мозга.
7. Способствует развитию мозга, перенося в своем составе белки, участвующие в регуляции этого процесса.

Методика получения ликвора. Ликвор получают для диагностики состояния мозга, например после черепно-мозговой травмы, с целью проведения лабораторного анализа. Для этого врач проводит люмбальную пункцию в субарахноидальное (подпаутинное) пространство между остистыми отростками III и IV поясничных позвонков (или между IV и V позвонками), извлекая без вреда у взрослого человека 8—10 мл ликвора. В ряде случаев используется субокципитальная пункция, т. е. между затылочной костью и атлантом. Через эти же проколы в ликвор вводятся лекарственные вещества.

Возрастные особенности ликворообразования, циркуляции и оттока ликвора. У доношенных здоровых детей при рождении ликвор прозрачен, но окрашен в желтый цвет (ксантохромия), что обусловлено желтушностью младенца. В ликворе в сравнении со взрослыми у них повышено содержание белка, имеются эритроциты, лейкоциты. У недоношенных детей и при тяжелых родах, сопровождаемых травмами плода, обнаруживается еще более резкое изменение ликвора, в том числе повышенное содержание эритроцитов. Общее количество ликвора в ликворосодержащих структурах мозга в младенчестве и в раннем детстве составляет 40—60 мл, у детей младшего возраста 60—80 мл, у старших детей 80—100 мл, т. е. меньше, чем у взрослых (150 мл).

Циркумвентрикулярные органы (ЦВО). С III желудочком мозга связано наличие так называемых циркумвентрикулярных органов, т. е. окружающих желудочки мозга. В этих органах, в отличие от других отделов головного мозга, находятся капилляры фенестрированного типа, но при этом отсутствует ГЭБ. Это позволяет рассматривать ЦВО как «ворота» в мозг (Ferguson A., Bains J., 1996). Поэтому в циркумвентрикулярных органах переносимые кровью вещества относительно свободно покидают просвет капилляров и доходят до наружной границы желудочков мозга, где их задерживают клетки эпендимы, выстилающие полость желудочков. Эти клетки образуют гематоликворный барьер (ГЛБ).

Часть веществ, оказавшихся в циркумвентрикулярных органах, может проникнуть в собственно мозг — через нервные окончания и далее внутриаксональным транспортом; сквозь клетки эпендимы — в ликвор, в соответствии с растворимостью данного вещества в липидах; перемещением вдоль наружной границы эпендимы до тех участков, где между ее клетками есть водные каналы, и по ним — в ликвор (Mullier A. et al., 2010). Отсутствие типичного гематоэнцефалического барьера говорит о том, что пептиды и гормоны мозга, попадая в ЦВО, затем могут поступать в кровяное русло. При этом среди ЦВО выделяют сенсорные органы и секреторные органы (Ferguson A., Bains J., 1996; Blaylock R., 2000). Среди сенсорных органов — это самое заднее поле (СЗП), субфорникальный орган (СФО и сосудистый орган терминальной пластинки, СОТП), а среди секреторных органов это субкомиссуральный орган (СКО), задняя доля гипофиза (нейрогипофиз), промежуточная и передняя доля гипофиза, шишковидная железа (эпифиз) и срединное возвышение (СВ). Детально о циркумвентрикулярных органах (ЦВО) сообщалось в теме 7.

Тема 10
НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМЫ МОЗГА

10.1. Норадренергическая система

История открытия адреналина (эпинефрина) и норадреналина (норэпинефрина). Сообщают (Столяренко П. Ю., 2003), что среди первых исследователей физиологии адреналина были российские исследователи Наполеон Цибульский и Владислав Шиманович. В 1891 г. они изготовили водную вытяжку из мозгового слоя надпочечников и показали, что она влияет на кровообращение и дыхание животных. Однако природу вещества они не установили. В 1894 г. английские физиологи Джордж Оливер (Oliver G.) и Эдвард Альбер Шарпей-Шэфер (Sharpey-Schafer E.) продемонстрировали на заседании физиологического общества Университетского колледжа Лондона результаты исследования водного, спиртового и глицеринового экстрактов мозгового слоя надпочечников и показали, что экстракт может влиять на кровеносные сосуды, сердце и скелетные мышцы. Но фактор, который проявлял указанные эффекты, они не выделили и не определи его природу.

Адреналин был выделен из мозгового слоя надпочечников американским биохимиком Джоном Абелем (Abel J.) в 1897 г., но очистку препарата, определение его формулы провел американский химик Джокичи Такамине (Takamine J.) в 1900 г., а в 1904 г. Фридрих Штольц (Stolz F.) и Франц Флэхер (Flaecher F.) в Германии разработали способ синтеза адреналина.

Адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин), как и дофамин относят к катехоламинам (КА). Все эти вещества входят в группу моноаминов, в которую также входит серотонин. Норадреналин продуцируется нейронами и частично хромаффинными клетками мозгового слоя надпочечников, которые продуцируют, главным образом, адреналин, а также норадреналин и дофамин. Таким образом, когда речь идет об адренергических синапсах и нейронах, то имеется в виду, что медиатором является норадреналин, а когда речь идет о катехоламинах как гормонах, то имеется в виду адреналин (около 80 %), а также норадреналин и дофамин (около 20 %

от общего количества катехоламинов). Г. Дэйл (H. Dale) в 1906 г. предположил, что реакция тканей и органов на адреналин осуществляется за счет наличия в клетках-мишенях адренорецепторов (АР).

В 1948 г. Раймонд Алквист (R. Ahlquist) предложил различать два типа АР, а именно: альфа-АР и бета-АР. Это позволило объяснить разнонаправленность влияния адреналина (А) или норадреналина (НА) на органы и ткани. Он полагал, что при активации альфа-АР происходит сокращение гладких мышц, а при активации бета-АР — их расслабление.

В 1967 г. А. Лэндс и соавт. (Lands A. et al.) среди бета-АР выделили два подтипа: бета$_1$-АР и бета$_2$-АР. При этом полагали, что бета$_1$-АР преимущественно локализованы в сердце, а бета$_2$-АР — в гладких мышцах. В основе этого деления лежало представление о том, что А и НА одинаково действуют на бета$_1$-АР, в то время как А в 10—50 раз сильнее действует на бета$_2$-АР, чем НА.

На основе изучения генома человека в 1989 г. было постулировано существование бета$_3$-АР (Emorine L. et al., 1989), после чего он был идентифицирован, а в настоящее время идет интенсивное изучение его физиологической роли.

Показана и неоднородность альфа-АР. В 1970 г. И. В. Комиссаров предложил разделить альфа-АР на две группы: альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР, т. к. оказалось, что НА и другие альфа-адреномиметики подавляют высвобождение НА из нейронов, а альфа-адреноблокаторы, наоборот, повышают выделение НА при стимуляции симпатических нервов. Оказалась, что этот механизм подавления высвобождения НА опосредован альфа-АР, расположенными на пресинаптической мембране. Они получили название альфа$_2$-АР, в отличие от тех, что расположены на постсинаптической мембране или вне мембраны (альфа$_1$-АР). Однако в последующем альфа$_2$-АР были обнаружены не только на пресинаптических, но и на постсинаптических структурах во многих тканях, и даже вне синапсов.

В последующем методами молекулярного клонирования альфа$_1$-АР были разделены на подгруппы: альфа$_{1A}$-, альфа$_{1B}$-, альфа$_{1C}$- и альфа$_{1D}$-АР (Bylund D. et al., 1992). Они различались по фармакологическим свойствам, структуре и локализации. В 1985 г. альфа$_2$-АР также были разделены на подгруппы: альфа$_{2A}$-, альфа$_{2B}$- и альфа$_{2C}$-АР, при этом полагали, что альфа$_{2A}$-АР могут играть роль пресинаптических ауторецепторов (Aantaa R. et al., 1995).

В целом функциональные особенности всех этих разновидностей альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР изучены недостаточно полно.

Норадренергические нейроны ствола мозга. В стволе мозга имеется несколько скоплений ядер НА-нейронов, которые обозначаются как области А1, А2, А3, А4, А5, А6 и А7 (España R. et al., 2016). Область А1 расположена в продолговатом мозге на границе со спинным мозгом, а область А7 — в области среднего мозга. Все эти об-

ласти имеют связи с корой и подкорковыми образованиями, а также со спинным мозгом. Наиболее крупное из этих скоплений — это область А6. Она получила название голубого пятна (locus coeruleus, LC), или синего пятна. Свое название это место получило в связи с тем, что внутри нейронов имеются гранулы нейромеланина (полимер НА), которые и придают нейронам синий цвет. Иногда это место называют как Pontis (сильно пигментированное ядро моста). Это скопление отличается от остальных тем, что префронтальная кора контролирует деятельность его нейронов и тем самым делает эти нейроны частично управляемыми. Наиболее детально изучено взаимодействие НА-нейронов ствола мозга с другими отделами мозга именно в отношении нейронов LC.

Но в последние годы внимание исследователей также концентрируется и на других скоплениях НА-нейронов, особенно, в отношении областей А1 и А2, которые задают уровень бодрствования или уровень возбуждения, в связи с чем в литературе используется англоязычный термины «arousal 1» и «arousal 2», т. е. возбуждение нейронов неокортекса или других областей мозга, обусловленное влиянием НА-нейронов областей А1 и А2 соответственно.

Известно, что НА-нейроны LC расположены под покрышкой среднего мозга, на уровне моста, в верхнебоковой части ромбовидной ямки. Аксоны этих нейронов достигают нейронов неокортекса, гиппокампа, миндалины, перегородки (septum), базальных ганглиев, мозжечка. Они также доходят до спинного мозга, в котором контактируют с альфа-мотонейронами и симпатическими нейронами. Число НА-нейронов в голубом пятне у взрослых достигает 22—51 тыс., при этом имеет место четкое разделение нейронов по функциям, т. е. в зависимости от того, куда направляется аксон нейрона.

НА-нейроны LC получают многочисленные аксоны нейронов ретикулярной формации, сенсорных и двигательных систем, а также от «интеллектуальных» систем мозга, в том числе от нейронов префронтальной коры. Это означает, что состояние нейронов голубого пятна (в отличие от других скоплений НА-нейронов ствола мозга) контролируется всеми системами мозга (рис. 10.1).

Одна из основных функций НА-нейронов LC — это регуляция активности мозга, в том числе участие в формировании фазы парадоксального сна. Поэтому у человека при разрушении голубого пятна подавляется эта фаза и возрастает общая продолжительность сна. Так, показано, что при спокойном бодрствовании НА-нейроны LC генерируют 1—3 потенциала действия (ПД) в секунду, а при предъявлении важных стимулов — 8—10 ПД. Во время фазы медленного сна активность НА-нейронов LC постепенно снижается и прекращается во время фазы быстрого сна. НА-нейроны LC являются важнейшими участниками стресс-реакции, поэтому синтез НА в них при стрессе (в частности, под

влиянием кортиколиберина) существенно возрастает. С участием НА-нейронов LC реализуются:

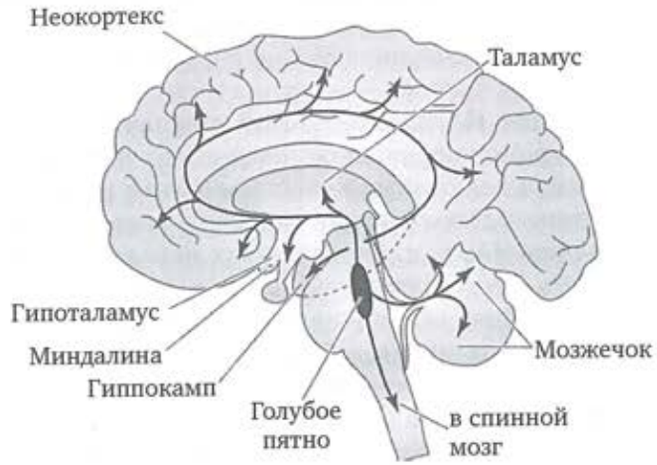


Рис. 10.1. **Проекции нейронов голубого пятна**

1) процесс внимания (совместно с серотонинергическими нейронами дорзальных ядер шва и холинергическими нейронами базального ядра Мейнерта), где НА-нейроны выполняют роль пейсмекера внимания;

2) процесс консолидации памяти, особенно «эмоциональной» памяти (при совместном действии кортизола как гормона стресса);

3) процесс мышления и обучения.

Дегенерация НА-нейронов LC имеет прямое отношение к формированию болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, а их дисфункция причастна к формированию депрессии, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), аутизма и влияет на течение синдрома Дауна. При старении эти нейроны одни из первых подвергаются дегенерации.

Спинальные холинергические и ганглионарные норадренергические нейроны симпатического отдела ВНС. Как известно (Ноздрачев А. Д., Маслюков П. М., 2019), в боковых рогах спинного мозга (на уровне от 8-го шейного сегмента до 2-го поясничного сегмента) расположены холинергические нейроны симпатического отдела ВНС. Они получают воздействия от НА-нейронов LC и от нейронов гипоталамуса и ствола мозга, но по своей природе они являются холинергическими, т. е. их медиатором является ацетилхолин. Аксоны этих нейронов доходят до вегетативных ганглиев симпатического отдела ВНС, где они переключаются на ганглионарные симпатические норадренергические нейроны. Аксоны этих нейронов достигают висцеральных органов (сердце, сосуды, бронхи, пищеварительный тракт, мочеполовая система) и сенсорных

образований (элементы глазного яблока) и воздействуют на них, выделяя НА.

Синтез НА в ганглионарных симпатических адренергических нейронах происходит таким же способом, как в НА-нейронах LC. Основная функция НА-нейронов ВНС — это регуляция деятельности иннервируемых ими органов.

Высвобождение НА из окончаний симпатических нервов. Полагают, что в НА-окончаниях симпатических нервов вход ионов Ca^{2+} по потенциалзависимым Са-каналам N-типа играет ключевую роль в сопряжении деполяризации пресинаптической мембраны и высвобождения НА, т. к. блокада этих каналов подавляет высвобождение НА. В механизмах экзоцитоза, запускаемого ионами Ca^{2+}, участвуют белки, обеспечивающие прикрепление синаптических везикул к клеточной мембране и их дегрануляцию, как это описано выше (тема 5). Если синтез и обратный захват НА не нарушены, то даже длительное раздражение симпатических нервов не приводит к истощению запасов НА в синапсе. Если же потребности в выделении НА возрастают, то вступают в действие регуляторные механизмы, направленные, в частности, на активацию тирозингидроксилазы и дофамин-бета-монооксигеназы.

Надпочечники и плодные оболочки как источник продукции катехоламинов (КА). Хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников (феохромоциты) синтезируют А, НА и ДА (дофамин). На долю А приходится, как правило, 70—90 % от всех КА. Каждая хромафинная клетка содержит около 30 тысяч хромаффинных гранул, заполненных гормонами. Продукция гормонов возрастает при стрессе, в том числе при гипоксии. Это происходит под влиянием активации симпатических нейронов грудного отдела спинного мозга, холинергические аксоны которых в составе чревного нерва возбуждают хромаффинные клетки надпочечников (по сути, они являются аналогами ганглионарных симпатических нейронов). При действии ацетилхолина возникает локальная деполяризация, в клетку входят ионы Ca^{2+} и содержимое хромаффинных гранул (А, НА, ДА, АТФ, некоторые нейропептиды и их предшественники, хромогранины, дофамин-бета-монооксигеназа) выбрасывается путем экзоцитоза в кровь.

Важную роль в повышении секреции А, НА и ДА надпочечниками играют глюкокортикоиды, вырабатываемые корковым веществом надпочечников. Эти гормоны через воротную систему надпочечников поступают непосредственно к хромаффинным клеткам мозгового вещества и индуцируют в них синтез фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы. Под действием глюкокортикоидов возрастает также активность тирозингидроксилазы и дофамин-бета-монооксигеназы. Поэтому длительный стресс, вызывающий повышение секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ), приводит к возрастанию синтеза гормонов в корковом (в основном кортизола) и в мозговом (А, НА, ДА) веществе надпочечников.

Надпочечники начинают функционировать во внутриутробном периоде, особенно активно после 21 недели, при этом они продуцируют приблизительно равные количества А, НА и ДА. Кроме того, у плода синтез А, НА и ДА осуществляется хромаффинными клетками параганглиев, в том числе поясничного аортального параганглия (органа Цуккеркандля), который начинает развиваться с 6—7-го месяца внутриутробной жизни, достигая максимальных размеров к моменту родов, а его редукция, как и остальных параганглиев, начинается через 1—1,5 года после рождения. Показано, что экстракт органа Цуккеркандля по силе сосудосуживающего действия превосходит экстракт из мозгового слоя надпочечников. Усиление продукции А, НА и ДА хромаффинными клетками плода происходит под влиянием непосредственного воздействия гипоксии, т. е. без участия нервной системы.

Плодные оболочки человека тоже синтезируют А, НА и ДА. Интенсивность этого синтеза возрастает перед родами, что косвенно указывает на их участие в индукции родов (за счет активации $альфа_1$-АР миоцитов матки). Полагают, что на всех этапах эмбриогенеза и внутриутробного развития плода необходимы А, НА и ДА. Очевидно, что большая потребность плода в интенсивной продукции А, НА и ДА обусловлена тем, что все они способны оказывать нейропротекторное действие, особенно в условиях гипоксии или при активации перекисного окисления, а также способны стимулировать нейрогенез. Кроме того, во время беременности А играет важную роль в торможении сократительной деятельности матки (за счет активации $бета_2$-АР и $бета_3$-АР миоцитов матки) и тем самым способствует вынашиванию плода. Этому также способствует повышение при беременности содержания в крови и в околоплодных водах эндогенного сенсибилизатора бета-АР (ЭСБАР), который в десятки раз повышает эффективность активации бета-АР миометрия и нейронов, и препятствует десенситизации бета-АР (Циркин В. И. и соавт., 2014, 2016). В родах А и НА способствуют родовой деятельности (за счет активации $альфа_1$-АР миоцитов матки и за счет повышения в этих миоцитах синтеза окситоциновых рецепторов), одновременно проявляя нейропротекторную активность.

Синтез А, НА и ДА в нейронах и в хромаффинных клетках. Как известно (Северин Е. С. и соавт., 2008), все три вещества синтезируются из L-тирозина. Первоначально из него образуется диоксифениланин, или 3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА), из которого образуется дофамин; из него образуется норадреналин (НА), который в хромаффинных клетках превращается в адреналин (А). Образование ДОФА из тирозина происходит с участием тирозингидроксилазы в присутствии тетрагидробиоптерина ($Н_4БП$);

образование дофамина из ДОФА происходит с участием ДОФА-декарбоксилазы в присутствии пиридоксальфосфата (витамина B_6); образование НА из дофамина происходит с участием дофамин-бета-гидроксилазы в присутствии ионов меди, H_4БП и аскорбиновой кислоты (витамина С); образование А из НА происходит с участием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, благодаря которой происходит присоединение метильной группы (CH_3) к НА.

В адренергических нейронах ферменты, ответственные за синтез НА, образуются в теле нейрона. Аксонным транспортом они переносятся в пресинапс, где совершается синтез медиатора и его упаковка в везикулы. Гидроксилирование тирозина с образованием ДОФА и декарбоксилирование ДОФА с образованием дофамина происходит в цитоплазме. Затем примерно 50 % дофамина путем активного транспорта переносится в везикулы, содержащие дофамин-бета-монооксигеназу, и здесь дофамин превращается в НА. Остальной дофамин претерпевает сначала дезаминирование (с образованием 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты), а затем О-метилирование (с образованием гомованилиновой кислоты). В мозговом веществе надпочечников имеются 2 типа катехоламинпродуцирующих клеток: НА- и А-клетки. В клетках, продуцирующих А, имеется фермент фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза. В этих клетках НА выходит из хромаффинных гранул в цитоплазму (видимо, путем диффузии) и здесь подвергается метилированию с участием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы, превращаясь в А. Последний вновь входит в гранулы и хранится в них до момента высвобождения. У взрослых на долю А приходится около 80 %, а на долю НА и ДА — 20 %.

Характеристика ферментов, участвующих в синтезе КА. Относительно **тирозингидроксилазы** (тирозин-3-монооксигеназы), которая превращает тирозин в ДОФА, известно (Северин Е. С. и соавт., 2008), что она является Fe^{2+}-зависимым ферментом с молекулярной массой 62 кД. Она присутствует, главным образом, в цитозоле, хотя часть ее молекул находится в плазматической мембране. Коферментом ее является тетрагидробиоптерин (H_4БП). Активность этого фермента аллостерически ингибируют (по механизму отрицательной обратной связи) А, НА и ДОФА. Ее также ингибирует альфа-метил-паратирозин (метирозин). Снижение активности тирозингидроксилазы приводит к нарушению синтеза А, НА и ДА, что приводит к прогрессирующей энцефалопатии. Активность фермента в нейронах мозга снижена при болезни Паркинсона, при болезни Альцгеймера, а также при аутоиммунном полиэндокринном синдроме.

Активность фермента повышается за счет фосфорилирования различных остатков серина с участием протеинкиназы А (ПКА), протеинкиназы С (ПКС), кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы (СаМКII), митоген-активированной протеинкиназы (МАР-киназы), в том числе внеклеточно регулируемых киназ 1 и 2 (ERK1 и ERK2). Активность тирозингидроксилазы повышается при активации симпатических нервов, раздражение которых сопровождается отсроченным повышением экспрессии гена тирозингидроксилазы. Ее также повышают лептин, продуцируемый нейронами гипоталамуса и адипоцитами, а также глюкокортикоиды, кокаин, цАМФ, никотин.

Относительно **ДОФА-декарбоксилазы**, которая превращает ДОФА в дофамин, известно, что ее коферментом является пиридоксальфосфат.

Относительно **дофамин-бета-гидроксилазы** (дофамин-бета-монооксигеназы, или дофамин-бета-оксидазы), которая превращает дофамин в НА, сообщается, что ее коферментами являются ионы Cu^{2+}, аскорбиновая кислота и H_4БП. Для проявления каталитической активности фермент нуждается в молекулярном кислороде. Оптимум pH дофамингидроксилазы (5,0—5,5) совпадает со значением pH в секреторных гранулах. Биосинтез фермента и его каталитическая активность регулируются многими факторами. Мутации гена этого фермента имеют отношение к формированию алкоголизма, табакокурения, СДВГ, шизофрении и болезни Альцгеймера.

Относительно **фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы**, которая метилирует НА и превращает его в А, известно, что источником метильной группы для нее служит S-аденозил-L-метионин (SAM). В ответ на стресс возрастает экспрессия фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (под влиянием глюкокортикоидов, а также под влиянием активации нейронов). Это приводит к тому, что во время стресса в надпочечниках повышается продукция А, т. к. А вызывает более глубокое воздействие на организм, чем НА. Активность этого фермента повышена при витилиго (в кератиноцитах повышено образование адреналина), но снижена при болезни Альцгеймера. Ингибиторами фермента являются бензимидазолы, хинолоны и пурины (АТФ, аденозин). Дефицит S-аденозил-L-метионина (SAM), который возникает, например, под влиянием L-гомоцистеина, также снижает активность фермента. Вместо SAM можно искусственно вводить в организм бетаин, который также является источником метильных групп. Введение бетаина предлагается использовать для повышения репарационной способности печени при алкоголизме, т. к. А является более мощным фактором активации выведения продуктов алкоголя, чем НА.

Метаболизм А и НА. В крови и в тканях А и НА быстро разрушаются — полупериод их жизни составляет 1—3 мин (Северин Е. С. и соавт., 2008). Инактивация А и НА осуществляется путем их связывания с серной и глюкуроновой кислотами, т. е. за счет образования соответствующих парных коньюгатов, а также за счет хиноидного окисления (с участием катехолоксидазы, цитохромоксидазы),

окислительного дезаминирования (с участием моноаминоксидазы, или МАО) и окислительного метилирования (с участием катехол-О-метилтрансферазы, или КОМТ). Кроме того, А и НА разрушаются сульфотрансферазами. При хиноидном окислении образуются физиологически активные вещества (свободные радикалы), в частности адренохром и адренолютин.

Полагают, что ферментативное расщепление в адренергическом синапсе играет гораздо меньшую роль, чем в расщеплении ацетилхолина в холинергическом синапсе, а первое место в инактивации А и НА играет обратный захват. Это видно, например, из того, что блокаторы обратного захвата КА (эфедрин, кокаин, имипрамин) усиливают эффекты НА значительно сильнее, чем ингибиторы МАО и КОМТ. МАО разрушает НА, попавший в аксоплазму, а КОМТ (особенно в печени) имеет важнейшее значение для инактивации в крови эндогенных и экзогенных А, НА, ДА, а также синтетических бета-адреномиметиков (например, гинипрала). МАО и КОМТ присутствуют во многих органах и тканях. Особенно высока их активность в печени и почках. В то же время в НА-нейронах активность КОМТ очень низкая.

МАО и КОМТ различаются и по внутриклеточной локализации: МАО преимущественно связана с наружной мембраной митохондрий (в том числе в НА-окончаниях), а КОМТ находится в цитоплазме. Различают две изоформы МАО: форму А и форму В. Их соотношение в разных НА-нейронах ЦНС и разных органах широко варьирует. При этом МАО-А разрушает КА внутри нейрона, а МАО-В — за пределами нейрона. В результате активности МАО образуется большое число недоокисленных реакционноспособных радикалов и нейротоксинов, биологическая роль которых остается неясной. Возможно, они участвуют в регуляции обмена ряда тормозных и возбуждающих медиаторов — аминокислот.

Различные воздействия и вещества могут менять активность МАО. Так, под влиянием стресса активность МАО-А возрастает, а активность МАО-В понижается. Прогестерон, гидрокортизон и дексаметазон повышают активность МАО клеток надпочечников быка в 1,5—2,5 раза, а 17-бета-эстрадиол снижает ее в 2 раза. Кровь и моча человека и животных содержит эндогенный ингибитор МАО — трибулин, имеющий непептидную природу.

Большая часть А и НА, поступающих в кровь — будь то из мозгового вещества надпочечников или из НА-окончаний, метилируется КОМТ с образованием соответственно метанефрина и норметанефрина. Главный метаболит А и НА, выделяемый с мочой, это 3-метокси-4-гидроксиминдальная кислота, которую часто (хотя и неточно) называют ванилилминдальной кислотой. При старении клиренс адреналина снижается.

Обратный, или нейрональный, захват НА. Транспортер НА (NET). Помимо ферментативного пути снижения содержания НА в синаптической щели или во внеклеточном пространстве инактивация НА обеспечивается его вымыванием и диффузией из мест высвобождения в кровоток, а также за счет обратного захвата НА нервными терминалями с участием транспортера НА (Moriguchi S. et al., 2017; Bhat S. et al., 2019). В большинстве органов именно обратный захват обеспечивает прекращение действия НА. В кровеносных сосудах и в других тканях, где синаптические щели НА-синапсов достаточно широки, роль обратного захвата НА не столь велика — значительная его часть инактивируется путем экстранейронального захвата, ферментативного расщепления и диффузии. При этом обратный захват НА может быть ведущим путем инактивации НА и А, как это характерно для сердца взрослых. Подавление обратного поглощения НА, например кокаином, приводит к потенциации симпатических ответов.

Механизм обратного (нейронального) захвата НА играет важную роль в работе адренергического синапса. Он осуществляется с участием специфического НА-переносчика, или транспортера (NET). НА-транспортер относится к семейству моноаминовых переносчиков, которые находятся в плазматической мембране (плазматические транспортеры, или plasma membrane monoamine transporters, или PMMATs), либо в везикулах (везикулярные транспортеры, или vesicular monoamine transporters, VMATs).

В англоязычной литературе плазматическим транспортерам (Т) присвоены аббревиатуры, указывающие на природу транспортируемого вещества. Так, SERT — это транспортер серотонина, NET — это транспортер НА или А, а DAT — транспортер дофамина.

Транспортер NET кодируется геном SLC6A2, входящим в семейство SLC6. Гены плазматических транспортеров моноаминов экспрессированы в дендритах и в аксонах соответствующих моноаминергических нейронов. Ингибиторы обратного захвата моноаминов, в том числе ингибиторы NET блокируют функцию и везикулярных, и плазматических транспортеров. Синтезирован ряд препаратов, получивших название ингибиторы обратного захвата (ИОЗ) моноаминов. Среди них ИОЗ НА — ребоксетин (эдронакс) и атомоксетин (страттера); ИОЗ НА и серотонина — венлафаксин (велаксин, велафакс, венлаксор, эфевелон), дезвенлафаксина сукцинат, дулоксетин (симбалта), метилфенидат, милнаципран (иксел), миртазапин; ИОЗ НА и дофамина — бупропион (веллбутрин, зибан); ИОЗ НА, дофамина и серотонина — сибутрамин и модафинил.

Ряд наркотиков оказывает свой эффект за счет ингибирования обратного захвата НА. Так, полагают, что наркотик метамфетамин является ИОЗ серотонина и НА, а кокаин — это ИОЗ серотонина, НА и дофамина. Полагают, что транспортер NET подобно DAT

и SERT играет важную роль в деятельности НА-синапса. В частности, NET обеспечивает явление синаптической пластичности. Переносчик может функционировать и как канал или как молекула, меняющая свое сродство к медиатору под влиянием аллостерических воздействий.

Экстранейрональный захват. Существует также система экстранейронального захвата КА (захват 2-го типа). Она обладает низким сродством к НА, несколько более высоким — к А и еще более высоким — к изопреналину. Эта система распространена повсеместно: она обнаружена в клетках глии, печени, миокарда и других органов. Экстранейрональный захват не блокируется имипрамином и кокаином. Его роль возрастает при нарушении нейронального захвата. Полагают, что он имеет большее значение для удаления КА крови, чем для инактивации КА, выделившихся нервными окончаниями (Inazu M. et al., 2004).

В заключение этого раздела отметим, что, в целом, инактивация НА происходит медленнее, чем инактивация ацетилхолина. Поэтому НА-влияния более продолжительны (до десятков секунд после прекращения симпатической стимуляции), чем холинергические. То есть при дифференцировке характера ответа со стороны ВНС, например, по данным кардиоинтервалографии, это обстоятельство дает возможность получить правильный ответ, т. к. повышение частоты сокращений сердца может быть следствием увеличения активности симпатического отдела ВНС, либо результатом ослабления активности парасимпатического отдела ВНС. Очевидно, что под влиянием симпатических воздействий он будет более продолжительным.

L-фенилаланин как предшественник синтеза КА. L-фенилаланин является предшественником тирозина и является представителем группы незаменимых аминокислот, в которую входят лизин, лейцин, изолейцин, валин, метионин, треонин, триптофан и пролин, т. к. единственным источником фенилаланина является пища (молоко, сыр, творог, яйца, лесной орех, арахис, авокадо, бананы, фасоль, миндаль, сельдь соленая, рис, семена кунжута, семена тыквы). По данным экспертов ФАО и ВОЗ, в суточном рационе взрослого человека должно быть 2—4 г фенилаланина. Считается, что дефицит фенилаланина снижает продукцию КА и продукцию йодсодержащих гормонов щитовидной железы. В организме человека и животных 80—90 % фенилаланина включается в состав белков, а остальная часть превращается в тирозин, который идет на синтез А, НА, ДА, тироксина, трийодтиронина и меланина. В норме превращение фенилаланина в тирозин (путем гидроксилирования фенилаланина с участием фенилаланингидроксилазы) происходит в печени и почках.

При генетическом дефекте фенилаланингидроксилазы превращение фенилаланина в тирозин блокировано, что приводит к фенилкетонурии (ФКУ) и к превращению фенилаланина в фениллактат и фенилацетилглутамин. Фенилкетонурия, которая наблюдается при повышении уровня фенилаланина выше 20 мг/л или выше 120 мкМ, протекает в трех вариантах (Jaffe E., 2017; Sumaily K., Mujamammi A., 2017; Sumánszki C. et al., 2017; van Wegberg A. et al., 2017).

При классической форме фенилкетонурии (ФКУ), частота которой составляет 1 : 10 000, имеется полный или почти полный дефицит активности фенилаланингидроксилазы. Нейротоксическое действие избытка фенилаланина объясняется активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) в нейронах, индукцией апоптоза (за счет активации RhoA-сигнального пути), ингибированием экспрессии мозгового нейротрофина (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), снижением активности внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) и снижением активности протеинкиназы Akt. При отсутствии диетического ограничения поступления фенилаланина у большинства детей с ФКУ развивается глубокая и необратимая олигофрения, атрофия коры, микроцефалия, задержка физического развития, формирование судорожного синдрома и нарушение пигментации. Все это является следствием высоких концентраций фенилаланина, превышающих норму в 20—30 раз.

Имеются еще две формы фенилкетонурии. Одна из них называется «не фенилкетонурия при наличии гиперфенилаланинемии», а вторая форма ФКУ называется — вариантная фенилкетонурия, связанная с мутацией гена, контролирующего метаболизм тетрагидробиоптерина, или H_4БП. Обе формы протекают более мягко, без выраженного нарушения когнитивных функций.

Помимо фенилкетонурии, имеется патология, связанная с низким уровнем в крови H_4БП, который синтезируется преимущественно в печени и является кофактором для таких ферментов как фенилаланингидроксилаза, тирозингидроксилаза, гидроксилаза триптофана, NO-синтаза и др. Для этой патологии характерна задержка умственного и физического развития, центральная гипотония и периферическая спастичность. Ее клинические проявления зависят от того фермента, дисфункция которого наиболее выражена. Своевременная диагностика этого состояния позволяет его купировать путем введения H_4БП или его аналога, например, сапроптерина дихлорида. Дефицит фенилаланина также нарушает деятельность мозга, т. к. уменьшает синтез дофамина и КА.

Тирозин как непосредственный предшественник синтеза КА. Непосредственным предшественником КА является ароматическая аминокислота тирозин. Это условно заменимая аминокислота, т. к. в организме тирозин образуется из фенилаланина (Северин Е. С. и соавт., 2008), о котором говорилось выше. Природными источниками тирозина являются молоко, молочные продукты, мясо, рыба, яйца, горох, фасоль, семечки тыквы, кунжут, арахис, миндаль, аво-

кадо, бананы. По мнению экспертов ФАО и ВОЗ, для взрослого человека в сутки рекомендуется до 3—4 г тирозина и 2—4 г фенилаланина (Тель Л. З. и соавт., 2015). При дефиците тирозина может снижаться содержание тироксина, трийодтиронина, что приводит к гипотиреозу, к снижению продукции НА, А и ДА; это индуцирует депрессивное состояние, а также развитие гипотонии, гипотермии, синдрома беспокойных ног (ощущение тяжести в икроножных мышцах) и к снижению когнитивных способностей. Кроме того, при дефиците тирозина снижается продукция меланина, что приводит к снижению пигментации кожи и к явлению альбинизма.

В организме человека и животных тирозин образуется из фенилаланина в результате необратимого гидроксилирования фенилаланина с помощью фенилаланингидроксилазы, коферментом которой служат $H_4БП$ и Fe^{2+} (подробнее о ней говорилось выше). Фенилаланингидроксилаза преимущественно находится в печени, почках и, в меньшей степени, — в мозговой ткани. В печени тирозин превращается в фумарат и ацетоацетат, т. е. становится источником энергии; в меланоцитах тирозин превращается в меланины; в НА- и ДА-нейронах и в хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечников тирозин превращается в А, НА и ДА, а в фолликулах щитовидной железы — в йодтиронины (T_3 и T_4). Во всех этих превращениях принимают участие специфические ферменты.

Так, превращение тирозина в меланин в эпидермальных меланоцитах происходит по схеме: тирозин → ДОФА (с участием тирозиназы; кофактор — Cu^{2+}) → ДОФАхром → 5,6-дигидроксиндол → меланины. Этот процесс происходит в специализированных органеллах, или меланосомах. Среди меланинов преобладают два типа пигментов: эумеланины, т. е. пигменты черного или коричневого цвета, и феомеланины (желтые или красно-коричневые пигменты, входящие, в основном, в состав волос).

Меланоциты у людей различных пигментационных фенотипов отличаются по уровню продукции меланина и по типам меланинов. Поэтому цвет кожи зависит от распределения меланоцитов и количества в них разных типов меланинов. При врожденном дефекте тирозиназы меланины не синтезируются, что является сутью альбинизма. У альбиносов слабая окраска кожи, светлые волосы и красноватый цвет радужки (из-за просвечивающих капилляров); у них повышена чувствительность к солнцу, что увеличивает вероятность развития у них рака кожи.

В щитовидной железе тирозин превращается в трийодтиронин (T_3) и тетрайодтиронин, или тироксин (T_4). Они представляют собой два остатка тирозина, каждый из которых связывает по 2 атома йода (тетрайодтиронин) или по 2 и по одному атому йода (трийодтиронин). Йодтиронины синтезируются в составе тиреоглобулина в фолликулах. Тиреоглобулин — это гликопротеин с молекулярной массой 600 кД, содержащий 115 остатков тирозина. Эти остатки непосредственно йодируются в составе белка, в результате чего возникают йодтиронины. Вначале фолликулы щитовидной железы захватывают йод, окисляют его (т. е. переводят его из I^- в I^+) с участием гемсодержащей тиреопероксидазы (тиреоидной пероксидазы). Окисленный йод взаимодействует с остатками тирозина в молекуле тиреоглобулина. Эта реакция также идет под влиянием тиреопероксидазы. Йод присоединяется к тирозину, образуя монойодтирозин и дийодтирозин (МИТ и ДИТ). Две молекулы ДИТ конденсируются с образованием тетрайодтиронина, а МИТ и ДИТ — с образованием трийодтиронина. Далее йодтиреоглобулин транспортируется из коллоида в фолликулярную клетку и в ней подвергается гидролизу с участием лизосомальных гидролаз с высвобождением йодтиронинов. В нормальных условиях щитовидная железа в сутки продуцирует 80—100 мкг T_4 и 5 мкг T_3. Еще 22—25 мкг T_3 в сутки образуется в результате дейодирования T_4 в периферических тканях. Затем йодтиронины связываются тироксинсвязывающим глобулином и (в меньшей степени) тироксинсвязывающим преальбумином и в связанном виде разносятся по организму. Биологический эффект оказывают свободные йодтиронины (причем, в основном, это T_3, т. е. трийодтиронин).

Из тирозина в организме также синтезируется тирамин, а в растениях из тирозина синтезируются алкалоиды морфин и кодеин. Тирозин входит в состав всех белков, особенно его много в пепсине и инсулине.

Патология метаболизма тирозина. Она проявляется в таких заболеваниях, как тирозинемии I, II и III типа, т. е. тирозиноз и тирозинемия новорожденных (Северин Е. С. и соавт., 2008). Тирозинемия — это повышение содержания тирозина в крови выше 500 мкМ.

Тирозинемия типа I обусловлена дефектом фумарилацетоацетатгидролазы, которая в печени участвует в деградации тирозина на нетоксичные фумарат и ацетоацетат. Избыток тирозина приводит к развитию печеночной недостаточности и ранней (до 10 лет) гибели ребенка.

Тирозинемия типа II (синдром Рихнера — Ханхорта) обусловлена дефектом тирозинаминтрансферазы, которая в печени способствует переходу тирозина в 4-гидроксифенилпируват, а затем в глюкозу. Для этой патологии характерно поражение глаз и кожи, умеренная умственная отсталость и нарушение координации движений.

Тирозинемия типа III или тирозинемия новорожденных обусловлена кратковременным снижением активности парагидроксифенилпируватдиоксигеназы, которая необходима для превращения тирозина в глюкозу.

Нарушение образования дофамина из тирозина в ДА-нейронах черной субстанции лежит в основе болезни Паркинсона. Она обу-

словлена уменьшением экспрессии в ДА-ергических нейронах тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы, что и приводит к дефициту образования ДА. Это снижает эффективность тормозных ДА-ергических воздействий и усиливает активность холинергических и глутаматергических воздействий.

При снижении уровня тирозина происходит также развитие депрессивного состояния, т. к. снижается уровень ДА и НА.

Транспорт тирозина. Тирозин, поступающий с пищей, всасывается в кишечнике и через воротную систему печени и по лимфатическим сосудам попадает в кровь, а с ней — к потребителям. Транспортируется тирозин по механизму вторично-активного транспорта с участием транспортной L-системы, или системы LAT1, т. е. L-type amino acid transporter 1, предназначенной также для транспорта больших нейтральных кислот, в группу которых помимо тирозина входят валин, изолейцин, лейцин, фенилаланин и триптофан. Поэтому между этими аминокислотами имеется конкуренция за переносчики, например, тирозин и триптофан конкурируют с лейцином и изолейцином.

Полагают, что транспорт тирозина (как и других нейтральных кислот) может осуществляться также с помощью гамма-глутамильного цикла. Содержание тирозина в крови в норме составляет 10—15 мг/л. Введение фенилаланина (тест на толерантность) в норме повышает уровень тирозина.

Физиологические эффекты свободного тирозина. Тирозин повышает функциональное состояние ДА-ергических нейронов префронтальной коры, ответственных за когнитивные функции, за процессы запоминания, что послужило основой для применения тирозина с целью повышения когнитивных функций и в качестве антидепрессанта.

Тирозин, подобно триптофану, гистидину и милдронату повышает эффективность активации бета-АР, что показано в опытах с сегментами трахеи коровы (рис. 10.2), полосками миометрия крысы (рис. 10.3) и человека, сегментами коронарной артерии свиньи, а также в отношении кардиомиоцитов человека и крысы (Циркин В. И. и соавт., 2016). Тирозин снимает адреноблокирующее действие пропранолола (неселективного антагониста бета$_1$-, бета$_2$- и бета$_3$-АР) в опытах с миокардом крысы (Коротаева Ю. В. и соавт., 2014) и миометрием крысы (Торопов А. Л. и соавт., 2011). Следовательно, тирозин проявляет бета-адреносенсибилизирующую активность, т. е. является положительным аллостерическим модулятором (ПАМ) бета-АР, что дает основание рассматривать его в качестве компонента эндогенного сенсибилизатора бета-АР (ЭСБАР).

В опытах с сегментами почечной артерии коровы тирозин, подобно гистидину и триптофану, повышает вазоконстрикторный эффект адреналина и восстанавливает его, если он был снижен под

влиянием лизофосфатидилхолина (Кашин Р. Ю. и соавт., 2010). Это означает, что тирозин проявляет альфа-адреносенсибилизирующую активность, т. е. является ПАМ для альфа-АР. В опытах с миокардом (из ушка правого предсердия) пациентов с сердечной недостаточностью тирозин проявляет положительный инотропный эффект (Коротаева К. Н. и соавт., 2010). Все это указывает на то, что тирозин как предшественник синтеза ДА, НА и А, вероятно, играет важную роль в ЦНС и на периферии, повышая эффективность активации всех видов АР.

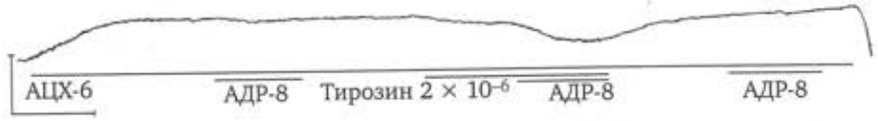


Рис. 10.2. **Механограмма продольной полоски трахеи коровы, демонстрирующая ЭСБАР-активность тирозина (2×10^{-6} г/мл), т. е. его способность усиливать релаксирующий эффект адреналина (10^{-8} г/мл, АДР-8) на фоне тонуса, повышенного ацетилхолином (10^{-6} г/мл, АЦХ-6)**

Примечание. Горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия веществ. Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006).

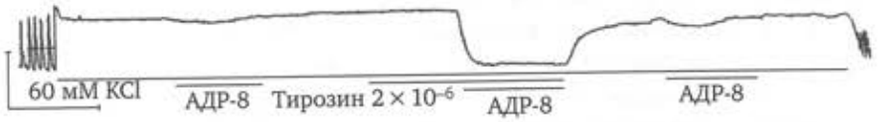


Рис. 10.3. **Механограмма продольной полоски рога матки небеременной крысы, демонстрирующая ЭСБАР-активность тирозина (2×10^{-6} г/мл), т. е. его способность усиливать релаксирующий эффект адреналина (10^{-8} г/мл, АДР-8) на фоне тонуса, повышенного гиперкалиевым (60 мМ KCl) раствором Кребса**

Примечание. Горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействия веществ. Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006).

10.2. Адренорецепторы

Все рецепторы, с участием которых А и НА оказывают физиологические эффекты, носят название адренорецепторы (АР). В настоящее время они подразделятся на 10 типов: альфа$_{1A}$-, альфа$_{1B}$-, альфа$_{1C}$-, альфа$_{1D}$-АР; альфа$_{2A}$-, альфа$_{2B}$- и альфа$_{2C}$-АР; а также бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР (Ноздрачев А. Д. и соавт., 2016; Циркин В. И. и соавт., 2016; Алипов Н. Н. и соавт., 2019). Все они являются метаботропными семидоменными рецепторами, и входят в суперсемейство рецепторов, ассоциированных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCRs). В частности, альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР, как правило,

ассоциированы с Gi-белком и поэтому при своем действии снижают активность протеинкиназы А (ПКА), в то время как бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР ассоциированы с Gs-белком, и поэтому при их активации повышается активность ПКА; однако возможно их переключение на Gi-белки. Адренорецепторы отличаются между собой по локализации, по механизму действия, по физиологическому эффекту, по сродству к А и НА и другим характеристикам.

Считается, что в ЦНС имеются все 10 типов рецепторов, при этом на пресинаптической мембране локализуются альфа$_2$-АР и бета$_2$-АР. За счет них регулируется выброс НА из пресинапса, причем при активации альфа$_2$-АР выброс НА снижается, т. е. альфа$_2$-АР выполняют функцию отрицательного ауторецептора, а при активации бета$_2$-АР он возрастает, т. е. бета$_2$-АР — это положительный ауторецептор. На постсинаптической мембране локализуются все 10 видов АР, но конкретный набор АР зависит от места расположения адренергического синапса и его физиологической роли. Однако пока нет единого представления о закономерностях локализации всех видов АР.

Для каждого подтипа АР имеются отдельные гены. Эти 10 генов расположены в различных хромосомах. Например, у человека гены альфа$_{2A}$-АР, альфа$_{2B}$-АР и альфа$_{2C}$-АР локализуются соответственно на 10, 2 и 4 хромосоме. Введение в культивируемые клетки насекомых гена бета$_2$-АР человека приводило к тому, что каждая клетка начинала стабильно синтезировать до 350 тыс. бета$_2$-АР и необходимый для сопряжения G-белок. Активация таких рецепторов агонистом сопровождалась повышением активности аденилатциклазы.

Как и другие клеточные рецепторы, АР синтезируются с участием рибосом в эндоплазматическом ретикулюме клетки. После синтеза АР «дозревают» в аппарате Гольжди, откуда транслоцируются в плазматическую мембрану. При активации рецепторов КА они могут подвергаться десенситизации (снижение эффективности их активации) и интернализации, т. е. погружению в цитозоль, где происходит оценка состояния рецептора. Если его реставрация возможна (с помощью белков-шаперонов), рецептор возвращается в мембрану. Если рецептор не подлежит репарации, то с помощью малых ГТФаз он направляется в лизосомы, в которых подвергается полному разрушению.

Строение АР. Считается (Алипов Н. Н. и соавт., 2019), что альфа$_1$-АР состоят из 466—560 аминокислотных остатков, альфа$_2$-АР — из 450—461 остатков, бета$_1$-АР — из 477, бета$_2$-АР — из 413, а бета$_3$-АР — из 402. Все АР состоят из семи трансмембранных доменов (М1—М7), которые соединены между собой тремя внутриклеточными (С1—С3) и тремя внеклеточными (Е1—Е3) петлями. Рецепторы имеют внеклеточный N-концевой (с двумя углеводными остатками) и внутриклеточный С-концевой фрагменты. Цепь 7 раз пронизывает поверхностную мембрану клетки, образуя в местах со-

прикосновения с мембраной так называемые «стопки»; центральные стопки (3-я, 4-я, 5-я и 6-я) совместно с двумя углеводными остатками N-концевого фрагмента формируют связывающее место для агониста. В частности, для бета$_2$-АР ключевую роль в процессе связывания агониста играет серин 204 и 207, а также, вероятно, аспарагин 113 в 3-м домене, а для связывания конкурентных антагонистов, вероятно, необходим остаток триптофана. Взаимодействие активированного рецептора с G-белком осуществляется с участием 3-й внутриклеточной петли, которая соединяет между собой 5-й и 6-й трансмембранные домены. На С-концевом фрагменте находятся сайты, которые подвергаются фосфорилированию, и сайт, к которому присоединяется белок бета-аррестин. Присоединение этого белка снижает эффективность активации АР, вызывает его интернализацию, т. е. погружение в цитозоль, либо определяет вид G-белка, на который передается сигнал «вниз по течению», т. е. индуцирует «переключение» или «switching».

Механизм передачи сигнала от АР к внутриклеточным эффекторам. При взаимодействии агониста с АР активируется G-белок, в том числе для альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР — это Gi-белок, а для бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР — это, как правило, Gs-белок, хотя при определенных условиях, например, под влиянием бета-аррестина, может происходить переключение (switching) передачи сигнала от рецептора не к Gs-белку, а к Gi-белку, как это отмечено для бета$_2$-АР кардиомиоцитов. Активированный G-белок меняет активность аденилатциклазы (Gs — повышает, Gi — снижает), в результате чего соответственно возрастает или снижается содержание цАМФ и активность ПКА. Это вызывает изменение работы внутриклеточных механизмов (К- и/или Са-каналы, Са-насосы). Возможны и дополнительные механизмы, связанные со способностью ПКА менять активность сигнальных путей (MAP-киназного пути, Akt-киназного пути), которые влияют на экспрессию генов белков, участвующих в регуляции клеточного цикла или апоптоза (Ноздрачев А. Д. и соавт., 2016; Циркин В. И. и соавт., 2016; Алипов Н. Н. и соавт., 2019).

Детерминация (прекращение) активации АР. Для того чтобы прекратить передачу сигнала от рецептора внутрь клетки, существует (как и в других рецепторных системах) механизм детерминации. Он включает в себя два процесса: 1) фосфорилирование и 2) интернализацию рецептора.

Фосфорилирование АР происходит с участием киназы АР, которая является разновидностью киназ рецепторов, ассоциированных с G-белком (GRK), либо с участием ПКА и ПКС. В частности, фосфорилирование с участием киназы АР происходит по остаткам серина, расположенным на С-концевом (цитоплазматическом) фрагменте рецептора. Фосфорилирование бета$_2$-АР с участием ПКА и ПКС происходит по серину 262, который расположен в области переда-

чи сигнала от рецептора на G-белок, т. е. на 3-й внутриклеточной петле. В результате фосфорилирования эффективность активации рецептора снижается, т. е. происходит его десенситизация, что особенно выражено при действии киназы бета$_2$-АР и бета$_1$-АР.

В то же время киназа бета$_3$-АР слабо фосфорилирует этот рецептор, в связи с чем активация бета$_3$-АР протекает без выраженной десенситизации. Одновременно рецептор подвергается и процессу дефосфорилирования с участием фосфатаз, благодаря чему восстанавливается эффективность активации АР.

Рецепторы также имеют сайт для связывания с бета-аррестином. Этот сайт находится в области передачи сигнала от рецептора на G-белок, т. е. в области 3-й внутриклеточной петли. Бета-аррестин взаимодействует с фосфорилированной формой АР. Он увлекает рецептор в цитозоль, т. е. инициирует его интернализацию, уменьшая тем самым количество АР на поверхности клеток, что также способствует их десенситизации. Внутри клетки рецептор подвергается либо репарации и возвращению в плазматическую мембрану, либо подвергается лизосомальному разрушению. Не исключено, что на С-концевом фрагменте может быть сайт для связывания эндогенного сенсибилизатора бета-АР (ЭСБАР) и его аналогов, в том числе гистидина, тирозина и триптофана, благодаря чему снижается скорость фосфорилирования или повышается скорость дефосфорилирования с участием фосфатаз АР.

Локализация АР. АР найдены во всех клетках органов и тканей, что говорит о важности участия А и НА в регуляции висцеральных функций и деятельности мозга. Установлена возможность одновременного присутствия АР разных подтипов на одной и той же клеточной мембране, вследствие чего ответ структуры на воздействие КА определяется количественным соотношением альфа-АР и бета-АР, а также концентрацией агониста.

Экспрессия отдельных подтипов АР зависит от вида клеток, гормонального фона и других факторов. Например, в продольной мускулатуре рога матки небеременной крысы доминирует популяция бета$_2$-АР, а в циркулярной мускулатуре матки — популяция альфа-АР; однако во время беременности в циркулярном слое возрастает экспрессия бета$_2$-АР. Второй пример — в миометрии небеременных женщин доминирует альфа-АР, а в миометрии беременных женщин доминирует бета$_2$-АР, но накануне родов и в родах вновь доминируют альфа-АР (Циркин В. И. и соавт., 2014).

Физиологический эффект КА зависит от вида рецепторов и их локализации. Это положение будет детально проанализировано ниже. Здесь лишь приведем один пример. Так, активация бета$_2$-АР миоцитов матки беременных женщин, а также миоцитов трахеи, бронхов, коронарных сосудов, как правило, вызывает их релаксацию, в то время как активация бета$_2$-АР кардиомиоцитов повышает силу и частоту сердечных сокращений.

Неселективные адреномиметики и адренолитики. Имеются вещества, подобные НА и адреналину, т. е. адреномиметики, которые способны одновременно активировать все виды АР за счет ингибирования обратного захвата НА, например эфедрин и амфетамин.

Эфедрин — это препарат, приготовленный на основе психоактивного алкалоида, содержащегося в различных видах эфедры (*Ephedra L.*), в том числе в эфедре хвощевой. Эфедрин активирует все виды альфа- и бета-АР, одновременно он усиливает выделение НА из симпатических терминалей за счет блокады обратного захвата НА и повышает чувствительность всех видов АР к НА и адреналину, т. е. является своеобразным сенсибилизатором всех видов АР.

Амфетамин является синтетическим препаратом, психоактивным веществом. Он был синтезированным еще в 1887 г. Первоначально амфетамин использовался как заменитель эфедрина для лечения бронхиальной астмы. В последующем было установлено, что он является ИОЗ, т. е. ингибитором обратного захвата НА, поэтому при его действии повышается выделение НА из окончаний симпатических нервных волокон.

В последующем было синтезировано множество подобных ИОЗ норадреналина, среди которых ребоксетин (эдронакс) и атомоксетин (страттера), а также ИОЗ серотонина и НА, среди них — метилфенидат, венлафаксин (велаксин, велафакс, венлаксор, эфевелон), дезвенлафаксин сукцинат, дулоксетин (симбалта), милнаципран (иксел), миртазапин; ИОЗ дофамина и НА, среди которых — бупропион (веллбутрин, зибан), а также ИОЗ серотонина, дофамина и НА, среди них — модафинил и сибутрамин. Из них широкое применение получили метилфенидат и модафинил, в частности, для повышения когнитивных процессов.

Имеются также вещества, блокирующие синтез НА и тем самым блокирующие его выделение из пресинапса. Они получили название симпатолитиков (адренолитиков). Среди них — резерпин (раунатин), который представляет собой алкалоид кустарника раувольфии змеиной (*Rauwólfia serpentína*), а также синтетический препарат гуанетидин (октадин). Оба препарата используются в клинической практике, например, при лечении гипертонической болезни. Имеются также синтетические препараты, которые неселективно блокируют все виды альфа-АР и все виды бета-АР. Их тоже называют адренолитиками. Среди них — карведилол, лабеталол и проксодолол.

Селективные агонисты и антагонисты АР. В настоящее время синтезирован большой арсенал селективных агонистов и антагонистов АР, что позволяет избирательно воздействовать на активность

различных АР. Так, для альфа$_1$-АР селективными агонистами являются фенилэфрин, метоксамин, нафазолин. Селективными антагонистами (блокаторами) для них являются празозин, урапидил, 5-метилурапидил, препараты WB 4101 и ВМУ 7378, а неселективным блокатором, т. е. блокирующим и альфа$_1$-, и альфа$_2$-АР — фентоламин. Для альфа$_2$-АР селективными агонистами являются клонидин, гуанфацин, препарат B-HT 920, селективным антагонистом — йохимбин, а неселективным блокатором, т. е. блокирующим и альфа$_1$-, и альфа$_2$-АР — фентоламин.

Неселективным агонистом бета$_1$-АР, бета$_2$-АР, бета$_3$-АР является изопреналин, а неселективным антагонистом — пропранолол (анаприлин, обзидан) и бупранолол. Для бета$_1$-АР селективным агонистом является добутамин, а селективными антагонистами — атенолол, бисопролол, бетаксолол, метопролол, небиволол, талинолол, эсмолол, препарат CGP-20712A. Для бета$_2$-АР селективными агонистами являются гинипрал, фенотерол (партусистен), тербуталин, ритодрин, метапротеренол, сальбутамол, сальметерол, бутоксамин, препарат KUR-1246, а селективным антагонистом является препарат ICI-118551. Для бета$_3$-АР селективным агонистом являются препарат SR 58611, или амибегрон, мирабегрон (бетмига), препараты BRL 37344, SSR 500400, CL 316243, частичным агонистом являются препараты CGP 12177, SAR 150640 и SR 59119A, а селективными антагонистами бета$_3$-АР являются препараты SR 59230A, SR-58894A и SR59230.

Сенсибилизаторы АР. Очевидно, существует новый класс препаратов, которые способны повышать эффективность активации АР, в частности бета$_2$-АР, т. е. положительные аллостерические модуляторы (ПАМ). Среди них — триметилгидрозиния пропионат (милдронат, мельдоний), являющийся структурным аналогом гамма-бутиробетаина, предшественника карнитина, а также триметазидин (предуктал), гистидин, тирозин, триптофан (Циркин В. И. и соавт., 2016). Очевидно, по причине способности мельдония повышать эффективность активации бета-АР, всемирное антидопинговое агентство (WADA) включило мельдоний (милдронат) в список допинговых препаратов. В организме человека найден эндогенный сенсибилизатор бета-АР, или ЭСБАР (рис. 10.4), химическая природа которого пока не установлена, но показано, что его содержание в крови существенно возрастает при беременности и меняется при ряде соматической патологии, например, при инфаркте миокарда, гипертонической болезни, бронхиальной астме (Циркин В. И. и соавт., 2016).

Физиологические эффекты активации НА-синапсов постганглионарных симпатических волокон. В нашем учебнике «Нейрофизиология: физиология сенсорных систем» (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н., 2020) детально излагаются сведения о роли вегетативной нервной системы (ВНС) в регуляции деятельности висцеральных органов и зрительного анализатора. В представленном ниже материале акцент делается в отношении роли отдельных видов АР в реализации этих влияний симпатической системы, а также о влиянии А и НА как гормонов мозгового слоя надпочечников в отношении кардиомиоцитов, миоцитов сосудов, бронхов и матки, лейкоцитов и тромбоцитов, что углубляет представления о механизмах, лежащих в основе влияния А и НА на клетки.

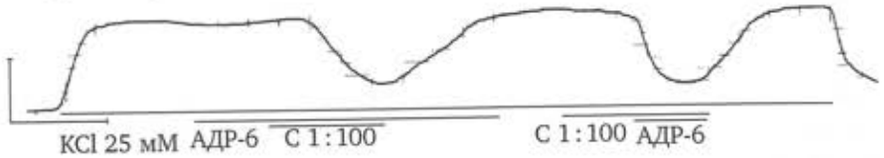


Рис. 10.4. **Механограмма циркулярной полоски коронарной артерии свиньи, демонстрирующая ЭСБАР-активность 100-кратного разведения сыворотки пуповинной крови человека (С 1 : 100), т. е. способность усиливать коронарорелаксирующий эффект адреналина (10^{-6} г/мл, АДР-6) на фоне тонуса, повышенного гиперкалиевым раствором Кребса (KCl 25 мМ)**

Примечание. Горизонтальные линии под механограммой обозначают момент воздействий. Калибровка 10 мН, 10 мин (Сизова Е. Н., Циркин В. И., 2006).

Сердце. Известно (Khan M. et al., 2014; O'Connell T. et al., 2014; Ноздрачев А. Д. и соавт., 2016; Циркин В. И. и соавт., 2016; Коротаева Ю. В. и соавт., 2016), что в сердце человека и других животных содержатся все перечисленные выше 10 разновидностей АР. Наличие того или иного подтипа альфа$_1$- и альфа$_2$-АР зависит от локализации кардиомиоцитов, от видовой его принадлежности, этапа онтогенеза, наличия беременности и интенсивности физических нагрузок аэробной направленности. Так, в сердце взрослого человека на долю бета$_1$- и бета$_2$-АР приходится 90 % от всех АР, а на долю альфа$_1$- и альфа$_2$-АР — только 10 %. При этом у человека в правом предсердии доля бета$_1$-АР составляет 45 % от суммарного количества бета-АР, а в левом желудочке — 80 %.

Показано, что характер реакции миокарда правого желудочка сердца крысы на адреналин зависит от наличия беременности и ее сроков. Относительно недавно установлено, что бета$_1$- и альфа$_1$-АР, помимо плазматической мембраны, локализованы на ядерной мембране, и это связано с их способностью регулировать экспрессию генов кардиомиоцитов. При этом ядерные бета$_1$-АР связаны с другими сигнальными путями, чем бета$_1$-АР, локализованными в плазматической мембране.

При длительной активации АР миокарда подвергаются фосфорилированию с участием ПКА, ПКС, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и специализированных киназ АР (GRK), в том числе GRK2, GRK3 и GRK5, что снижает эффективность их активации, т. е. приводит к десенситизации. Этому также способствует белок бета-аррестин,

который индуцирует интернализацию рецептора. Но десенситизации противостоят фосфатазы, которые производят дефосфорилирование рецепторов, а также Ca^{2+}-кальмодулин-зависимая протеинкиназа II (CaMKII), эндогенный сенсибилизатор бета-АР (ЭСБАР) и его аналоги (тирозин, триптофан, гистидин, милдронат) и пептид βARKct (Beta adrenergic receptor kinase carboxyl-terminus), который связывает бета-гамма-субъединицу G-белка, предназначенную для активации киназы бета-АР (т. е. GRK).

Каждый вид рецепторов, будучи активированным НА или А, выполняет свою роль в отношении регуляции деятельности сердца. Так, активация **бета$_1$-АР** повышает силу и частоту сокращения сердца, скорость расслабления, а также проводимость и возбудимость миокарда, т. е. реализует соответственно положительные ино-, хроно-, лузи-, дромо- и батмотропный эффекты А или НА. В основе всех этих эффектов лежит цепь событий: активация Gs-белка → активация аденилатциклазы → рост содержания цАМФ → рост активности ПКА, что дает следующие результаты:

а) уменьшение выхода из кардиомиоцита ионов K^+;

б) рост проницаемости натриевых каналов (классических и фанни-каналов);

в) повышение входа в цитозоль ионов Ca^{2+} из внеклеточного пространства и из саркоплазматического ретикулюма (СР);

г) снижение активности натрий-калиевого насоса;

д) рост активности Са-насоса СР, т. е. SERCA;

е) повышение фосфорилирования миозин-связывающего белка С (cMyBP-C);

ж) рост фосфорилирования тропонина.

Чрезмерная активация бета$_1$-АР вызывает аритмию и экстрасистолию, что блокируется неселективными антагонистами бета-АР (например, пропранололом) или селективными антагонистами бета$_1$-АР (например, метопрололомом, атенололом). Длительная, хроническая активация бета$_1$-АР индуцирует программированную смерть кардиомиоцитов, в том числе запускает апоптоз, некроптоз и аутофагию, а также вызывает ремоделирование миокарда, в основе которого лежит процесс формирования патологической гипертрофии миокарда. Причиной индукции программированной смерти и патологической гипертрофии является активация (под влиянием ПКА) таких сигнальных путей как PI3K-Akt-mTor; Ras-Raf-MEK-ERC. Эти негативные эффекты в кардиологической практике предотвращаются за счет применения селективных антагонистов бета$_1$-АР.

В то же время снижение эффективности активации бета$_1$-АР является одной из основных причин развития хронической сердечной недостаточности, которая имеет место у 0,4—2,0 % взрослого населения. В основе снижения эффективности активации бета$_1$-АР кардиомиоцитов лежат такие процессы как уменьшение экспрессии бета$_1$-АР и сердечного тропонина I, а также повышение экспрессии киназы бета$_1$-АР и бета-аррестина, что повышает скорость десенситизации бета$_1$-АР. Поэтому поиск способов, противостоящих этим процессам, является одной из актуальных задач современной медицины.

В отношении значения активации **бета$_2$-АР сердца** известно, что даже в отсутствии А или НА, эти рецепторы проявляют своеобразный автоматизм, т. е. активируя Gs-белки, они вызывают положительные инотропные и хронотропные эффекты. В то же время А или НА, активируя эти рецепторы могут снижать силу сердечных сокращений, в основе чего, вероятно, лежит цепь таких событий, как: активация бета$_2$-АР → активация фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) → активация фосфодиэстеразы (ФДЭ) → снижение уровня цАМФ → уменьшение активности ПКА.

Активация бета$_2$-АР вызывает повышение ЧСС, что в ряде случаев индуцирует аритмию. Она также может повышать скорость расслабления кардиомиоцитов. Но самое важное состоит в том, что активация бета$_2$-АР сопровождается кардиопротекторным эффектом, т. е. повышает жизнеспособность кардиомиоцитов (Fajardo G. et al., 2013; Chen M. et al., 2013; Khan M. et al., 2014). Это происходит в том случае, если активируется Gi-белок. С участием бета-гамма-субъединицы этого белка активируется фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)-Akt-mTOR-сигнальный путь, индуцирующий антиапоптозный процесс; активация же Gs-белка, наоборот, индуцирует апоптоз. Кроме того, А и НА, активируя бета$_2$-АР, блокируют развитие патологической гипертрофии и способствуют пролиферации кардиомиоцитов за счет вовлечения в процесс стволовых предшественников кардиомиоцитов. Открытие новых механизмов действия А и НА в отношении сердца дают основание по-новому рассматривать принципы лечения болезней сердца.

В отношении значения активации бета$_3$-АР сердца, наличие которых в миокарде было установлено лишь в 1998 г., известно, что их активация снижает силу и частоту сокращения сердца и скорость его расслабления (Cawley S. et al., 2011; Wang J. et al., 2011). Это обусловлено повышением продукции NO в результате активации эндотелиальной (eNOS), индуцибельной (iNOS) и нейрональной (nNOS) NO-синтаз, что снижает поступление ионов Ca^{2+} в цитозоль из внеклеточного пространства и из саркоплазматического ретикулюма. В крови человека обнаружены антитела к бета$_3$-АР, которые выступают в роли агониста этих рецепторов, т. е. вызывают отрицательный инотропный эффект. Уровень этих антител существенно повышен при сердечной недостаточности, что расценивается как одна из причин ее развития. В то же время активация бета$_3$-АР препятствует развитию патологический гипотрофии, т. е. индуцирует

кардиопротекторный эффект; это связано с активаций ПКА, протеинкиназы Akt- и MAP-киназных путей под влиянием NO.

В отношении значения **альфа$_1$-АР сердца**, известно, что, будучи локализованными на ядерной мембране кардиомиоцитов, их активация вызывает физиологическую (защитную) гипертрофию, необходимую в процессе постнатального развития, при беременности, а также при адекватном повышении физических нагрузок. При этом, активация альфа$_{1B}$-АР индуцирует физиологическую гипертрофию, в то время как активация альфа$_{1A}$-АР противодействует развитию патологической гипертрофии.

Полагают, что в основе индукции физиологической гипертрофии миокарда при активации альфа$_{1B}$-АР лежат два механизма. Первый из них — это развертывание цепи событий: 1) альфа$_1$-АР → → Gq-белок → фосфолипаза С$_{бета}$ и/или С$_{гамма}$ → диацилглицерол → → протеинкиназа С$_{эпсилон}$ → протеинкиназа D, или PKD, → гистондезацетилаза 5 → транскрипционные факторы, в том числе CREB → → синтез белков кардиомиоцитов. Второй механизм — это развертывание цепи событий: протеинкиназа D → фосфатидилинозитид-3-киназа, или PI3-K, → PI3-K-зависимые протеинкиназы типа PDPK1 → Akt → транскрипционные факторы → синтез белков кардиомиоцитов. Кроме того, активация альфа$_1$-АР оказывает кардиопротекторный эффект, т. е. повышает выживаемость кардиомиоцитов в условиях гипоксии, благодаря чему предотвращается развитие сердечной недостаточности.

Полагают, что при снижении эффективности активации бета$_1$-АР, например, при сердечной недостаточности, альфа$_1$-АР частично берут на себя функцию активатора сократимости и одновременно реализуют функцию, противодействующую гибели кардиомиоцитов при гипоксии, ацидозе, оксидантном стрессе, при стрессе саркоплазматического ретикулюма и других повреждающих состояниях. В основе этого эффекта лежит активация ERK-MAP-киназного пути, активация таких транскрипционных факторов, как GATA4 и NFAT, повышение экспрессии белков семейства Bcl-2, блокирующих апоптоз, а также стабилизация мембраны митохондрий, что блокирует выход проапоптических факторов из них.

Анализ применения блокаторов альфа$_1$-АР для лечения гипертонической болезни, показал нецелесообразность такой терапии, т. к. в этом случае блокируется кардиопротекторная функция альфа$_1$-АР и повышается риск неблагоприятных исходов. В то же время применение блокаторов бета$_1$-АР при сердечной недостаточности, несмотря на снижение эффективности активации этих рецепторов, наоборот, целесообразно, т. к. избыточная активация бета$_1$-АР под влиянием катехоламинов вызывает апоптоз и другие виды программированной гибели кардиомиоцитов (O'Connell T. et al., 2014). Третьим эффектом активации альфа$_1$-АР (преимущественно, альфа$_{1A}$-АР) является адаптация миокарда к гипоксии (прекондиционирование), т. е. адаптация сердца к резкому нарушению коронарного кровотока, или к отсроченной кардиопротекции против постишемической дисфункции сердца, благодаря которой предотвращается смерть кардиомиоцитов от ишемического повреждения. Эта функция реализуется при умеренной ишемии, т. е. при своеобразных тренировках к ишемии. На практике это реализуется в виде ставшей популярной в последние годы скандинавской ходьбы.

Таким образом, наличие в кардиомиоцитах популяции альфа$_1$-АР способствует сохранению работоспособности сердца на протяжении всей жизни человека и объясняет реализацию трофической функции симпатических нервов по отношению к миокарду, о которой говорил молодой И. П. Павлов.

Относительно роли **альфа$_2$-АР** (как отрицательных ауторецепторов) в регуляции деятельности сердца известно, что их активация препятствует развитию патологической гипертрофии миокарда, и тем самым развитию фиброза миокарда и сердечной недостаточности (Коротаева Ю. В., Циркин В. И., 2015). При активации альфа$_2$-АР как положительных гетерорецепторов, в частности при их локализации на пресинаптической мембране парасимпатических нервов сердца, происходит усиление влияния вагуса, т. е. снижение силы и частоты сокращений сердца (Gilsbach R., Hein L., 2012).

Представленный в этом разделе детальный анализ эффектов активации АР миокарда подчеркивает в целом положение о том, что каждый вид АР выполняет определенную функцию, реализация которой связана с активацией многих сигнальных путей. С другой стороны, такой анализ указывает на то, что в отношении нейронов НА также может оказывать множество эффектов, в зависимости от вида активируемых АР.

Миоциты сосудов. Известно (Циркин В. И. и соавт., 2003, 2004, 2016; Самоделкина Е. О. и соавт., 2011; Abdelkrim M. et al., 2013), что большинство сосудов получают симпатические терминали, благодаря которым НА (а также А и НА как гормоны) либо вызывает вазоконстрикцию (сужение), либо вазодилатацию (расширение), что зависит от доминирования вида АР. При доминировании в миоцитах сосудов альфа$_1$-АР и/или альфа$_2$-АР они оказывают вазоконстрикторный эффект. Например, это характерно для сосудов кожи, аорты и сосудов пуповины человека. При доминировании в миоцитах сосудов бета$_2$-АР и, вероятно, бета$_3$-АР НА и А оказывают вазодилататорный эффект, что характерно, в частности для коронарной артерии (рис. 10.4) и легочной артерии.

Миоциты дыхательных путей. Миоциты трахеи и бронхов содержат бета$_1$-АР и бета$_2$-АР, активация которых вызывает расслабление. При этом доминирующей популяцией являются бета$_2$-АР (80—96 % от всех видов бета-АР). Эти рецепторы имеются на всем

протяжении дыхательных путей — от главных бронхов до терминальных участков, а их плотность и эффективность релаксирующего действия НА и А увеличивается по мере уменьшения диаметра бронхов.

Высокая эффективность бета$_2$-адреномиметической терапии при лечении бронхиальной астмы подтверждает представление о бронходилатирующем действии А и НА (Lemoine H. et al., 1989; Федосеев Г. Б., 1998; Чучалин А. Г., 2001; Шмушкович И. Б., 2001; Sjosward K. et al., 2003). При бронхиальной астме снижена ЭСБАР-активность сыворотки крови, т. е. сыворотка крови в меньшей степени усиливает релаксирующий эффект адреналина в опытах с полосками трахеи коровы, чем сыворотка крови здоровых людей (Циркин В. И. и соавт., 2007, 2008, 2016). Это подтверждает положительное значение наличия в крови ЭСБАР. Показано, что миоциты бронхов помимо бета$_2$-АР содержат альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР, при активации которых миоциты повышают тонус бронхов, что препятствует избыточному расслаблению миоцитов бронхов при активации бета$_2$-АР.

Миоциты матки человека. Так как для миоцитов матки характерна выраженная зависимость от видовой принадлежности, то в этом разделе представлены данные лишь о миометрии женщин. Он содержит альфа$_1$-АР, альфа$_2$-АР, бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР (Pedzinska-Betiuk A. et al., 2008, 2011; Minorics R. et al., 2009; Kaya T. et al., 2012; Wrzal P. et al., 2012; Циркин В. И. и соавт., 2014; Modzelewska B., 2016). Активация альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР повышает сократительную активность (СА) миоцитов, в то время как активация бета$_2$-АР и бета$_3$-АР снижает ее.

Сведения об эффектах активации бета$_1$-АР противоречивы. Для миометрия женщин установлено три важных момента. При беременности происходит:

1) «десимпатизация» миометрия (Шаляпина В. Г. и соавт., 1988);

2) изменяется характер экспрессии АР — если вне беременности в миометрии доминируют альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР, то при беременности доминируют бета$_2$-АР и, особенно, бета$_3$-АР, но в родах вновь доминирует популяция альфа-АР; поэтому адреналин повышает спонтанную и вызванную утеростимуляторами СА миометрия у небеременных женщин, угнетает ее у беременных и вновь стимулирует у рожениц (Bardou M. et al., 2007; Циркин В. И. и соавт., 2014);

3) при беременности, судя по кратности разведения исследуемой биожидкости, повышается бета-адреносенсибилирующая активность крови, т. е. ЭСБАР-активность, которая характерна и для амниотической жидкости, что отражает повышение содержания эндогенного сенсибилизатора бета-АР (ЭСБАР) в крови и его продукцию плодными оболочками (Циркин В. И. и соавт., 2014).

Так как у женщин при беременности угнетение СА миометрия преимущественно происходит под влиянием адреналина, было постулировано, что торможение спонтанной и вызванной СА миометрия происходит за счет так называемого бета-адренорецепторного ингибирующего механизма (бета-АРИМ), компонентом которого является адреналин, продуцируемый хромаффинными клетками матери и плода, в том числе клетками параганглиев и органа Цуккеркандля, а также ЭСБАР, а реализация осуществляется за счет активации бета$_2$-АР и бета$_3$-АР миометрия.

Установлено, что трансмуральная электростимуляция изолированного миометрия беременных женщин сопровождается повышением выхода ЭСБАР в омывающий раствор Кребса. Это позволило предположить, что при беременности происходит «мнимая» десимпатизация миометрия, т. е. симпатические терминали не утрачиваются, но в их синапсах происходит замена медиатора — вместо НА медиатором становится А, а в роли комедиатора выступает тирозин, обладающий ЭСБАР-активностью. Это усиливает «мощность» бета-АРИМ (Циркин В. И. и соавт., 2014).

Концепция о бета-АРИМ согласуется с представлением о том, что адреналин (А) необходим для развития эмбриона и плода, в том числе для развития мозга, т. е. А выступает как нейротрофический фактор и как фактор, способствующий сохранению жизнеспособности нейронов в условиях гипоксии или при активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Исходя из концепции о бета-АРИМ, следует, что спонтанные роды (и срочные, и преждевременные) являются результатом снижения влияния бета-АРИМ на сократительный аппарат матки (в том числе под влиянием гипоксии, воспалительного процесса, продукции простагландинов ПГЕ и ПГФ$_{2альфа}$ и, вероятно, повышения уровня свободных радикалов). Поэтому введение бета-адреномиметиков позволяет задержать развитие преждевременных родов (Haram K. et al., 2015; Carvajal J. et al., 2016; Lamont C. et al., 2016), а введение бета-адреноблокаторов, например пропранолола, индуцирует срочные роды (Дуда И. В., 1989; Медведев Б. И. и соавт., 1991).

В основе ингибирования СА миоцитов матки при активации бета$_2$-АР и бета$_3$-АР лежит цепь таких событий, как: активация белка Gs- → активация аденилатциклазы → повышение цАМФ → активация протеинкиназы (ПКА) → снижение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} за счет активации Са-насоса плазматической мембраны (PLCA) и Са-насоса саркоплазматического ретикулюма (SERCA), а также активация К-каналов, в том числе Са-активируемых К-каналов типа ВК-каналов и/или АТФ-чувствительных К-каналов. Возможны и другие механизмы, ведущие к релаксации миоцитов, например активация сигнального пути «Gq-фосфолипаза С$_{бета}$-ИТФ$_3$ — активация двупоровых К-каналов». При активации

бета$_3$-АР, помимо указанных выше процессов, повышается продукция цГМФ и подавляются воспалительные процессы в миометрии (Kaya T. et al., 2012). Эти данные указывают на большую перспективность применения агонистов бета$_3$-АР при терапии преждевременных родов. Для бета$_3$-АР характерна более низкая десенситизация, чем у бета$_2$-АР (Rouget C. et al., 2005; Bardou M. et al., 2007), что подчеркивает их важную роль в реализации бета-АРИМ.

При активации альфа$_1$-АР, на долю которых приходится 30—60 % от общего числа альфа-АР у рожениц, повышается СА миоцитов матки. В основе утеростимулирующего эффекта адреналина лежит активация Gi-белка, в результате которой снижается содержание цАМФ и уменьшается активность протеинкиназы С (Wu Y. et al., 1988; Roberts J. et al., 1989). Аналогичная цепь событий происходит при активации альфа$_2$-АР. У беременных женщин они представлены такими подтипами, как альфа$_{2A}$-АР, альфа$_{2B}$-АР и альфа$_{2C}$-АР, а у рожениц — только альфа$_{2A}$-АР (Adolfsson P. et al., 1998). По аналогии с кардиомиоцитами можно предположить, что активация альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР необходима для повышения жизнеспособности миоцитов во время родовой деятельности, которая у первородящих женщин продолжается, как известно, около 8 часов.

Лейкоциты. Все виды лейкоцитов, включая нейтрофилы и лимфоциты, содержат альфа-АР и бета-АР, но данные литературы о роли А и НА в регуляции активности лейкоцитов, в том числе нейтрофилов, неоднозначны. Так, по данным (Tintinger G. et al., 2001), адреналин ингибирует образование супероксида аниона и выделение эластазы, т. е. снижает способность нейтрофилов как участников иммунитета, и этот эффект блокируется пропранололом. Однако, по данным И. Г. Кайсиной и соавт. (2018), активация бета$_2$-АР гинипралом, или активация бета$_3$-АР мирабегроном (бетмига) повышает фагоцитарную активность и способность продуцировать свободные радикалы кислорода нейтрофилами у небеременных, беременных и рожающих женщин.

Тромбоциты. Тромбоциты человека содержат альфа$_2$-АР, бета$_1$-АР, бета$_2$-АР (Яговкина Н. В. и соавт., 2006). Активация альфа$_{2A}$-АР и бета$_1$-АР тромбоцитов повышает их адгезию и агрегацию (цепь: активация Gi-белка →, снижение содержания цАМФ → снижение активности ПКА → рост входа ионов Ca^{2+} в тромбоцит → рост адгезии и агрегации тромбоцитов), в то время как активация бета$_2$-АР снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов (активация Gs-белка → рост цАМФ → активация ПКА → снижение входа ионов Ca^{2+} → снижение адгезии и агрегации). При неосложненной беременности уже во II триместре в тромбоцитах женщин возрастает эффективность активации бета$_2$-АР, но перед срочными родами она снижается.

Таким образом, адреналин регулирует свертываемость крови на всех этапах репродуктивного процесса и тем самым предохраняет беременную от избыточного тромбообразования, а роженицу — от чрезмерной кровопотери.

10.4. Физиологическая роль НА-нейронов ЦНС

Введение. НА-нейроны, как отмечалось выше, локализованы в 7 областях ствола мозга (A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7), из которых самым крупным скоплением этих нейронов является область А6 или голубое пятно (locus coeruleus, LC) и которые находятся под влиянием префронтальной коры. Это означает, что высшие отделы мозга регулируют деятельность этих НА-нейронов, в том числе их участие в процессах внимания, памяти, мышления, мотивации и формировании эмоционального состояния. В то же время другие области скопления НА-нейронов, которые также имеют связи с подкорковыми и корковыми структурами, в этом отношении более автономны, т. к. не имеют прямых нисходящих путей от префронтальной коры (España R. et al., 2016).

В норадренчувствительных нейронах мозга имеются все типы АР, в том числе альфа$_1$-АР (А-, В-, С- и D-подвиды), альфа$_2$-АР (А-, В- и С-подвиды), бета$_1$-АР, бета$_2$-АР, бета$_3$-АР, при этом на пресинаптической мембране локализованы только альфа$_2$-АР (главным образом, альфа$_{2A}$-АР) и бета$_2$-АР, благодаря которым интенсивность выброса НА из синапса снижается (при активации альфа$_2$-АР) или возрастает (при активации бета$_2$-АР). На постсинаптической мембране локализованы все 10 вариантов АР. В настоящее время исследователи уточняют, за счет каких видов рецепторов НА оказывает тот или иной эффект на кору и подкорковые образования. Сложность этих исследований состоит в том, что селективная активация или блокада тех или иных АР еще не дает гарантии правильности вывода об участии исследуемого вида рецепторов, т. к. не исключается взаимозаменяемость рецепторов или потребность в одновременной активации двух или трех подтипов рецепторов. Поэтому большинство исследователей говорит в целом в отношении роли альфа$_1$-АР, альфа$_2$-АР, или бета-АР (без дифференцировки на бета$_1$-, бета$_2$- и бета$_3$-АР). Очевидно, что будущие исследования позволят уточнить эти вопросы.

Итак, рассмотрим функции, которые выполняют НА-нейроны ствола мозга, в том числе LC.

Физиологическая роль НА-нейронов ЦНС. Адренергические нейроны играют важную роль в ЦНС.

1. **Формирование бодрствования. Цикл «бодрствование — сон».** Сообщают (España R. et al., 2016; Borodovitsyna O. et al., 2017;

Satoh A., Iijima K., 2017; Vitrac C., Benoit-Marand M., 2017; Gelbard-Sagiv H. et al., 2018; Benarroch E., 2018), что одна из основных функций НА-нейронов ствола мозга состоит в формировании уровня активности мозга, в том числе в индуцировании бодрствования: чем выше влияние НА на нейроны, тем выше возбуждение (arousal — англ.), тем выше степень бдроствования, тем выше бдительность. Наибольшее возбуждение при этом наблюдается при стрессе.

Выше уже отмечалось, что области адренергических нейронов А1 и А2 (ствол мозга) задают уровень бодрствования или уровень возбуждения, в связи с чем в литературе используется англоязычный термины «arousal 1» и «arousal 2», т. е. возбуждение нейронов неокортекса или других областей мозга, обусловленное влиянием НА-нейронов областей А1 и А2 соответственно (España R. et al., 2016). Поэтому адренергические нейроны совместно с орексинергическими нейронами латерального гипоталамуса, гистаминергическими нейронами туберомаммиллярного ядра гипоталамуса и другими нейронами являются участниками регуляции цикла «бодрствование — сон», способствуя бодрствованию и просыпанию после сна.

2. **Сенсорные системы.** НА-нейроны ствола мозга, в том числе LC регулируют состояние сенсорных систем, благодаря чему у человека и животных повышается способность вычленять сенсорные сигналы из среды, дифференцировать их, т. е. выделять наиболее важные, значимые и опасные, что создает основу для принятия верной стратегии адаптации. Ночью, когда активность НА-нейронов LC снижается, уменьшается и способность воспринимать сенсорные сигналы. В исследованиях на добровольцах при регистрации ЭЭГ и ВП показано (Gelbard-Sagiv H. et al., 2018), что рост уровня НА за счет ингибирования обратного захвата НА ребоксетином повышает чувствительность обнаружения, точность распознавания и субъективую видимость, а подавление уровня НА в синаптической щели клонидином как агонистом альфа$_2$-АР (отрицательные ауторецепторы) вызывает противоположный эффект. Тем самым впервые удалось объективно показать роль НА в восприятии сенсорного сигнала. В то же время, как показали эти авторы (Gelbard-Sagiv H. et al., 2018), НА-нейроны уменьшают ноцицептивную импульсацию, т. е. проявляют себят как компонент антиноцицептивной системы.

3. **Мотивационные механизмы.** Показано (España R. et al., 2016; Vitrac C., Benoit-Marand M., 2017; Jahn C. et al., 2018), что НА-нейроны LC, а также НА-нейроны областей А1 и А2, способствуют формированию мотиваций и мотивационного поведения. Одним из доказательств этого положения являются данные о том, что в период стресса у человека повышается потребность в применении психоактивных средств, если до этого они употреблялись. Иначе говоря, НА-нейроны способствуют формированию зависимости от наркотиков, алкоголя, табака. Активация альфа$_2$-АР или блокада альфа$_1$-АР, либо блокада бета-АР снижает потребность в повторном употреблении психоактивных веществ. Этот феномен объясняется тем, что снижение выделения НА при активации альфа$_2$-АР как отрицательных ауторецепторов, или блокада постсинаптических рецепторов, т. е. альфа$_1$-АР и бета-АР снижает возбуждающее влияние НА в отношении нейронов центров мотивации (España R. et al., 2016). Установлено, что НА-нейроны усиливают эффекты психоактивных веществ. Важно отметить, что мотивационные структуры мозга тесно связаны с системой поощрения или награждения, которая представлена вентральной областью покрыши (ВОП), прилеждащим ядром (n. acumbens) и префронтальной корой. На эти структуры НА-нейроны также оказывают влияние, способствуя формированию наркотического пристрастия (Puglisi-Allegra S., Ventura R., 2012).

4. **Эмоциональное состояние.** Сообщается (Strobel C. et al., 2014; Satoh A., Iijima K., 2017), что аксоны НА-нейронов плотно иннервируют миндалевидное тело, которое является ключевой структурой в формировании эмоций и в восприятии боли, т. к. миндалина получает ноцицептивную информацию из парабрахиального ядра (PBN). НА, особенно при стрессе проявляет анальгезирующее действие, но при этом повышает агрессивность. Полагают (Seki K. et al., 2018), что избыточная активация бета-АР (в частности, при стрессе) индуцирует депрессивное состояние и чувство страха. Отметим, что в популярной литератре НА называют гормоном ярости, а адреналин — гормоном страха.

5. **Антиноцицептивная функция НА-нейронов.** Она реализуется с участием энкефалинергических нейронов центрального околоводопроводного вещества (Lee D. et al., 2019; Ong W. et al., 2019; Mokhtar M., Singh P., 2020). Эти нейроны возбуждаются под влиянием ноцицептивного протока, идущего с периферии. Аксоны этих нейронов активируют серотонинергические нейроны ядер шва и адренергические нейроны голубого пятна. В ответ аксоны этих серотонинегических и адренергических нейронов доходят до желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, где повышают активность тормозных вставочных нейронов, функцию которых выполняют энкефалин-, динорфин- и ГАМК-ергические нейроны, благодаря чему блокируется выделение субстанции Р, а тем самым блокируется поток ноцицептивных импульсов, идущих по спиноталамическому пути. Тем самым адренергические нейроны голубого пятна выполняют мощный антиноцицептивный эффект, хотя при этом они повышают агрессивность.

6. **Когнитивные процессы.** Показано что НА-нейроны LC дают многочисленные аксоны к гиппокампу и к префронтальной коре. Это указывает на то, что они способствуют реализации когнитив-

ных процессов, в том числе внимания, мышления, оперативной (рабочей) и долгосрочной памяти (Borodovitsyna O. et al., 2017), а их дисфункция приводит к нарушению этих процессов, что особенно выражено при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера), а также при депрессии, тревожности, СДВГ, шизофрении и аутизме.

Действительно, НА-нейроны LC, а также области A1 и A2, имеют отношение к формированию внимания — активация этих нейронов увеличивает реакции первичных сенсорных нейронов в латеральном коленчатом теле в ответ на зрительную стимуляцию, что повышает настороженность и чувствительность к сенсорным стимулам из среды (Borodovitsyna O. et al., 2017; Satoh A., Iijima K., 2017; Vitrac C., Benoit-Marand M., 2017; Benarroch E., 2018). Это является основой формирования внимания, основного компонента познания. Благодаря вниманию появляется способность игнорировать нерелевантные (незначимые) сенсорные стимулы и сосредоточиться на тех, которые имеют поведенческое значение. НА-нейроны LC и областей A1 и A2 играют активную роль в регулировании устойчивого и гибкого внимания. Иначе говоря, с участием НА-нейронов происходит фильтрация сенсорного сигнала, его селекция, отбор с точки зрения его важности для организма. Тем самым НА-нейроны организуют реагирование на предпочтительные стимулы. В этом процессе важную роль играет система вознаграждения, которая определяет «цену» такой избирательной селекции сигналов, активируя НА-нейроны LC. Показано, что психостимулятор метилфенидат как ингибитор обратного захвата НА и дофамина улучшает внимание и рабочую память.

Полагают (Winklewski P. et al., 2017), что аксоны НА-нейронов LC, достигая префронтальной коры, взаимодействуют с ее альфа$_1$-АР и альфа$_2$-АР и тем самым повышают эффективность процессов мышления и поведенческую гибкость. Так, при стрессе под влиянием кортиколиберина повышается продукция НА в нейронах LC, что повышает гибкость мышления и тем самым позволяет с наименьшими потерями избежать негативных последствий стресса. В то же время клонидин, агонист альфа$_2$-АР (как отрицательных ауторецепторов), уменьшая высвобождение НА из синапса, снижает гибкость поведения, что подтверждает представление о позитивном влиянии НА на принятие решений. Дегенерация НА-нейронов LC (при болезни Альцгеймера или болезни Паркинсона) приводит к выраженному ослаблению мышления, т. е. к деменции, а избыточная продукция НА в головном мозге при шизофрении приводит к нарушению мышления (Borodovitsyna O. et al., 2017). Все это подчеркивает огромную роль НА-нейронов LC для функционирования префронтальной коры, как основного субстрата, в котором совершаются операции мышления.

Полагают (Borodovitsyna O. et al., 2017), что НА-нейроны LC играют важную роль в формировании рабочей памяти, реализуемой нейронами префронтальной коры (этот процесс особенно эффективен на фоне такой мотивации, как ожидание поощрения). Эту функцию НА в префронтальной коре выполняет за счет активации постсинаптических альфа$_2$-АР ее нейронов, т. к. блокада этих рецепторов йохимбином тормозит процесс запоминания. НА имеет высокое сродство к альфа$_2$-АР. Поэтому НА-нейроны LC способствуют рабочей памяти даже при низких и умеренных уровнях НА. При стрессе, когда концентрация НА в префронтальной коре возрастает из-за повышенной активации LC, активируются альфа$_1$-АР, которые имеют более низкое сродство к НА, но в этом случае активация A_1-АР ингибирует функцию префронтальной коры и рабочую память. Это связано с тем, что НА, активируя альфа$_1$-АР, формирует долгосрочную депрессию (LTD) в синапсах нейронов префронтальной коры. При этом, однако, активация альфа$_1$-АР повышает поведенческую гибкость, что важно при стрессе.

Считается, что торможение во время стресса когнитивных функций префронтальной коры, в том числе рабочей памяти, а также торможение внимания могут быть полезными для человека и животного, т. к. все это повышает гибкость поведения. Известно, что растормаживание префронтальной коры ухудшает поведенческую гибкость. Переключение от альфа$_2$-АР к альфа$_1$-АР, т. е. дифференциальное включение либо альфа$_1$-АР, либо альфа$_2$-АР рассматривается как важный механизм реагирования префронтальной коры на изменение ситуации и как необходимый компонент когнитивных процессов. Этот механизм может быть нарушен при заболеваниях, характеризующихся когнитивным дефицитом, например при шизофрении и СДВГ.

Полагают (Borodovitsyna O. et al., 2017; Hansen N., 2017), что интенсивная иннервация гиппокампа НА-нейронами LC имеет важное значение для долгосрочной памяти, т. е. для хранения в гиппокампе информации, поступающей из префронтальной коры, в частности из энторинальной коры. Это связано с тем, что НА активирует бета-АР (разновидность рецепторов пока не уточнена) нейронов гиппокампа и тем самым повышает их способность к запоминанию и воспроизведению контекстной памяти, пространственной памяти или контекстной памяти страха. Активация бета-АР увеличивает возбудимость нейронов в зубчатой извилине и нейронов в областях CA1 и CA3 гиппокампа, облегчает обучение, способствует формированию в гиппокампе долгосрочной депрессии и долгосрочного потенцирования, которые, как известно, считаются механизмом обучения и памяти. Тип пластичности (депрессия или потенциация) определяется степенью активации бета-АР.

Роль альфа$_1$-АР в гиппокампе противоположна роли бета-АР, т. е. при активации альфа$_1$-АР снижается синаптическая пластичность нейронов гиппокампа, уменьшается способность к формированию долгосрочной памяти, снижается интенсивность воспоминания (вызова). Это положение доказывается тем, что у животных локальное введение блокатора альфа$_1$-АР празозина в зубчатую извилину гиппокампа увеличивает скорость обучения активному избеганию, в то время как введение агониста альфа$_1$-АР фенилэфрина снижает ее. Частично такой эффект объясняется тем, что активация альфа$_1$-АР увеличивает генерирование ПД в тормозящей области CA1, что приводит к ингибированию пирамидальных клеток гиппокампа.

В целом полагают, что активация альфа$_1$-АР в нейронах гиппокампа вредна для зависимых от гиппокампа мнемических процессов. В то же время показано, что при болезни Альцгеймера, при которой имеет место дегенерация НА-нейронов LC, активация бета-АР способствует консолидации памяти и воспоминанию, повышает интенсивность НА-стимуляции гиппокампа, а тем самым восстанавливает некоторые когнитивные функции. Показано, что активация бета-АР улучшает долгосрочную память как у пожилых здоровых людей, т. е. не имеющих признаков нейродегенеративных заболеваний, так и у людей с дефицитом памяти. В эксперименте отмечено, что односторонние повреждения LC приводят к незначительному, а двусторонние LC-повреждения — к сильному нарушению функций памяти, в том числе пространственной памяти. Показано, что участие НА-нейронов LC в формировании долгосрочной памяти усиливается под влиянием нейронов новизны, а также под влиянием стимулов, связанных с вознаграждением или отвращением (аверсивные стимулы). Эти же стимулы активируют нейроны вентральной области покрышки (ВОП), что вовлекает дофаминергические нейроны в формирование долгосрочной памяти.

В гиппокампе также формируется долгосрочная социальная память, которая связана с активацией бета-АР (НА-воздействие) и дофаминовых рецепторов (ДА-воздействие). Миндалина модулирует участие норадренергического (бета-АР) и дофаминергического (Д1-рецепторы) механизмов в реализации долгосрочной памяти, а также она модулирует процесс взаимодействия префронтальной коры с гиппокампом, который контролируется НА-нейронами и ДА-нейронами.

Полагают (Hansen N., 2017), что время активации НА-нейронов LC имеет решающее значение для сохранения следа памяти. Количество высвобождаемого НА в каждый момент LC-активации определяет объект и объем запоминаемого. Так, на крысах показано, что качество запоминания зависит от концентрации НА — низкие его концентрации вызывают LTD, т. е. депрессию, забывание, а высокие концентрации НА вызывают LTP, т. е. потенциацию (запоминание).

Кроме того, НА-нейроны LC способны индуцировать эпигенетические модификации (например, за счет метилирования ДНК, ацетилирования и/или фосфорилирования гистонов). Так, у мышей в условиях in vitro показано, что НА изменяет процесс транскрипции, лежащей в основе синаптической долгосрочной пластичности области CA1. Этот феномен, названный метапластичностью, отражает нейрофизиологическое явление, которое служит для обеспечения надежных воспоминаний, а также для обеспечения выбора и фильтрации информации (Hansen N., 2017). Показано, что процесс извлечения памяти также запускается при активации НА-нейронов LC (Hansen N., 2017). При этом НА активирует бета-АР, т. к. эффективность воспоминания уменьшается блокаторами бета-АР. Полагают, что консолидация, или реконсолидация памяти, а также исчезновение памяти модулируется НА-нейронами LC.

Все это говорит о том, что НА-нейроны LC играют важную роль в реализации всех этапов памяти и ее хранения в гиппокампе (Borodovitsyna O. et al., 2017; Hansen N., 2017). Поэтому у людей при повреждении LC (например, при болезни Альцгеймера, при височной эпилепсии) или принимающих постоянно блокаторы бета-АР (например, при гипертонии и /или аритмиях различного генеза) возникают проблемы с памятью.

Показано, что у пациентов со сниженной когнитивной деятельностью число НА-нейронов LC снижено на 30 %. Чем выше процент погибших НА-нейронов LC, тем сильнее нарушены когнитивные процессы.

Во сне влияние НА-нейронов на фронтальную кору и гиппокамп практически отсутствует, поэтому информация стирается. В связи с этим образно говорят, что одна из основных функций сна — вытащить мусор из головы, т. е. стереть и «забыть» информацию, созданную в течение дня, которая загромождает синаптические сети (Poe G. 2017).

7. **Двигательные системы.** Полагают (Vitrac C., Benoit-Marand M., 2017), что НА-нейроны LC способствуют выбору двигательной программы, наиболее оптимальной в конкретной ситуации. Как известно, этот выбор происходит в двигательной коре (моторной коре, M1). Участие НА-нейронов в этом процессе обусловлено тем, что они являются ключевыми посредниками возбуждения, внимания и мотивации. Их характер возбуждения, т. е. генерации ПД позволяет прямое кодирование разных состояний, тем самым НА-нейроны LC инициируют или подавляют выбор действий, адаптированных к поведенческому контексту. Дисфункция НА-нейронов LC может приводить к нарушению пластичности и к нарушению двигательной функции в целом. Детальное рассмотрение механизмов, обеспечивающих участие НА-нейронов LC в выборе двигательных программ показывает, что LC, получая

информацию от префронтальной коры, от вегетативных центров и других источников, посылает свои сигналы к различным подкорковым и корковым зонам. Морфологические исследования показывают, что аксоны НА-нейронов LC достигают всех слоев двигательной коры, при этом интенсивность иннервации нижних слоев более выражена, чем верхних слоев. Такое гетерогенное распределение кортикальной иннервации НА-аксонами предполагает, что количество НА при активации LC может варьировать в зависимости от регионов. Иначе говоря, кортикальные области могут быть дифференциально модулированы.

Важно, что в LC есть НА-нейроны, которые предназначены только для двигательной коры (М1), и есть нейроны, аксоны которых направленны в префронтальную кору. Эти две популяции НА-нейронов LC отличаются и по физиологическим свойствам, например у НА-нейронов, идущих к М1, частота генерации ПД в ответ на глутамат ниже, чем у НА-нейронов, идущих к префронтальной коре. В моторной коре (М1) эффекты НА реализуются за счет активации всех видов АР, т. е. альфа$_1$-АР, альфа$_2$-АР, бета$_1$-АР, бета$_2$-АР и бета$_3$-АР. При этом альфа$_1$-АР, бета$_1$-АР и бета$_3$-АР являются постсинаптическими, в то время как альфа$_2$-АР и бета$_2$-АР являются и пресинаптическими, и постсинаптическими.

Эти рецепторы различаются между собой по сродству к НА: у альфа$_2$-АР самое высокое сродство к НА (десятки нМ), у альфа$_1$-АР — среднеее сродство (300 нМ), а у всех трех видов бета-АР сродство к НА очень низкое (мМ). Эти рецепторы экспрессируются во всех корковых слоях, хотя четкая картина их экспрессии в зависимости от подтипа рецепторов в моторной коре все еще не составлена, но наличие бета-АР выявляется во всех нейронах моторной коры и префронтальной коры. При этом показано, что НА, активируя альфа$_1$-АР, повышает ответы нейронов коры на стимулирующие воздействия. Активируя бета-АР, НА усиливает (облегчает) тормозное влияние ГАМК-воздействий на нейроны коры.

Вероятно, есть различие и в эффектах активации бета$_1$-АР и бета$_2$-АР. Так, в опытах на анестезированных крысах показано, что в слоях III—V области М1 ионофоретическое применение агонистов бета$_2$-АР либо уменьшало, либо увеличивало ответ пирамидных нейронов, в то время как агонисты бета$_1$-АР уменьшали его. В целом НА в моторной коре поддерживает возбудимость и улучшает ритмику генерации ПД в нейронах, что обеспечивает правильное выполнение движения. Показано, что ингибиторы обратного захвата НА способствуют реализации двигательных навыков (моторное умение). Это связано с тем, что высокое содержание НА повышает пластичность, в том числе способствует формированию долгосрочной потенциации (LTP). При низком уровне НА преимущественно реализуется долговременная депрессия (LTD). Все это указывает

на то, что НА ответственен за ассоциативные формы пластичности. На крысах показано, что при обучении моторным навыкам происходит усиление синаптической передачи в слое II/III М1, при этом активация бета-АР способствует этому, т. е. способствует формированию LTP, в то время как блокаторы бета-АР препятствуют выработке двигательного навыка.

Представленные данные указывают на важную роль бета-АР нейронов моторной коры в выработке двигательных навыков и в выборе двигательных программ.

8. **Нейропротекторная и противовоспалительная функция НА-нейронов голубого пятна (LC) и других областей ствола мозга.** Известно (Borodovitsyna O. et al., 2017), что НА-нейроны LC являются нейропротекторами в условиях окислительного стресса, а также они препятствуют развитию воспаления в мозге, т. к. НА повышает экспрессию фактора IkB-альфа, который ингибирует транскрипционный провоспалительный фактор NF-kB, не позволяя ему войти в ядро и вызвать экспрессию провоспалительных цитокинов. По этой причине тотальная дегенерация нейронов LC приводит к формированию болезни Альцгеймера, о чем более детально сказано ниже. Противовоспалительный эффект НА оказывает за счет активации бета-АР, т. к. в условиях in vitro (в опытах на животных) этот эффект усиливается агонистами бета-АР и блокаторами пресинаптических альфа$_2$-АР.

10.5. Роль НА-нейронов ствола мозга в формировании патологии мозга

Полагают (Borodovitsyna O. et al., 2017; Benarroch E., 2018), что НА-нейроны ствола мозга, в том числе голубого пятна (LC) причастны к развитию таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, СДВГ, шизофрения и другие состояния. Полагают (Satoh A., Iijima K., 2017), что борьба со старением — это, прежде всего, сохранение в целостности НА-нейронов LC, т. к. старение мозга начинается с их дегенерации.

Болезнь Альцгеймера. Известно (Borodovitsyna O. et al., 2017; Satoh A., Iijima K., 2017), что более 35 млн человек во всем мире живут с деменцией, и это число возрастает почти вдвое каждые 20 лет, при этом частота необнаруженной деменции составляет около 62 %. Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной формой деменции. Патогенез AD связан с образованием амилоидных бляшек и с накоплением тау-белка, что вызывает воспалительное повреждение головного мозга. Считается, что дегенерация НА-нейронов LC является основным фактором развития AD. Действительно, доклинические исследования моделей животных

с AD и клинические исследования посмертной ткани головного мозга человека показывают, что при AD уменьшен объем LC, а в оставшихся НА-нейронах LC снижена экспрессия тирозингидроксилазы.

Полагают, что в основе дегенерации НА-нейронов LC лежит снижение экспрессии рецептора соматостатина-2 (SSTR2), либо (эта гипотеза более популярна) накопление нейрофибриллярных клубков, состоящих из чрезмерно фосфорилированного тау-белка. Нормальный тау-белок является растворимым белком, который способствует сборке тубулина, стабилизирует микротрубочки и облегчает аксональный транспорт. Но при гиперфосфорилировании тау-белок превращается в нерастворимые нити, которые способствуют апоптозу нейронов. В целом, независимо от причин, порождающих дегенерацию LC, этот процесс играет ключевую роль в патогенезе AD, что негативно влияет на когнитивные функции мозга. Установлено, что НА-клетки LC, иннервирующие префронтальную кору, отличаются от LC-клеток, иннервирующих гиппокамп, — у них разная способность к накоплению тау-белка и разная реакция на его токсическое воздействие. Поэтому симптоматика AD зависит от того, какой вид НА-нейронов LC погибает. Потеря НА-нейронов, которые иннервируют нейроны префронтальной коры, нарушает когнитивные функции, вызывает слабоумие (деменцию), а потеря НА-нейронов, иннервирующих гиппокамп, нарушает память. Усугубляет эту ситуацию тот факт, что в условиях окислительного стресса нейроны гиппокампа или префронтальной коры могут погибать, но этому противодействует НА, выделяемый аксонами НА-нейронов LC, поэтому при дегенерации LC НА-нейроны не способны противостоять гибели нейронов в префронтальной коре или гиппокампе при гипоксии.

Таким образом, ранняя потеря НА-нейронов LC, которая возникает из-за дегенерации LC, может усугубить снижение познавательных способностей мозга. Это особенно важно в отношении гиппокампа, где имеется пул стволовых клеток, пригодных для нейрогенеза. Отсутствие нейрогенеза вызывает дополнительные проблемы. Еще одно обстоятельство имеет важное значение для формирования AD. Показано, что утрата НА-воздействий на нейроны префронтальной коры или гиппокампа не позволяет противодействовать воспалительному процессу, который НА способен тормозить за счет экспрессии фактора IkB-альфа. Поэтому транскрипционный фактор NF-kB беспрепятственно входит в ядро нейронов и инициирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов.

Дегенерация НА-нейронов LC приводит к существенному нарушению когнитивных процессов (мышления, памяти), в том числе за счет того, что НА-нейроны утрачивают способность повышать выживаемость нейронов и ингибировать воспалительный процесс. Не исключено, что повышение эффективности активации бета-АР,

в том числе за счет повышения уровня ЭСБАР или его аналогов (тирозин, триптофан, гистидин, милдронат, предуктал), может стать одним из перспективных путей борьбы с деменцией и в целом с AD, т. к. активация бета-АР способствует долгосрочной памяти и выживанию нейронов префронтальной коры и гиппокампа в условиях гипоксии и окислительного стресса и препятствует воспалению в структурах мозга.

Болезнь Паркинсона (PD). Как известно, PD — это вторая наиболее распространенная причина деменции (Borodovitsyna O. et al., 2017; Benarroch E., 2018; Zhu M., 2018). Она наблюдается у 0,2—0,3 % взрослого населения. Для нее, прежде всего, характерны двигательные симптомы, но при этом в 80 % случаев наблюдается деменция, т. е. слабоумие. Общепризнано, что основу этой болезни составляет дегенерация дофаминергических нейронов черной субстанции, но при этом также имеет место и дегенерация НА-нейронов LC, о чем говорят когнитивные нарушения и эмоциональные симптомы при этом заболевании. Дегенерация НА-нейронов LC при PD обусловлена накоплением в этих нейронах белка альфа-синуклеина, или телец Леви.

Альфа-синуклеин является белком пресинаптических терминалей. В норме он индуцирует полимеризацию очищенного тубулина в микротрубочки, помогает слиянию везикул с пресинаптической мембраной и способствует рециркуляции везикул. При наличии мутаций в гене альфа-синуклеина в нейронах происходит полимеризация этого белка и образование нитей, которые в итоге и приводят к дегенерации нейронов. Факт дегенерации нейронов подтверждают посмертные исследования мозга пациентов с PD. Повреждение LC диффузно, поэтому нарушается и процесс мышления (префронтальная кора) и долгосрочная память (гиппокамп). Утрата нейропротекторной функции НА-нейронов LC повышает вероятность гибели нейронов в префронтальной коре и в гиппокампе, а также, что особенно важно, гибели ДА-нейронов в черной субстанции. Иначе говоря, дегенерация нейронов LC является одной из основных причин дегенерации ДА-нейронов черной субстанции, т. к. НА-нейроны LC оказывают нейропротекторное действие и стимулируют продукцию нейротрофических факторов.

Важно отметить, что лечение дофаминергическими агонистами не улучшает существенно когнитивные процессы (внимание, память, мышление, обучение), а требует использования адренергических средств. В частности, для улучшения памяти необходимы агонисты бета-АР, для повышения гибкости мышления — агонисты альфа$_2$-АР.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ, или ADHD). Полагают (Borodovitsyna O. et al., 2017), что СДВГ является клинически гетерогенным и многофакторным расстройством.

Для него характерно плохое внимание, нарушение рабочей памяти и гиперактивность, т. е. импульсивность. Он встречается у 5,3 % детей и у 3,4 % взрослых.

Считается, что формирование СДВГ связано с отсутствием фосфоинозитид-3-киназы (PI3Kгамма), которая играет важную роль в синаптической пластичности глутаматных NMDA-синапсов. Эта киназа регулирует соотношение НА и ДА в префронтальной коре и в полосатом теле. Если это соотношение уменьшается (за счет снижения уровня НА), то это приводит к нарушению синаптической пластичности, что снижает поведенческую гибкость.

Итак, к патогенезу СДВГ причастен дисбаланс в ДА-ергической и НА-ергической системах. Поэтому НА-ергические и ДА-ергические средства пытаются применять для лечения СДВГ. Имеется и другая точка зрения, согласно которой в основе СДВГ лежит дисфункция транспортера НА (NET). Поэтому полагали, что препараты, ингибирующие обратный захват НА (например, метилфенидат, атомоксетин), должны улучшить обработку сенсорных сигналов и повысить внимание. Но у пациентов с СДВГ эти вещества не дали позитивного эффекта. Более того, агонисты альфа$_2$-АР (как отрицательных ауторецепторов) клонидин и гуанфацин улучшают поведенческие симптомы и показатели памяти, а блокаторы этих рецепторов, в частности, йохимбин ухудшают их, например, повышают гиперактивность. Это доказывает причастность дисфункции НА-нейронов к формированию СДВГ и, в частности, недостаточную эффективность альфа$_2$-АР.

Шизофрения (SCZ). Это психическое заболевание затрагивает примерно 0,5 % населения и, согласно критериям ВОЗ, входит в число десяти основных причин инвалидности (Borodovitsyna O. et al., 2017). Для этой болезни, как известно, характерны положительные симптомы (заблуждения, галлюцинация, неупорядоченные мысли, паранойя) и негативные симптомы (притупленный аффект, невнимательность, абулия, т. е. отсутствие воли).

Полагают, что в основе болезни лежит измененная ДА-ергическая и/или глутаматергическая сигнализация. Но появились данные о причастности НА-нейронов LC к проявлению основных симптомов шизофрении. В частности, высказано предположение, о том, что и положительные, и негативные симптомы могут быть результатом дисрегуляции НА-нейронов.

Действительно, при шизофрении повышено содержание НА в плазме крови и в ликворе, особенно у пациентов с положительными симптомами (паранойя). Кроме того, при шизофрении часто имеет место бессонница, что указывает на избыточное влияние НА-нейронов, способных повышать бодрствование. Оказалось, что препараты, снижающие содержание НА (например, агонисты альфа$_2$-АР как отрицательных ауторецепторов типа клонидина) или

уменьшающие эффективность активации АР (например, пропранолол как блокатор бета-АР) уменьшают проявление положительных симптомов, а препараты, которые способствуют увеличению концентрации НА, например, метилфенидат, кокаин (как ингибиторы обратного захвата НА), усиливают положительные симптомы. Мы не исключаем, что при шизофрении может быть повышено содержание ЭСБАР.

Локальная гиппокампальная эпилепсия. Показано, что агонисты бета-АР уменьшают этот вид эпилепсии (Hansen N., 2017). Это означает, что эпилепсия может быть следствием недостаточной активности НА-нейронов LC.

Депрессивные состояния. Сообщается (Seki K. et al., 2018), что развите депрессии при стрессе обусловлено избыточной активацией бета-АР нейронов под влиянием НА-нейронов LC. Иначе говоря, стресс-индуцированная депрессия рассматривается как следствие избыточной активации бета-АР. Таким образом, НА-нейроны ствола мозга, в том числе голубого пятна (LC) играют важную роль в деятельности мозга, а их дисфункция или полная дегенерация сопровождается драматическими событиями в жизни человека.

Детальное изучение вклада отдельных разновидностей АР в деятельность мозга, адекватное применение селективных агонистов и антагонистов АР, а также нового класса адренегических средств, в том числе сенсибилизаторов (положительных аллостерических модуляторов, ПАМ), бета-АР и альфа-АР позволяет полагать, что в лечении болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, шизофрении, СДВГ и других патологий мозга будет достигнут существенный прогресс.

10.6. Дофаминергическая система мозга

Дофамин (ДА), или допамин, относится к биогенным аминам (Северин Е. С. и соавт., 2008; Циркин В. И. и соавт., 2010). Наряду с норадреналином (НА) и адреналином (А) он входит в группу катехоламинов (КА) и играет, подобно НА, А и серотонину, важную роль в деятельности мозга как медиатор ДА-ергических нейронов ЦНС. Число этих нейронов, однако, невелико (по разным подсчетам от 7 до 400 тыс., хотя в мозге содержится почти 90 млрд нейронов). ДА также выполняет функцию гормона: он продуцируется (как А и НА) хромаффинными клетками мозгового вещества надпочечников — но на его долю приходится менее 20 % от суммарного количества секретируемых здесь КА. Кроме того, ДА секретируется клетками поджелудочной железы, что предохраняет ее и другие отделы ЖКТ от повреждения пищеварительными ферментами. ДА продуцируется интрамуральными нейронами сердца, что, воз-

можно, необходимо для стимуляции сокращений неиннервированного сердца в эмбриональном периоде. ДА продуцируется и эпителиальными клетками амниона обезьян.

Биосинтез и метаболизм дофамина. ДА как нейромедиатор и как гормон синтезируется из тирозина (Shih J. et al., 1999; Северин Е. С. и соавт., 2008). Исходно под влиянием тирозингидролазы образуется диоксифенилаланин, или L-дигидрооксифенилаланин (ДОФА), из которого с участием ДОФА-декарбоксилазы образуется ДА. Синтез ДА в нейронах мозга усиливают мелатонин (как гормон эпифиза), эстрогены, амфетамин и препарат мексидол. В НА-нейронах ДА превращается в НА с участием дофамингидроксилазы, или монооксигеназы, а в хромаффинных клетках надпочечников ДА вначале превращается в НА, который с участием фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (метилтрансферазы) и аденозилметионина как донора метильной группы превращается в А. Более подробно о биосинтезе катехоламинов сообщалось выше.

ДОФА как ключевой субстрат для образования ДА, НА и А обладает чрезвычайно важным свойством — в отличие от катехоламинов ДОФА хорошо проникает через ГЭБ из крови к нейронам мозга, что позволяет использовать ДОФА для синтеза НА и ДА. По этой причине L-ДОФА используют при лечении заболеваний, связанных с дефицитом дофамина, в том числе болезни Паркинсона.

В деградации ДА участвуют катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) и моноаминоксидаза (МАО-А и МАО-В). При участии КОМТ дофамин переходит в 3-метокситирамин, который превращается в гомованилиновую кислоту, а при участии МАО — из дофамина вначале образуется дигидрооксифенилуксусная кислота (ДОФАК), а затем гомованилиновая кислота (Cardoso F. et al., 1997; Shih J. et al., 1999; Северин Е. С. и соавт., 2008).

В организме человека имеется вомероназальный орган, предназначенный для регуляции синтеза и метаболизма дофамина (Вышковский Л. Г., 2004). Он находится в носовой полости и анатомически, и функционально связан со средним мозгом и базальными ганглиями. При возбуждении рецепторов этого органа, в частности пероксидом водорода (паркон, в виде спрея-аэрозоля), повышается синтез ДА, в связи с чем паркон рекомендован для лечения болезни Паркинсона.

Пресинаптическая мембрана аксонов ДА-нейронов имеет в своем составе транспортер дофамина DAT1 (Neuman R. et al., 2007; Bédard A. et al. 2009; Sharp S., et al., 2009). Мутации гена DAT1 приводят к формированию СДВГ, а у девушек и женщин — к патологии менструального цикла, к осложненному течению беременности и климактерического периода. Мутации этого гена могут происходить и у плода, если на протяжении всей беременности мать не пре-

кращает курить. Активность DAT1 подавляют кокаин, амфетамин и 17-бета-эстрадиол.

Выделение ДА из ДА-ергических нейронов повышают гистамин, нейропептид Y, фенциклидин и дизоцилпин (при активации сигма-рецепторов), морфин и другие агонисты опиоидных рецепторов, НА (за счет активации альфа$_1$-АР), глутамат и другие агонисты NMDA-рецепторов, амфетамин, кокаин, L-аргинин (его эффект, вероятно, опосредуется оксидом азота, т. е. NO), серотонин, флуоксетин и другие агонисты серотониновых 5-НТ$_1$- и 5-НТ$_2$-рецепторов, а также толкапон и другие ингибиторы КОМТ, фенамин, номифензин и мелатонин (Ault D., Werling L., 1999; Cadoni C., Di Chiara G., 1999; Galosi R. et al., 2000; Paladini C. et al., 2001; Dunn G. et al., 2019; Regan S. et al., 2019). Кроме того, выделение ДА повышают антагонисты А2-аденозиновых рецепторов, в том числе кофеин (Okada M. et al., 1996). Выделение ДА снижают лептин, блокаторы Са-каналов, а также аденозин и другие агонисты А1-аденозиновых рецепторов (Okada M. et al., 1996; Bergquist F. et al., 1998; Brunetti L. et al., 1999). Как видно из этого перечисления, психоактивные вещества способны повышать выделение ДА из ДА-ергических синапсов, что, учитывая причастность ДА к формированию положительных эмоций (удовольствие), объясняет один из механизмов действия ряда наркотиков и других психотических веществ.

Рецепторы дофамина, их агонисты и антагонисты, механизм передачи сигнала к внутриклеточным эффекторам. Рецепторы ДА локализованы, главным образом, в нейронах мозга, но они есть и за пределами ЦНС (Bibb J. et al., 1999; Федорова Н. В., 2001; Todd R., Lobos E., 2002; Вышковский Л. Г., 2004; Kara E. et al., 2009; Fan X. et al., 2010).

Выделяют 5 видов дофаминовых рецепторов: D_1-, D_2-, D_3-, D_4- и D_5, для каждого из которых существует свой отдельный ген. Эти рецепторы предложено объединять в два класса (группы): класс $Д_1$-рецепторов — это D_1- и D_5-рецепторы, которые расположены на постсинаптической мембране, и класс $Д_2$-рецепторов — D_2-, D_3- и D_4-рецепторы, которые могут располагаться и на пресинаптической мембране, регулируя тем самым выделение дофамина из синапса, т. е. выступая в роли ауторецепторов. Чувствительность D-рецепторов к ДА возрастает в ряду: D_2-, D_1-, D_4-, D_3-.

Все дофаминовые рецепторы являются метаботропными и относятся к суперсемейству рецепторов, ассоциированных с G-белком. Число аминокислотных остатков в D_1-, D_2-, D_3-, D_4- и D_5-рецепторов составляет соответственно 466, 433 (или 414), 400, 387 и 477; они все гомологичны и имеют 7 трансмембранных доменов.

При активации D_1- и D_5-рецепторов, ассоциированных с Gs-белком, активность аденилатциклазы возрастает и повышается содержание цАМФ, что активирует протеинкиназу А (ПКА). Она по-

вышает проницаемость Са-каналов и снижает проницаемость К-каналов, а также активирует МАР-киназы, в результате чего происходит активация транскрипционных факторов (например, дельта-fosB), которые вызывают изменение синаптической пластичности. При активации рецепторов класса D_2 (D_2-, D_3- и D_4-рецепторы), ассоциированных с Gi-белком, происходит снижение активности аденилатциклазы, снижение содержания цАМФ и уменьшение активности ПКА, что отражается на текущих свойствах нейронов и других клеток.

В терминации ДА-ергической передачи участвуют киназы D-рецепторов и бета-аррестины. Киназы, фосфорилируя рецепторы, вызывают десенситизацию, т. е. снижение эффективности их активации, а бета-аррестин, присоединяясь к рецепторам, вызывает их интернализацию, что также снижает эффективность активации.

Рецепторы D_1 являются самыми экспрессированными из всех D-рецепторов. Особенно их много в лобных долях, полосатом теле, черной субстанции, в прилежащем ядре, обонятельном бугорке и миндалевидном теле; в меньшей степени они экспрессированы в гиппокампе, мозжечке, таламической и гипоталамической областях.

Рецепторы D_2 экспрессированы в тех же регионах мозга. Но только 5—15 % проекционных нейронов стриатума экспрессируют оба рецептора одновременно.

Рецепторы D_3 экспрессированы в прилежащем ядре, обонятельном бугорке и островках Калеха, т. е. в стриатуме; в более низких концентрациях они экспрессированы в компактной части черной субстанции, вентральной области покрышки и мозжечке.

Рецепторы D_4 экспрессированы в небольшом количестве в коре больших полушарий, гиппокампе, полосатом и миндалевидном телах.

Рецепторы D_5 тоже экспрессированы в небольшом количестве в префронтальной коре, поясной коре, энторинальной коре, черной субстанции, зубчатой извилине, гиппокампе и гипоталамусе.

Рецепторы также есть в сетчатке (D_1, D_2 и D_4), в гипофизе (D_2) и в симпатических ганглиях (D_2).

Таким образом, наиболее распространенными рецепторами в ЦНС являются D_1- и D_2-рецепторы. Они также экспрессированы за пределами нервной системы — в эпителиоцитах почки, в миоцитах сосудов и пищеварительного тракта и кардиомиоцитах.

Активация D_1-рецепторов вызывает вазодилатацию почечных, брыжеечных, коронарных и мозговых сосудов. Активация D_2-рецепторов как отрицательных ауторецепторов снижает выделение НА из симпатических окончаний, а также блокирует передачу в симпатических ганглиях. Кроме того, активация D_2-рецепторов снижает выделение пролактина и других гормонов гипофиза и индуцирует рвоту.

В последнее время большое внимание уделяется D_4-рецепторам, т. к. функция этих рецепторов связана с поведенческими реакциями исследовательского характера и с обеспечением процессов внимания, а мутации гена D_4-рецептора приводят к формированию СДВГ и к формированию преэклампсии у беременных женщин (Neuman R. et al., 2007; Kim B. et al., 2009; Krämer U. et al., 2009; Sharp S. et al., 2009).

Агонисты и антагонисты дофаминовых рецепторов. Считается (Bakowska J., Morrell J., 1995; Akiyama K., Sutoo D., 1999; Fan X. et al., 2010), что ДА является неселективным агонистом всех D-рецепторов. Подобный эффект оказывают фенотиазины и тиоксантены. Селективным агонистом D_1-рецепторов (а также D_5-) является препарат SKF 38393, апоморфин и фенолдопам, а селективными антагонистами — препараты SCH 39166 и SCH 23390. Селективными агонистами D_2-рецепторов (а также D_3- и D_4-) являются бромокриптин, апоморфин, квинпирол, перголид, лерготрил. В частности, бромокриптин применяется для подавления лактации и при лечении акромегалии, перголид используется при лечении болезни Паркинсона. Антагонистами D_2-рецепторов являются сульпирид, этиклоприд, галоперидол, домперидон, спиперон, препарат L-741626. Они называются антипсихотиками, или нейролептиками и противорвотными.

Одной из удивительных особенностей ДА является его способность в высоких и очень высоких концентрациях помимо D-рецепторов активировать альфа-АР и бета-АР. По этой причине ДА успешно применяется при шоке различного генеза, при артериальной гипотонии, при острой сердечно-сосудистой и почечной недостаточности (Вышковский Л. Г., 2004).

Дофаминергические нейроны ЦНС. Сообщают (Монаков М. Ю., Доведова Е. Л., 1999; Раевский К. С. и соавт., 2000; Ершов П. В. и соавт., 2001; Balla A. et al., 2001; Paladini C. et al., 2001; Blythe S. et al., 2009; Romanos M. et al., 2010), что эти нейроны локализованы в 7 основных участках головного мозга (рис. 10.5):

1) в гипоталамусе, в частности в аркуатном, супраоптическом, вентромедиальном и паравентрикулярном ядрах; отростки этих нейронов в составе тубероинфундибулярного пути достигают срединного возвышения гипоталамуса, где ДА попадает в портальную систему гипофиза и тем самым регулирует (уменьшает) продукцию гормонов аденогипофиза — пролактина, гормона роста, адренокортикотропного гормона и гормонов средней части гипофиза — предшественников меланоцитстимулирующего гормона и адренокортикотропного гормона;

2) в черной субстанции среднего мозга (их называют нейронами А9); их аксоны в составе нигростриарного пути доходят до ДА-

ергических нейронов стриатума, т. е. хвостатого ядра и чечевицеобразного ядра, а также до преганглионарных симпатических нейронов спинного мозга;

3) в стриатуме; аксоны этих нейронов доходят до таламуса, от которого возбуждение передается к пирамидным нейронам двигательной коры и к нейронам передней ассоциативной области коры;

4) в вентральной области покрышки (ВОП, или ventral tegmental area, VTA), где их называют нейронами А10; их аксоны в составе мезолимбического пути достигают ДА-чувствительных нейронов прилежащего ядра (n. accumbens) перегородки, которое является частью стриатума и септальных ядер;

5) в прилежащем ядре перегородки; их аксоны в составе мезокортикального пути достигают ДА-чувствительных нейронов префронтальной коры;

6) в префронтальной коре головного мозга;

7) в спинном мозге; их аксоны достигают симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга.



Рис. 10.5. **Основные дофаминергические ядра, образующие дофаминергические пути: дугообразное ядро, дающее свои аксоны в срединное возвышение гипоталамуса и к гипофизу — тубероинфундибулярный путь; дофаминовые нейроны черной субстанции, дающие свои аксоны в стриатум (хвостатое и чечевицеобразное ядра стриатума) — нигростриатный (нигростриарный, нигростриальный) путь; нейроны, находящиеся в вентральной области покрышки, дающие свои проекции к структурам лимбической системы — мезолимбический путь и к префронтальной коре — мезокортикальный путь**

В целом говорят о 4 основных дофаминергических путях (трактах, системах). Среди них — тубероинфундибулярный, нигростриарный, мезолимбический и мезокортикальный.

Тубероинфундибулярный путь образуют ДА-нейроны аркуатного ядра медиобазального гипоталамуса, аксоны которых достигают срединного возвышения. Выделяемый ими ДА уменьшает секрецию пролактина и других гормонов аденогипофиза.

Нигростриарный путь соединяет черную субстанцию и вентральную область покрышки (ВОП) среднего мозга со стриатумом. Этот путь, будучи самым мощным в ДА-ергической системе (его аксоны выделяет почти 80 % мозгового ДА) участвует в инициации двигательной активности. При этом ДА играет роль стимулирующего нейромедиатора. Он повышает двигательную активность, уменьшает двигательную заторможенность и скованность, снижает гипертонус мышц; физиологическими антагонистами дофамина в экстрапирамидной системе являются ацетилхолин и ГАМК. Потеря нейронов черной субстанции приводит к формированию болезни Паркинсона, а блокада D_2-рецепторов, например при лечении шизофрении антипсихотиками, вызывает паркинсонизм, т. е. симптоматику, характерную для болезни Паркинсона.

Мезолимбический путь связывает вентральную область покрышки (ВОП) среднего мозга и черную субстанцию с различными структурами лимбической системы. Он играет существенную роль в механизмах памяти, эмоций (как продуцент удовольствия), обучения и нейроэндокринной регуляции.

Мезокортикальный путь связывает вентральную область покрышки (ВОП) среднего мозга с лобной долей коры больших полушарий, преимущественно с префронтальной корой. Он важен для реализации когнитивных функций, а также для формирования мотиваций и эмоциональных реакций. Этот путь участвует в формировании адекватного поведения, индивидуальных поведенческих программ и планов действий. Снижение уровня ДА в мезокортикальном пути связано с появлением негативных симптомов шизофрении, а также с когнитивными нарушениями (дефициты внимания, рабочей памяти, исполнительных функций).

Итак, часть ДА-нейронов является тормозными, часть — возбуждающими, а часть — нейромодулирующими (усиливают ответы нейронов на глутамат при активации AMPA- или NMDA-рецепторов и уменьшают ответы нейронов при активации бета-АР). Это говорит о том, что ДА может выполнять функции соответственно позитивного (ПАМ) или негативного (НАМ) аллостерического модулятора.

10.7. Основные функции дофаминергических нейронов мозга

1. Дофаминергические нейроны (ДА-нейроны) гипоталамуса как компоненты тубероинфундибулярного пути, активируя D2-рецепторы, снижают секрецию в гипоталамусе пролактолиберина,

соматолиберина, кортиколиберина и тиролиберина и тем самым тормозят продукцию пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона, проопиомеланокортина, адренокортикотропного гормона, меланоцитстимулирующего гормона, а также продукцию надпочечниками КА и продукцию йодсодержащих гормонов щитовидной железы, не влияя при этом на секрецию гонадолиберина и гонадотропных гормонов (Дзержинский Н. Э. и соавт., 1999; Lincoln G., Clarke I., 2002; Вышковский Л. Г., 2004; Scranton R., Cincotta A., 2010).

Клинические наблюдения показывают, что бромокриптин и другие агонисты D_2-рецепторов ингибируют секрецию пролактина, подавляют физиологическую лактацию, нормализуют менструальную функцию, а у больных с акромегалией тормозят секрецию гормона роста (Вышковский Л. Г., 2004). Установлено (Scranton R., Cincotta A., 2010), что бромокрептин имеет хороший клинический эффект у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, и это, вероятно, обусловлено усилением активности ДА-ергических нейронов гипоталамуса.

2. ДА-нейроны являются компонентами системы восходящего возбуждения (arousal) мозга, т. к. они активируются под влиянием сенсорной афферентации и передают возбуждение через таламус в кору (Ковальзон М. В., 2012; Dauvilliers Y. et al., 2015; Oishi Y., Lazarus M., 2017; Radwan B. et al., 2018; Ferré S. et al., 2019; Jones B., 2019; Grippo R., Güler A., 2019).

ДА-нейроны, активность которых регулируется мелатонином, участвуют в регуляции цикла «бодрствование — сон», поддерживая бодрствование (Radwan B. et al., 2018; Jones B., 2019), а совместно с аденозином участвуют в формировании медленного сна (Oishi Y., Lazarus M., 2017; Radwan B. et al., 2018). Избыточная активность КОМТ, вызванная мутацией его гена, снижает содержание ДА, что приводит к дневной сонливости; поэтому ингибиторы КОМТ, а также модафинил (как ингибитор транспортера НА и ДА) эффективны при дневной сонливости (Dauvilliers Y. et al., 2015).

3. ДА-нейроны стриатума, префронтальной коры и гипоталамуса способствуют адекватному ответу организма на стресс, вызванный холодом, гипоксией или шумом (Tyrrell H., Maher T., 1998).

4. ДА-нейроны черной субстанции и базальных ганглиев как компоненты нигростриатного (нигростриального) пути имеют прямое отношение к функционированию двигательных систем мозга, в том числе экстрапирамидной системы (Okada M. et al., 1996; Раевский К. С. и соавт., 2000; Федорова Н. В., 2001; Balla A., et al., 2001; Bédard A. et al., 2009; Romanos M. et al., 2010). Совместно с ДА-чувствительными нейронами коры они участвуют в формировании замысла локомоций и манипуляций. ДА-ергические нейроны наряду с серотонин- и ГАМК-ергическими нейронами ответственны

за центральное утомление, возникающее при длительной физической нагрузке, а дегенерация этих нейронов индуцирует болезнь Паркинсона.

5. ДА-нейроны играют важную роль в формировании воли (Giordano G. et al., 2018), т. к. при безволии, характерном для шизофрении, снижена активность ДА-нейронов вентральной области покрышки (ВОП). Однако избыточная активность этой системы также может нарушать механизмы воли, что характерно для синдрома Туретта, при котором имеют место различного рода тики, снимаемые антагонистами D-рецепторов (Hallett M., 2015). Другим доказательством негативного влияния избыточной активности ДА-нейронов является формирование синдрома дизрегуляции ДА при лечении болезни Паркинсона леводопой (Hinkle J. et al., 2018).

6. ДА-нейроны мезокортикального и мезолимбического путей играют важную роль в реализации **когнитивных процессов.** В частности, ДА-нейроны системы «вознаграждения» играют важную роль в реализации внимания т. к. с их участием поощряется поведение, направленное на формирование произвольного внимания, его концентрацию и переключение (Сергутина А. В., Герштейн Л. М., 2004; Bédard A. et al., 2009; Heal D. et al., 2009; Kim B. et al., 2009; Fan X. et al., 2010; Luman M. et al., 2010; Romanos M. et al., 2010).

ДА-нейроны играют исключительно важную роль в реализации процессов памяти (Bédard A. et al., 2009; Heal D. et al., 2009; Ilott N. et al., 2009; Fan X. et al., 2010; Luman M. et al., 2010; Romanos M. et al., 2010; Ивлиева Н. Ю., Ивлиев Д. А., 2014; Kafkas A., Montaldi D., 2018; Duszkiewicz A. et al., 2019). Это связано с тем, что ДА-нейроны А10 вентральной области покрышки (ВОП) и ДА-чувствительные нейроны прилежащего ядра формируют состояние бодрствования и внимания к поступающей информации, а также формируют мотивацию к запоминанию информации. В частности, при оценке поступающей в мозг информации, активация ДА-нейронов среднего мозга, стриатума и гиппокампа способствует ее долгосрочной консолидации и получению награды за эту деятельность.

Важно отметить, что ДА в гиппокампе и других структурах, реализующих мнемические процессы, выделяется не только ДА-нейронами, но и нейронами голубого пятна, которые вместо НА выделяют в синаптическую щель ДА. При этом нередко в структурах, ответственных за мнемические процессы, ДА оказывает свои эффекты совместно с НА-нейронами голубого пятна и вместе они способствуют формированию социальной памяти. Совместное выделение ДА и НА получило название корелиз (англ. corelease), т. е. совыделение. При этом ДА, в том числе при совместном действии с НА, влияет на мнемические процессы за счет активации D1/D5-рецепторов, в результате чего возрастает экспрессия генов белков, необходимых для синаптогенеза.

Показано, что ДА-нейроны вентральной области покрышки (ВОП, или ventral tegmental area, VTA) активируются в ответ на новизну информации, т. е. они оценивают ее наличие (Hansen N., 2017). Оценка новизны информации совершается в переднем гиппокампе с участием ДА-нейронов. Сообщение о наличии новизны поступает к ДА-ергическим нейронами стриатума. Если информация не является абсолютно новой, т. е. она содержит элементы, знакомые мозгу, она возвращается в гиппокамп. Если же информация абсолютно новая, то потребность в возврате информации в гиппокамп отпадает. В целом полагают, что контекстная новизна активирует ДА- и НА-нейроны гиппокампа, в то время как абсолютная новизна активирует холинергические нейроны гиппокампа.

Сообщают, что ДА-нейроны среднего мозга способствуют выработке оперантных рефлексов, в том числе за счет активации ДА-чувствительных нейронов прилежащего ядра, т. е. за счет формирования награждения (Ивлиева Н. Ю., Ивлиев Д. А., 2014).

Полагают (Гринкевич Л. Н., 2012), что ДА-нейроны могут оказывать эпигенетическое влияние на мнемические процессы. Так, показано, что ДА-зависимое обучение у грызунов сопровождается ростом фосфорилирования гистона Н3. Это происходит за счет того, что под влиянием ДА в ядре накапливается белок DARPP-32 (32-kD dopamine and cAMP regulated phosphoprotein), т. е. 32 килодальтонфосфопротеин, регулируемый дофамином и цАМФ. Он способен ингибировать протеинфосфатазу-1 (PP1) и тем самым повышать фосфорилирование гистона Н3.

ДА-нейроны играют важную роль в процессах мышления (Borodovitsyna O. et al., 2017; Hellings J. et al., 2017; Howes O. et al., 2017; Morris G. et al., 2017; Pavăl D., 2017; Eissa N. et al., 2018; Robinson J., Gradinaru V., 2018; Palumbo M., McDougle C., 2018; Wang B. et al., 2018; Greene R. et al., 2019; Корес А. et al., 2019; Kaar S. et al., 2019), т. к. для реализации этого процесса, необходимого в процессе обучения, ДА-нейроны обеспечивают формирование мотиваций и их подкрепление, определяют уровень настойчивости в достижении цели, устремленность, обеспечивают формирование удовольствия («награда за процессы мышления»). Показано, что аденозин, активируя аденозиновые А2А-рецепторы, снижает эффективность активации ДА-рецепторов и тем самым уменьшает награду за мыслительные процессы. Вот почему кофеин, блокируя аденозиновые рецепторы А2А, повышает умственную работоспособность и формирует положительные эмоции. Дисфункция ДА-ергической системы, в частности избыточная ее активность, имеет место при шизофрении, при аутизме и при синдроме хрупкой Х-хромосомы, при которых процессы мышления существенно нарушены.

7. ДА-нейроны как компоненты мезолимбического пути играют важную роль в формировании эмоций, в том числе в формировании удовольствия (Шабанов П. Д., 2003; Сергутина А. В., Герштейн Л. М., 2004; Шабалина В. В., 2004; Gu S. et al., 2018; Clewett D., Murty V., 2019). Низкий уровень выделения ДА из ДА-нейронов вентральной области покрышки (ВОП, или ventral tegmental area, VTA) заставляет совершать действия, направленные на повышение его выделения из нейронов, т. е. заставляет искать удовольствие, а высокий уровень выделения ДА указывает на прекращение поиска удовольствий.

Как известно, центры регуляции эмоций сосредоточены преимущественно в лимбической системе, в том числе в таких ее структурах, как гиппокамп, гипоталамус, миндалевидный комплекс, прилежащее ядро (n. accumbens) и поясная извилина. Нейрональные связи между этими центрами (подкрепляющие системы) имеют ДА-, НА-, глутамат-, опиоид- и ГАМК-ергическую природу. При этом основой подкрепления считается мезокортиколимбическая система мозга. К ней относят такие структуры, как вентральная область покрышки (ВОП, или ventral tegmental area, VTA), миндалевидный комплекс, медиальный передний мозговой пучок, прилежащее ядро (n. accumbens) и медиальная префронтальная кора. При этом механизмы положительного подкрепления реализуются через активацию системы вознаграждения (reward system). Центральным звеном этой системы являются ДА-нейроны А10 вентральной области покрышки (ВОП, или ventral tegmental area, VTA), и проекции этих нейронов в прилежащее ядро (n. accumbens), а также в префронтальную кору и в ряд других структур лимбической системы.

Процесс вознаграждения заключается в том, что на нейроны прилежащего ядра через D_1- и D_2-рецепторы воздействует дофамин как медиатор аксонов ДА-нейронов вентральной области покрышки (ВОП). Вероятно, на эти же нейроны подается возбуждение от НА-нейронов голубого пятна и серотонинергических нейронов ядер шва продолговатого мозга. Центральная роль в системе вознаграждения принадлежит опиоидам и их рецепторам (мю-, дельта- и каппа-), которые расположены на тормозных ГАМК-интернейронах вентральной области покрышки (ВОП, или ventral tegmental area, VTA), контролирующих состояние ДА-ергических нейронов А10 этой области. Опиоиды, активируя мю- и дельта-опиоидные рецепторы, тормозят ГАМК-интернейроны и тем самым снимают их тормозное влияние на ДА-нейроны А10 вентральной области покрышки (ВОП). Это усиливает выделение дофамина и возбуждает ДА-чувствительные нейроны прилежащего ядра, которые в свою очередь возбуждают ДА-чувствительные нейроны префронтальной коры. Так возникает ощущение награды, или положительные эмоции (наслаждение, удовлетворение, эйфория).

Если опиоиды активируют каппа-опиоидные рецепторы ГАМК-нейронов, то это усиливает тормозное влияние ГАМК-нейронов

на ДА-нейроны группы А10 вентральной области покрышки (ВОП), что снижает их активность и уменьшает выделение ДА в прилежащем ядре. Это сопровождается формированием чувства тревоги и дисфории.

Считается, что ДА-ергический путь является единой точкой приложения для веществ, влияющих на мотивации (аддиктивные, или наркогенные, агенты), а выделение ДА из аксонов ДА-ергических нейронов ВОП (VTA) и воздействие ДА на ДА-чувствительные нейроны прилежащего ядра и орбитофронтальной коры — это основа эйфории (наслаждения), возникающей при выполнении правильных действий или при воздействии психоактивных веществ. В последние годы уточнено, что механизмы активации систем вознаграждения для различных веществ зависят от их природы. Так, амфетамин повышает реакцию нейронов прилежащего ядра на ДА, а кокаин повышает реакцию на ДА со стороны нейронов префронтальной коры. Для опиатов/опиоидов такими «критическими» структурами являются вентральная область покрышки (ВОП или VTA), прилежащее ядро, гиппокамп и гипоталамус. Избыточная активация D_1-рецепторов может приводить к агрессии (Shih J. et al., 1999).

8. ДА-нейроны базальных ганглиев (бледного шара, хвостатого ядра) и ДА-чувствительные нейроны прилежащего ядра участвуют у человека и в формировании ощущения боли, т. е. проявляют ноцицептивный эффект, повышая выделение ДА в ответ на болевую импульсацию, как это было показано при позитронно-эмиссионной томографии мозговых структур (Scott D. et al., 2008).

9. ДА-нейроны имеют прямое отношение к формированию репродуктивного поведения (Wallace D. et al., 2008; Hedges V. et al., 2009; Liu Y. et al., 2010). Так, в опытах, проведенных на прерийных полевках (*Microtus ochrogaster*), для которых характерен феномен моногамной семьи и супружеской верности, установлено, что в основе привязанности самца и самки лежит активация D_2-рецепторов нейронов прилежащего ядра, т. к. блокирование этих рецепторов приводит к тому, что после спаривания у полевок не возникает взаимной привязанности, и супружеская пара не формируется. А в основе агрессивности к другим особям (чужакам) лежит активация D_1-рецепторов, что определяет прочность семейных отношений.

Формирование прочной пары у полевок происходит в два этапа. На первом этапе (после первого спаривания) быстро развивается нежная привязанность, опосредуемая D_2-рецепторами, а затем в течение первых двух недель совместной жизни (второй этап) у самца происходят серьезные изменения в прилежащем ядре: там становится гораздо больше D_1-рецепторов, что повышает агрессию к чужакам и усиливает привязанность к избранной самке. Оба процесса закрепляются за счет экспрессии транскрипционных факторов, в том

числе дельта-FosB, которые изменяют реакцию нейронов прилежащего ядра на воздействие дофамина, т. е. взывают пластичность нейронов мезолимбической системы — основного механизма функционирования системы «вознаграждения».

Патология, связанная с дисфункцией ДА-нейронов. Нарушение деятельности ДА-ергической системы ведет к формированию болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма, а также к формированию шизофрении. Кроме того, дисфункция этой системы отражается на симптоматике таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, СДВГ, аутизм, синдром хрупкой Х-хромосомы, синдром Дауна, депрессия, наркомания и др.

Болезнь Паркинсона и паркинсонизм. Болезнь Паркинсона — одна из самых распространенных болезней. Она наблюдается у 0,2—0,3 % взрослого населения, однако в возрастной группе до 65 лет она наблюдается у 1 % людей, от 65 до 75 лет — у 2 %, а после 75 лет — у 3—4 % (Федорова Н. В., 2001). Болезнь проявляется гипертонусом мышц, или ригидностью (симптом «зубчатого колеса»), акинезией, тремором, постуральной неустойчивостью и другими симптомами, указывающими на нарушение процессов управления скелетной мускулатурой. Все эти симптомы связаны с прогрессирующей дегенерацией ДА-нейронов черной субстанции (А9) и стриатума, снижением в них активности тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы, в результате чего уменьшается эффективность тормозных ДА-ергических воздействий (из-за дефицита ДА) и одновременно возрастает активность холинергических и глутаматергических воздействий на таламус и двигательную кору (Fink-Jensen A. et al., 1998; Федорова Н. В., 2001; Вышковский Л. Г., 2004).

Первые симптомы болезни появляются после гибели 70 % нигростриарных ДА-нейронов, т. е. А9 (в этом случае уровень дофамина снижается на 80 % от исходного уровня). При лечении эффективно применение проходящего через ГЭБ предшественника синтеза дофамина L-ДОФА (леводопа), агонистов D_2-рецепторов (бромокриптина и других производных спорыньи), ингибиторов МАО-В (селегилина и разагилина), ингибиторов КОМТ (энтакапона, толкапона), пероксида водорода (паркона), который возбуждает рецепторы вомероназального органа и тем самым повышает синтез дофамина в ДА-ергических нейронах, холинолитических средств (тригексифенидила, биперидена и триперидена), а также блокаторов глутаматных NMDA-рецепторов (амантадина).

В ряде случаев при болезни Паркинсона эффективна стереотаксическая деструкция определенных групп ядер таламуса, бледного шара, субталамической области или хронической высокочастотной электростимуляции глубоких структур мозга с использованием

имплантированных электродов, при котором прерывается патологическое функционирование базальных ганглиев.

Шизофрения. Полагают, что ДА имеет отношение к формированию шизофрении (Gaskell E. et al., 2009; Maksymetz J. et al., 2017; Borodovitsyna O. et al., 2017; Howes O. et al., 2017; Amato D. et al., 2019; Kaar S. et al., 2019). Однако остается дискуссионным вопрос о том, что вызывает шизофрению — недостаток продукции ДА в нейронах височной доли коры мозга (это доказывает эффективность применения агонистов D_1- и D_5-рецепторов) или его избыток. Последнее доказывается данными об эффективности применения блокаторов D_2-рецепторов и данными о развитии шизофрении под влиянием возбудителя токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*). Он попадает от кошки в мозг человека и превращается в цисту (около 20 % людей является носителем цисты). Но при снижении иммунитета циста переходит в активную форму, которая повышает продукцию ДА (за счет повышения синтеза тирозингидроксилазы) в нейронах и глиальных клетках мозга, что и формирует шизофрению (McConkey G. et al., 2004; Gaskell E. et al., 2009).

Противоречивость данных о роли ДА в генезе шизофрении объясняется тем (Tam See-Ying, Roth R., 1997; Kaar S. et al., 2019), что при этом заболевании одновременно идут два процесса:

1) снижение содержания дофамина в мезокортикальном дофаминергическом пути, т. е. в нейронах префронтальной коры; это порождает негативную симптоматику и когнитивные нарушения при шизофрении;

2) повышение содержания ДА в мезолимбическом пути, т. е. в нейронах передней поясной извилины и в дорсальных областях стриатума, т. е. в системе поощрения; это приводит к формированию позитивной симптоматики (бред, галлюцинации).

Полагают, что в основе дофаминовой дисфункции может лежать нарушение работы переносчика ДА; это объясняет нечувствительность примерно 30 % пациентов к антипсихотическим веществам, которые являются, как правило, блокаторами D2-рецепторов (Amato D. et al., 2019).

Болезнь Альцгеймера. Полагают (Khoury R. et al., 2017; Nobili A. et al., 2017; D'Amelio M., Nisticò R., 2018; Kafkas A., Montaldi D., 2018; Duszkiewicz A. et al., 2019), что при болезни Альцгеймера происходит дегенерации ДА-нейронов, что способствует утрате памяти и других когнитивных процессов. Так, на мышиной модели болезни Альцгеймера (Tg2576) показано, что при сверхэкспрессии белка APPswe, который является предшественником амилоида, происходит дегенерация ДА-нейронов в вентральной области покрышки (ВОП, или VTA), что уменьшает приток дофамина в гиппокамп и прилежащее ядро и нарушает синаптическую пластичность в области CA1 гиппокампа. Это снижает эффективность мнемических процессов и уменьшает степень вознаграждения. Однако в литературе не обсуждается вопрос о применении ДА-ергических средств при этом заболевании.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Полагают, что в основе развития СДВГ у детей и взрослых лежит снижение продукции дофамина ДА-нейронами черной субстанции, стриатума, вентральной областью покрышки, префронтальной и височно-париетальной зоны коры вследствие нарушения обратного захвата ДА, а также по причине снижения экспрессии D_4-рецепторов (Nieto-Lamilla G. et al., 2016; Borodovitsyna O. et al., 2017; Giannopoulou I. et al., 2018; Pinares-Garcia P. et al., 2018, Bonvicini C. et al., 2018; Navarra R., Waterhouse B., 2019; Dunn G. et al., 2019; Regan S. et al., 2019). Это связывают с мутациями гена транспортера дофамина (DAT1) и гена D_4-рецепторов, возникающих, в частности, в период внутриутробного развития, если мать на протяжении всей беременности продолжала курить и/или употреблять алкоголь.

При лечении СДВГ перспективно применение психотических веществ, повышающих выделение ДА (и НА) из синаптических окончаний (например, амфетамина, метилфенидата), и веществ, блокирующих обратный захват ДА (например, dl-трео-метилфенидата), агонистов $Д_4$- и $Д_5$-рецепторов и тирозина как предшественника дофамина. Предложен также прием сульфата цинка, т. к. цинк необходим для синтеза мелатонина, который стимулирует образование дофамина.

Аутизм. Полагают, что ДА-ергическая система имеет отношение к формированию аутизма (Hellings J. et al., 2017; Morris G. et al., 2017; Pavăl D., 2017; Eissa N. et al., 2018; Wang B. et al., 2018; Greene R. et al., 2019; Корес А. et al., 2019). Вероятнее всего, в основе аутизма лежит гиперфункция мезокортиколимбического и нигростриального контуров, которые ведут соответственно к формированию социального дефицита и стереотипного поведения, т. е. основных симптомов аутизма. Показано, что при аутизме изменены продукция ДА, активность транспортера ДА (DATI), нарушена эффективность активации D_4-рецепторов (по причине мутации их гена или под влиянием метаболитов биоты кишечника, т. е. комменсальных метаболитов). Поэтому при аутизме оказались эффективны блокаторы дофаминовых рецепторов, т. е. антипсихотики, в том числе антипсихотики первого поколения (локсапин, амитриптилин) и нового поколения (рисперидон и арипипразол).

Синдром хрупкой Х-хромосомы (fragile X syndrome, FraX, или FXS) — это один из синдромов врожденного слабоумия, который формируется по причине мутации гена белка FMR1 (fragile mental retardation protein, или белка умственной отсталости), необходимого для позиционирования NMDA-, АМПА- и ГАМК-рецепторов в постсинаптической плотности (Castagnola S. et al., 2017; Telias M.,

2019). По мнению ряда авторов, при этом синдроме наблюдается избыточная активность ДА-ергической системы, что отражается на его симптомах, в частности в появлении гиперактивности и беспокойства, обусловленных повышением уровня ДА в полосатом теле (Sørensen E. et al., 2015; Zupan B. et al., 2016; Mukai Y., Murata M., 2016; Kaufmann W. et al., 2017; Robinson J., Gradinaru V., 2018). Поэтому рекомендуют при лечении FXS использовать антипсихотики, т. е. вещества, блокирующие дофаминовые рецепторы, например, рисперидон.

Синдром Дауна, или трисомия по хромосоме 21 (TS21) является одной из форм геномной патологии, при которой кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46, т. к. хромосомы 21 пары вместо двух копий имеют три копии, что приводит к формированию умственной отсталости (Иванец Н. Н. и соавт., 2006; Disteche C., 2013; Mazurek D., Wyka J., 2015; Feki A., Hibaoui Y., 2018; Rodrigues M. et al., 2019).

ДА-ергическая система не играет решающей роли в формировании клинической картины этого синдрома, но в ряде случаев ее активность повышена вследствие избыточного образования сероводорода (Palumbo M., Dougle C., 2018; London J. et al., 2019). Это отражается в появлении гиперактивности и социального дефицита, в связи с чем эффективны антипсихотики, т. е. блокаторы Д-рецепторов, например, гуанфацин, рисперидон или арипипразол.

Депрессии. Депрессивные состояния принято объяснять дефицитом продукции НА, серотонина и, особенно, ДА (Krishnan V., Nestler E., 2008; Kim K., 2012; 2013; Pehrson A., Sanchez C., 2013; Григорьян А. Г. и соавт., 2014). Для лечения депрессии предложены антидепрессанты, в том числе циклические антидепрессанты, подавляющие обратный захват медиатора (флуоксетин, имипрамин, амитриптилин) или ингибиторы моноаминоксидазы (транилципромин, изокарбоксазид, фенелзин). Перспективно применение агонистов D_2-рецепторов (бромокриптина) и тирозина как предшественника дофамина.

Наркомания. Известно (Alibhai I. et al., 2007; Nestler E., 2008; Argilli E. et al., 2008; Blum K. et al., 2009; Dietz D. et al., 2009; Goodarzi A. et al., 2009; Hedges V. et al. 2009; Russo S. et al. 2009., Grakalic I. et al., 2010), что ДА как основной медиатор системы «вознаграждения» способен индуцировать образование дельта-fosB, CREB, NFkB и других транскрипционных факторов. Эти факторы (главным образом, дельта-fosB) существенно (и почти необратимо!) видоизменяют свойства ДА-нейронов системы «вознаграждения», т. е. нейронов вентральной области покрышки (ВОП, или VTA), и ДА-чувствительных нейронов прилежащего ядра и медиальной префронтальной коры. В таком видоизмененном состоянии эти нейроны требуют постоянной стимуляции ДА, т. е. формируют поведение человека, направленное на поиск наркотиков, прием алкоголя или курение.

Таким образом, синаптическая пластичность, обеспечивающая в обычных условиях процессы памяти, мышления, формирование мотиваций, удовлетворение которых направлено на поддержание запасов пищи, безопасности, на процессы репродукции, при приеме психоактивных веществ формирует непреодолимое влечение к наркотику. Исходя из этих представлений, следует, что ключевым в лечении наркомании должно стать подавление экспрессии транскрипционных факторов типа дельта-fosB или индукция транскрипционных факторов, являющихся антагонистами дельта-fosB.

Дисфункция ДА-ергических нейронов гипоталамуса может приводить к развитию соматической патологии, в том числе к нарушению полового созревания, менструальной функции и лактации. Все это указывают на важную роль ДА-нейронов мозга. Впереди нас ожидают новые и важные открытия в этом направлении.

* * *

Сведения в отношении таких трансмиттерных систем, как холинергическая, глутаматергическая, серотонинергическая, ГАМК-ергическая, гистаминергическая, глицинергическая, пуринергическая, липидергическая, газоергическая и пептидергическая представлены в части 2 нашего учебника «Нейрофизиология: физиология ЦНС (Циркин В. И., Трухина С. И., Трухин А. Н.).

Наши книги можно приобрести:

Учебным заведениям и библиотекам:
в отделе по работе с вузами
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: vuz@urait.ru

Частным лицам:
список магазинов смотрите на сайте urait.ru
в разделе «Частным лицам»

Магазинам и корпоративным клиентам:
в отделе продаж
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: sales@urait.ru

Отзывы об издании присылайте в редакцию
e-mail: gred@urait.ru

Новые издания и дополнительные материалы доступны на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru, а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»

Учебное издание

Циркин Виктор Иванович,
Трухина Светлана Ивановна,
Трухин Андрей Николаевич

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ: ФИЗИОЛОГИЯ ЦНС
Часть 1

Учебник для вузов

Формат 70×100 1/16.
Гарнитура «Charter». Печать цифровая.
Усл. печ. л. 40,27.

ООО «Издательство Юрайт»
111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 4а.
Тел.: (495) 744-00-12. E-mail: izdat@urait.ru, www.urait.ru