

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СИСТЕМ НАГРАДЫ И НАКАЗАНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ АКТИВАЦИИ ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА

УДК 615.015.6+612.821

© **М. В. Шевелева, А. А. Лебедев, Р. О. Роик, П. Д. Шабанов**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

подкрепление; механизмы; прилежащее ядро; аддиктивное поведение.

Резюме

Обзор, посвященный нейробиологическим механизмам положительного и отрицательного подкрепления. Ключевую роль в этих процессах играет прилежащее ядро, входящее в систему расширенной миндалины. Рассматриваются афферентные и эфферентные связи прилежащего ядра, пусковые механизмы вовлечения прилежащего ядра в эмоциональные реакции, взаимоотношения прилежащего ядра с другими структурами расширенной миндалины, нейрхимическая организация прилежащего ядра и всей системы подкрепления. Особое внимание уделено участию прилежащего ядра в аддиктивном поведении.

НЕЙРОБИОЛОГИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ ПОДКРЕПЛЯЮЩИХ СИСТЕМ МОЗГА КАК ОСНОВА АДДИКТИВНОГО ВЛЕЧЕНИЯ

На сегодняшний день нет четкого понимания различий нейробиологических механизмов положительных и отрицательных подкрепляющих систем мозга, связанных с настроением. В ряде работ показано, что в формирование положительных подкрепляющих эффектов (удовольствия, награды) вовлекается мезокортиколимбическая система (Воеводин Е. Е., 2007; Любимов А. В., 2012; Шабанов П. Д., Лебедев А. А., 2007, 2011). Она включает прилежащее ядро (nucleus accumbens, NAc), вентральную область покрышки и префронтальную медиальную кору (Bozarth, Wise, 1981; Goeders, Smith, 1983; Wise, Rompre, 1989; Дробленков А. В., 2006; Шабанов П. Д. и др., 2002). При стимуляции миндалины, центрального серого вещества и голубого пятна чаще наблюдаются реакции избегания (Aghajanian, 1978; Phillips, LePaine, 1980; Bozarth, Wise, 1983; Вальдман А. В. и др., 1988; Звартау Э. Э., 1988; Вартанян Г. А., Петров Е. С., 1989). Однако представление о том, что одни участки мозга узко и строго опосредуют положительное подкрепление, а другие — отвращение, начинает уходить в прошлое. С развитием более тонких методов анализа становится ясным утверждение о том, что в одних и тех же структурах мозга

опосредуются и положительные, и отрицательные подкрепляющие эффекты. В частности, было показано, что нейрорадаптация, вызванная локальным введением наркогенов в NAc (активация фактора транскрипции CREB), способствует развитию депрессивноподобного и аверсивного состояния у грызунов (Carlezon et al., 2005). В другой работе показано, что изменение активности дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки, обеспечивающей афферентацию в NAc, также может кодировать как состояния удовольствия, так и отвращения (Liu et al., 2008).

Понимание фундаментальных принципов организации систем положительного и отрицательного подкрепления важно для лечения таких сложных нарушений, как пристрастие (Елисеева А. В., 2005; Мещеров Ш. К., 2001, 2006; Менделевич В. Л., 2006). Данный вопрос особенно актуален, поскольку в этой области используются накопленные знания за десятилетия исследований психофармакологии и биологической наркологии, что позволяет разрабатывать наиболее оптимальные схемы лечения зависимости от психоактивных средств. Современные медикаментозные средства, которые используются в наркологии (Машковский М. Д., 2008), должны удовлетворять определенным требованиям, в частности, они выходят за пределы простого снижения пристрастия. Для эффективной терапии препарат, как минимум, должен переноситься пациентом с наркотической или алкогольной зависимостью. Кроме того, в ряде случаев необходимо соблюдение режима приема. В частности, было показано, что применение антагониста опиоидных рецепторов налтрексона значительно снижает у животных потребление наркотика-опиата. В то же время наркозависимые часто отмечают эффекты отвращения при использовании налтрексона в качестве лечебного средства и прекращают лечение (Weiss et al., 2004; Менделевич В. Л., Зобин М. Л., 2012). Поэтому понимание основ нейробиологии положительного подкрепления или отвращения при алкогольной и наркотической зависимости значительно увеличило бы темпы изучения и использования новых лекарственных средств при лечении зависимости. Настоящий обзор посвящен анализу положительных и отрицательных эффектов подкрепления, которые наблюдаются при активации прилежащего ядра (NAc), одной из основных структур головного мозга, связанных с формированием и реализацией зависи-

мости от наркогенов (Лебедев А. А., Шабанов П. Д., 1992; Шабанов П. Д., 2008). Прилежащее ядро, являясь ключевым элементом мезокортиколимбической системы, участвует в механизмах подкрепления и мотивационного возбуждения. NAc относится к базальному отделу переднего мозга (Отеллин В. А., 1990). Оно получает дофаминергические терминалы из вентральной области покрышки, а глутаматергические терминалы — из медиальной префронтальной коры, миндалина и гиппокампа. NAc интегрирует поступающие импульсы из лимбических и корковых областей и участвует в трансформации побуждения в двигательные акты (Kozłowski et al., 1989; Hormes, Rosin, 2010; Шабанов П. Д., Лебедев, 2007, 2011). В ряде исследований была показана важная роль NAc в подкрепляющих эффектах наркотиков и естественных раздражителей, таких как пища и половое поведение. В тоже время при стимуляции NAc часто наблюдаются не только положительные подкрепляющие эффекты, но и аверсивные реакции. Данные факты могут говорить об участии NAc в системе отрицательного подкрепления (состояний отвращения и избегания).

Для оценки вклада систем положительного и отрицательного подкрепления в интегральные механизмы зависимости в последние годы введено понятие аддиктивного влечения (craving) (Kozłowski et al., 1989; Hormes, Rosin, 2010; Менделевич В. Д., Зобин М. Л., 2012). Оно является формой психологической привязанности, как субъективная потребность в эффектах наркотика (Marlatt, 1987). При этом обычное желание употребить психоактивное средство должно преодолеть некий порог, чтобы состояние могло называться аддиктивным влечением (Pickens, Johanson, 1992). Аддиктивное влечение представляет собой эмоционально-мотивационное состояние, подобное голоду, с симптомами, похожими на синдром отмены. Эти симптомы вызываются внешними и внутренними стимулами, индуцируя воспоминания об эйфоризирующих эффектах алкоголя или дискомфортных проявлениях синдрома отмены (Менделевич В. Д., Зобин М. Л., 2012). Таким образом, аддиктивное влечение связано с «двойственной» реакцией приближения — избегания при воздействии натуральных раздражителей среды и внутренних факторов, в частности, гормонов и нейромедиаторов). Отрицательные механизмы подкрепления связаны, прежде всего, с синдромом отмены. В этой связи основой зависимости может являться не только достижение состояния, характерного для проявления первичных подкрепляющих свойств психоактивного средства, а стремление к уменьшению последствий его предшествующего употребления (Симонов П. В., 1987, 2004; Михеев В. В., Шабанов П. Д., 2006; Любимов А. В., 2012). По мнению G. Koob и M. Le Moal (2008), в основе аддиктивного влечения лежит негативное эмоциональное состояние, обусловленное избыточной активацией мезокортиколимбической

дофаминергической системы вследствие сенситизации ее элементов. При этом авторы вводят понятие аллостаза (allostasis), определяемого как состояние отклонения аддиктивности регуляторных систем от их нормального функционирования с установлением новых параметров активности. В аллостазе организм пытается сохранить стабильность, затрачивая значительную энергию на восстановление системы вознаграждения с новыми параметрами. Аллостаз запускает дальнейшую активацию головного мозга, направленную на достижение аддиктивных средств. Это его отличает от гомеостаза, который функционирует на основе включения отрицательной обратной связи. Одновременно обеспечивается постоянная подстройка потребностных ресурсов к требованиям новых параметров активности регуляторных систем. Любые внешние факторы, приводящие к сдвигу гомеостаза, вызывают продолжительную активность с аверсивной симптоматикой и выраженным аддиктивным влечением. Поэтому малейшие провоцирующие факторы приводят к потере контроля за употреблением психоактивных средств.

Альтернативной моделью аддиктивного влечения может служить преимущественное вовлечение положительных механизмов подкрепления в организацию внутримозговых процессов аддиктивного влечения (Лебедев А. А., Шабанов П. Д., 1992; Шабанов П. Д., 2008). В частности, одной из ключевых теорий в этом ряду является психобиологическая концепция побудительной сенситизации (Robinson, Berridge, 1993). В рамках этой концепции зависимое поведение рассматривается как результат первичного влечения к веществу, способного обеспечить состояние комфорта. Активация положительного подкрепляющего механизма и предшествующий опыт употребления психоактивного средства формируют ощущение субъективного удовольствия и запускают мотивацию к возобновлению употребления. По существу, речь идет о механизме научения, основанном на воздействии стимулов с положительным подкреплением. Длительное употребление алкоголя и наркотика приводит к устойчивой сенситизации дофаминовой активности на синапсах мезокортиколимбической системы. Прекращение употребления ведет к нарушению нейроадаптивного гомеостаза и, как результат, нарастающему влечению. Механизм памяти активует механизмы, связанные с положительным подкреплением, фокусируя внимание на обстановочных, натуральных и эмоциональных стимулах (Лебедев А. А., Шабанов П. Д., 1992; Шабанов П. Д., 2008).

УЧАСТИЕ ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА В МЕХАНИЗМЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ

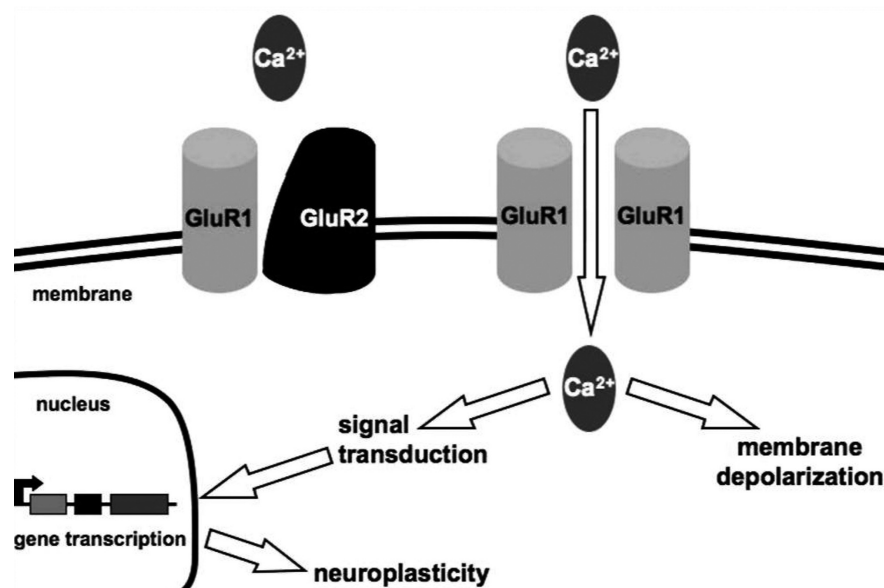
Общепризнанно, что NAc играет ключевую роль в механизме положительного подкрепления. Существующие теории о роли данной структуры ме-

золимбической системы в реализации побуждения остаются и по сей день важнейшим элементом в нашем понимании механизмов зависимости (Bozarth, Wise, 1987; Rompre, Wise, 1989; Шабанов П. Д., Сапронов Н. С., 2010). NAc относится к вентральному стриатуму и состоит из двух морфофункциональных компонентов, ядра и оболочки, которые имеют различные афферентные и эфферентные связи (Zahm, 1999; Kelley, 2004; Surmeier et al., 2007). Позднее каждый из этих компонентов NAc был разделен на дополнительные подобласти: конус и промежуточную зону оболочки NAc (Todtenkopf и Stellar, 2000). Как и в дорсальном стриатуме, ГАМК-содержащие срединные шипиковые нейроны составляют подавляющее большинство (90–95%) клеток в NAc, а оставшиеся клетки являются интернейронами и имеют холинергическую или ГАМК-ергическую природу (Meredith, 1999). Стриарные области содержат субпопуляции шипиковых нейронов, аксоны которых образуют так называемые «прямые» и «косвенные» проводящие пути (Gerfen et al., 1990; Surmeier et al., 2007). Срединные шипиковые нейроны прямого пути преимущественно коэкспрессируют D₁-рецепторы дофамина и эндогенный опиоидный пептид динорфин. Их аксоны проецируются каудально к черной субстанции и вентральной области покрышки. Напротив, срединные шипиковые нейроны косвенного пути преимущественно коэкспрессируют D₂-рецепторы дофамина и эндогенный опиоидный пептид энкефалин. Их аксоны проецируются к вентральному бледному шару и к гипоталамическому ядру, там перекрещиваются, и уже затем афферентация достигает среднего мозга. Как известно, действие дофамина в D₁-рецепторах, которые сопряжены с G-белком (G_s-стимулирующим белком), связано с активацией аденилатциклазы. Они имеют тенденцию возбуждать срединные шипиковые нейроны прямого пути (Albin et al., 1989; Surmeier et al., 2007). Можно ожидать, что повышенная активность этих клеток обеспечивает повышенную ГАМК-ергическую и динорфиновую афферентную медиацию в мезолимбическую систему и отрицательную обратную связь для дофаминовых клеток среднего мозга. Динорфин в данном случае выступает как эндогенный лиганд в κ-опиоидным рецепторам. Напротив, действие дофамина в D₂-рецепторах, которые сопряжены с G-белком (G_i-ингибирующим белком), связано с ингибированием аденилатциклазы, имеют тенденцию тормозить срединные шипиковые нейроны косвенного пути (Albin et al., 1989; Surmeier et al., 2007). Можно ожидать, что торможение этих клеток снизит ГАМК-ергическую и энкефалиновую (энкефалин — эндогенный лиганд δ-опиоидных рецепторов) афферентацию в вентральный отдел бледного шара. Данная структура головного мозга, как известно, тормозит гипоталамические клетки, в свою очередь вызывающие торможение в таламу-

се. Через множественные синаптические связи торможение косвенного пути на уровне NAc в конечном итоге активировало бы таламус (Kelley, 2004).

Подобно всем нейронам мозга срединные шипиковые нейроны также экспрессируют глутаматчувствительные рецепторы AMPA и NMDA. Эти рецепторы позволяют глутаматергическим терминалям миндалины, гиппокампа и глубоких (инфраламбических) слоев медиальной префронтальной коры активировать срединные шипиковые нейроны NAc (O'Donnell, Grace, 1995; Kelley et al., 2004; Grace et al., 2007). Дофаминовые и глутаматные входы также могут влиять друг на друга: например, стимуляция D₁-рецепторов может вызвать фосфорилирование субъединиц глутаматных рецепторов (AMPA и NMDA), тем самым регулируя их поверхностную экспрессию и состав субъединиц (Snyder et al., 2000; Chao et al., 2002; Mangiavacchi et al., 2004; Chartoff et al., 2006; Hallett et al., 2006; Sun et al., 2008). Таким образом, на нейронах NAc реализуется пространственно-временная суммация возбуждающих глутаматных и дофаминовых (D₁-подобных) входов, а также тормозных дофаминовых (D₂-рецепторов) афферентных входов. Как известно, вентральная область покрышки имеет тенденцию к однонаправленному ответу в виде активации нейронной активности как на подкрепляющие (DiChiara, Imperato, 1988; Leone et al., 1991; Johnson, North, 1992), так и на аверсивные (Dunn, 1988; Herman et al., 1988; Kalivas, Duffy, 1989; McFarland et al., 2004) стимулы. Поэтому именно в пределах NAc, по-видимому, и происходит интеграция возбуждающих и тормозных потоков импульсов из мезолимбических дофаминовых нейронов. Это, в свою очередь, играет ключевую роль в появлении привлекательности стимула среды, а также регуляции поведения приближения и избегания.

Прилежащее ядро (n. accumbens), точнее ее медиальная часть (shell), традиционно рассматривалась как одна из ключевых структур в механизмах подкрепления, в том числе и активируемых различными наркотиками (Лебедев А. А., Шабанов П. Д., 1992; Шабанов П. Д., 2008; Carlezon, Thomas, 2009). Долгое время складывалось впечатление, что это основной механизм, посредством которого реализуются подкрепляющие эффекты опиатов (морфин, героин) и психостимуляторов (кокаин, амфетамин), активирующих дофаминергическую систему мозга (Shabanov, 2008). Однако выделение системы расширенной миндалины (extended amygdala), куда вошли ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины, медиальная часть (shell) прилежащего ядра и безымянная субстанция, как структурно-функциональной системы обеспечения эмоционально-мотивационных эффектов разных наркотиков (Alheid, Heimer, 1996; Шабанов П. Д., Лебедев А. А., 2007) заставило пересмотреть главенствующую роль прилежащего ядра в механизмах подкрепления. Следует напомнить, что система



■ Рисунок 1. Схематичное изображение рецептора AMPA (глутамата). Для простоты рецепторы изображаются с 2 субъединицами. GluR2 содержит фрагмент, который блокирует ток Ca²⁺ через рецептор, и таким образом гетеромерные рецепторы, которые содержат хотя бы одну субъединицу GluR2, непроницаемы для Ca²⁺. Наоборот, высокая экспрессия субъединиц GluR1 благоприятствует созданию высокой проводимости в проницаемых для Ca²⁺ рецепторах AMPA. Повышенный уровень внутриклеточного Ca²⁺ опосредует важные эффекты на функции нейрона (такие как деполяризация), и вовлечен в нейропластичность с изменением транскрипции гена

расширенной миндалины состоит из стриатоподобных ГАМК-ергических клеток и содержит большое количество кортиколиберина (кортикотропинрилизинг гормона; КРГ) (Shabanov, 2008). Она рассматривается как основа экстрагипоталамической системы КРГ, влияя на стресс-зависимое поведение, инициируя эмоционально-мотивированные ответы и опосредуя анксиогенные эффекты КРГ (Стрельцов В. Ф., 2003, 2009; Шабанов П. Д., Лебедев А. А., 2007, 2011). По сути, КРГ регулирует инстинктивные формы эмоционального поведения (страх, тревогу, фрустрации и избавление от них), тогда как дофаминергическая система — гедонистические компоненты поведения (удовольствие, удовлетворение и стремление к ним). С этих позиций прилежащее ядро, иннервируемое дофаминергическими терминалями, идущими из вентральной области покрышки, может рассматриваться как регулятор, прежде всего, положительных эффектов (потребления пищи, воды, самораздражения мозга, самовведения веществ, иного действия наркогенов). С другой стороны, как часть экстрагипоталамической системы КРГ, прилежащее ядро регулирует главным образом негативные эмоциональные реакции КРГ (Стрельцов В. Ф., 2003, 2009; Шабанов П. Д., Лебедев А. А., 2007, 2011).

Фармакологические данные подтверждают участие NAc в механизмах подкрепления (рис. 1). Показано, что наркотики (Di Chiara и Imperato, 1988) и естественные подкрепляющие агенты (Fibiger et al., 1992; Pfau, 1999; Kelley, 2004) обладают сходным действием, повышая концентрацию внеклеточного

точного дофамина в NAc. Кроме того, повреждение NAc снижает подкрепляющие свойства психостимуляторов и опиатов (Roberts et al., 1980; Kelsey et al., 1989). Фармакологические исследования на крысах (Caine et al., 1999) и обезьянах (Caine et al., 2000) позволяют предположить, что функция D₂-подобных рецепторов играет критическую роль в механизмах подкрепления. Самые убедительные доказательства роли NAc в механизме подкрепления получены с помощью метода внутривентрикулярного введения препаратов. В частности, крысы самостоятельно вводят себе в NAc амфетамин, повышающий выброс дофамина (Hoebel et al., 1983). Таким образом, положительные подкрепляющие стимулы повышают внеклеточный уровень дофамина в NAc. Крысы также вводят себе кокаин, ингибитор обратного захвата дофамина, в NAc, хотя этот эффект значительно слабее по сравнению амфетамином (Carlezon et al., 1995). Это наблюдение привело к предположению, что подкрепляющие эффекты кокаина опосредуются за пределами NAc, предположительно в области обонятельного бугорка (Ikemoto, 2003). Однако крысы интенсивно вводят себе в NAc ингибитор обратного захвата дофамина номифензин (Carlezon et al., 1995). Это позволяет предположить, что кокаин как местный анестетик, по-видимому, вызывает более сложные эффекты при аппликации непосредственно на нейроны. Введение D₂-селективного антагониста дофамина сульпирида ослабляет внутримозговое самовведение номифензина, демонстрируя тем самым ключевую роль D₂-подобных рецепторов в подкрепляющих эффектах NAc. При анализе других ис-

следований, преобладавших в конце 1980-х годов (Rompre, Wise, 1989) становится ясным, что действие дофамина в NAc играет необходимую и достаточную роль в подкреплении и мотивации.

В то же время ряд исследований подвергли критическому анализу исключительное действие дофамина в NAc, запускающее реализацию механизма подкрепления. Например, было показано, что крысы вводят себе морфин непосредственно в NAc (Olds, 1982). При этом препарат действует в вентральной области покрышки, повышая внеклеточный уровень дофамина в NAc (Leone et al., 1991; Johnson, North, 1992). Принимая во внимание тот факт, что μ - и δ -опиоидные рецепторы располагаются непосредственно на срединных шипиковых нейронах NAc (Mansour et al., 1995), эти данные подтвердили, что положительное подкрепление может запускаться параллельно с дофаминовыми механизмами. Крысы также вводят себе фенциклидин непосредственно в NAc; фенциклидин является ингибитором обратного захвата дофамина и неконкурентным антагонистом NMDA рецепторов (Carlezon, Wise, 1996). Ряд наблюдений позволяют предположить, что этот эффект не зависит от дофамина. Во-первых, на внутримозговое самовведение фенциклидина не влияет предварительное введение сульпирида, D_2 -селективного антагониста дофамина. Во-вторых, крысы вводят себе другие неконкурентные (МК-801) или конкурентные (CPP) антагонисты NMDA непосредственно в NAc без прямого влияния на систему дофамина (Carlezon, Wise, 1996). Таким образом, блокада рецепторов NMDA в NAc достаточна для реализации положительного подкрепления, и оно может быть независимым от дофаминергической системы. Можно ожидать, что блокада рецепторов NMDA вызывает общее снижение возбудимости срединных шипиковых нейронов NAc, не влияя на базальную возбуждающую афферентацию, опосредованную рецепторами AMPA (Uchimura et al., 1989; Pennartz et al., 1990). Важно отметить, что крысы также вводят себе антагонисты NMDA в глубокие слои медиальной префронтальной коры (Carlezon, Wise, 1996), которые проецируются непосредственно на NAc (Kelley, 2004), что, по-видимому, является частью тормозной системы мотивационного возбуждения (Childress, 2006). Эти исследования показывают важную роль срединных шипиковых нейронов NAc в механизмах подкрепления. Во-первых, дофаминзависимые механизмы подкрепления блокируются после введения антагонистов D_2 -подобных рецепторов. Эти рецепторы являются тормозными и экспрессируются преимущественно в NAc на срединных шипиковых нейронах косвенного пути. Во-вторых, стимулы, снижающие общую возбудимость NAc, достаточны для реализации мозгового механизма подкрепления. Это относится к стимуляции Gi-сопряженных опиоидных рецепторов и к снижению стимуляции возбуждающих

NMDA рецепторов, т.е. возбуждающей афферентации. Таким образом, критическим явлением в модели внутримозгового подкрепления является снижение активации срединных шипиковых нейронов NAc (Carlezon, Wise, 1996).

Данные, рассматривающие действие ионов кальция как вторичного посредника, подтверждают это положение. Известно, что активация NMDA рецепторов открывает ток Ca^{2+} , который служит в качестве внутриклеточной сигнальной молекулы и может влиять на уровень деполяризации мембраны нейрона, выброс нейромедиатора, передачу сигнала, и регулирование функции генов (Carlezon, Nestler, 2002; Carlezon et al., 2005). Микроинъекции антагониста Ca^{2+} каналов L-типа дилтиазема непосредственно в NAc повышают подкрепляющие эффекты кокаина (Chartoff et al., 2006). Механизмы, посредством которых изменения, вызванные дилтиаземом, влияют на подкрепление, до настоящего времени до конца остаются неизвестными. По-видимому, блокада входящего тока Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы L-типа снижает частоту импульсации нейронов в пределах вентрального NAc (Cooper, White, 2000). Однако следует отметить, что дилтиазем сам по себе не обладает подкрепляющими свойствами, по крайней мере, в исследованных дозах. Это может указывать на то, что базовый уровень входящего тока Ca^{2+} через каналы L-типа в пределах NAc обычно низкий и его трудно понизить в принципе. Другая возможность состоит в том, что микроинъекции дилтиазема снижают аверсивное действие кокаина, которое опосредуется в пределах NAc, облегчая при этом реализацию механизма подкрепления. Например, активность фактора транскрипции цАМФ-зависимого связывающего белка (CREB) в пределах NAc ассоциируется в большей степени с состоянием отвращения и снижением подкрепляющих свойств кокаина (Pliakas et al., 2001; Nestler, Carlezon, 2006). Активация CREB зависит от фосфорилирования, которое может происходить за счет активации Ca^{2+} каналов L-типа (Rajadhyaksha et al., 1999). Фосфорилированный CREB может вызывать экспрессию динорфина, нейропептида, который может способствовать созданию состояния дискомфорта и отвращения через активацию κ -опиоидных рецепторов в NAc (Carlezon et al., 2005).

Как известно, у нокаутных мышей, лишенных D_2 -подобных рецепторов дофамина, обычно снижена чувствительность к подкрепляющим эффектам кокаина (Welter et al., 2007). У этих животных также уменьшаются подкрепляющие свойства морфина, по-видимому, в результате снижения способности препарата стимулировать дофамин через механизмы вентральной области покрышки и латерального гипоталамуса (Leone et al., 1991; Johnson, North, 1992; Maldonado et al., 1997; Elmer et al., 2005). По-видимому, потеря D_2 -подобных рецепторов в NAc снижает способность дофамина тормозить непрямым путем, необходимый для реализации механиз-

ма подкрепления. В частности, было показано, что у лиц, принимающих наркотики, в NAc наблюдается снижение связывания с D₂-подобными рецепторами дофамина. Это позволяет предположить, что D₂-рецепторы дофамина играют важную роль в механизмах подкрепления (Volkow et al., 2007).

Успехи в молекулярной биологии также позволили обнаруживать тонкие нейроадаптивные процессы, разворачивающиеся в определенных областях мозга после принятия наркотика. Эти изменения заключаются главным образом в экспрессии генов рецепторов глутамата AMPA-типа, которые экспрессируются очень широко в головном мозге и состоят из различных комбинаций субъединиц рецептора GluR1–4 (Hollmann et al., 1991; Malinow, Malenka, 2002). Наркотики могут вызвать изменения экспрессии GluR в NAc. Например, многократное и периодическое введение кокаина повышает экспрессию GluR1 в NAc (Churchill et al., 1999). Исследования, в которых использовались вирусные векторы для селективного повышения GluR1 в NAc, показали, что кокаин начинал вызывать условную реакцию избегания места. В тоже время повышенный уровень GluR2 в NAc, наоборот, увеличивает подкрепляющие свойства кокаина (Kelz et al., 1999). Возможные объяснения этих наблюдений, скорее всего, связаны с внутриклеточным Ca²⁺ и его влиянием на нейрональную активность и внутриклеточную передачу сигналов. Повышенная экспрессия GluR1 благоприятствует формированию GluR1-гомомерных (или GluR1-GluR3 гетеромерных) AMPA рецепторов, которые проницаемы для Ca²⁺ (Hollman et al., 1991; Malinow, Malenka, 2002). Напротив, активация GluR2 рецепторов предотвращает входящий ток Ca²⁺.

Таким образом, увеличенная экспрессия GluR2 благоприятствует формированию GluR2-содержащих непроницаемых для Ca²⁺ AMPA рецепторов и сокращает число Ca²⁺-проницаемых AMPA рецепторов. Следовательно, GluR2-содержащие AMPA рецепторы обладают свойствами, которые делают их функционально отличными от рецепторов, не имеющих данную субъединицу, особенно в отношении их взаимодействия с Ca²⁺.

Если ранние исследования в этом направлении включали в большей степени тесты условного предпочтения места, требующие многократных введений наркотика и, по-видимому, отражающие процессы нейроадаптации, то в более поздних исследованиях изучали влияние изменения экспрессии GluR, моделирующего приобретенную экспрессию при многократном воздействии препарата, на внутримозговую самостимуляцию (Wise, 1996). Повышенная экспрессия GluR1 в NAc увеличивает пороги самостимуляции, тогда как повышенный уровень GluR2 их снижает (Todtenkopf et al., 2006). Тот факт, что эффект GluR2 на реакцию самостимуляции подобен таковому после введения наркотиков (Wise,

1996), позволяет предположить, что это отражает увеличение подкрепляющего эффекта стимуляции. Напротив, эффект GluR1 подобен вызываемому депрессантами, включая отмену препарата (Markou et al., 1992), и введение к-опиоидных агонистов (Pfeiffer et al., 1986; Wadenberg, 2003; Todtenkopf et al., 2004; Carlezon et al., 2006). Это позволяет допустить, что в данном случае наблюдается снижение подкрепляющих свойств самостимуляции. Данные наблюдения указывают на то, что повышенная экспрессия GluR1 и GluR2 в NAc заметно различается по действию на поведение. Более того, подтверждаются более ранние наблюдения, согласно которым повышенный уровень экспрессии GluR1 и GluR2 в NAc вызывает противоположные эффекты в исследованиях условного предпочтения места кокаина (Kelz et al., 1999). Следовательно, вовлечение тока Ca²⁺ в пределах NAc снижает положительное подкрепление и увеличивает отвращение. Изменения экспрессии рецепторов Glu и субъединиц AMPA рецепторов в NAc, вероятно, инициируют физиологические и молекулярные реакции, которые, по-видимому, взаимодействуют, изменяя уровень мотивации.

Электрофизиологические исследования также подтверждают положение о том, что снижение импульсной активности нейронов в NAc может быть связано с механизмом подкрепления. Во-первых, подкрепляющие стимулы вызывают торможение NAc, при этом увеличиваются их подкрепляющие свойства. Во-вторых, торможение ГАМК-ергических срединных шипиковых нейронов NAc может растормаживать структуры, расположенные каудально, такие как вентральный паллидум (бледный шар) и связанные с положительными подкрепляющими свойствами стимулов структуры.

В настоящее время проводятся исследования по изучению активности одиночного нейрона NAc в ответ на подведение наркогенов на грызунах. В этих исследованиях было показано, что наиболее часто наблюдается именно торможение (а не возбуждение) импульсной активности нейронов NAc. Торможение импульсной активности нейронов NAc наблюдается во время самовведения ряда подкрепляющих агентов, включая кокаин (Peoples, West, 1996), героин (Chang et al., 1997), этанол (Janak et al., 1999), сахарозу (Nicola et al., 2004), пищу (Carelli et al., 2000) и электростимуляцию медиального пучка переднего мозга (Cheer et al., 2005). Эффект торможения наблюдался не только на модели самовведения, инструментального рефлекса, но и у животных в свободном поведении (Roitman et al., 2005; Wheeler et al., 2008). Эти исследования указывают на то, что тормозное действие наркогенов в меньшей степени связано с двигательной реакцией, а непосредственно относится к подкрепляющему или мотивационному эффекту. В тоже время S. A. Taha и H. L. Fields (2005) показали, что у нейронов NAc, которые реагировали на вкусовое предпочтение

в тесте различения раствора сахарозы, наоборот, импульсная активность увеличивалась. Это несоответствие с представленными данными о типичном характере активности NAc говорит, прежде всего, о необходимости стандартизации условий регистрации импульсной активности нейронов головного мозга (биохимического состава клеток, регистрируемых *in vivo*). Поскольку эти методики становятся доступными, наиболее вероятно, что в дальнейшем будут выявлены новые функциональные подклассы нейронов NAc и может быть построена более детализированная модель функции NAc.

Как известно, подкрепляющие агенты вызывают повышение внеклеточного дофамина. Поэтому за снижение активности одиночного нейрона NAc в ответ на подведение наркотиков в модели на грызунах может быть ответственна дофаминергическая система головного мозга. Фактически, данные исследований *in vitro* и *in vivo* с использованием ионофоретической аппаратуры и других методов указывают на то, что дофамин способен тормозить импульсную активность нейронов NAc (Nicola et al., 2000, 2004). Недавно проведенные исследования с одновременной регистрацией электрохимической активности дофамина в NAc и активности одиночного нейрона на модели реакции самостимуляции указывают на высокую степень корреляции этих параметров (Cheer et al., 2007). С другой стороны, становится очевидным тот факт, что выброс дофамина может вызвать не только возбуждающие, но и тормозные эффекты у животных (Nicola et al., 2000, 2004). В то же время блокада вентральной области покрышки не влияет на торможение нейронов NAc, вызванное наркотиками (Yun et al., 2004). Совокупность этих данных позволяет предположить, что в то время как дофамин может способствовать торможению импульсной активности нейронов NAc, должны быть и другие факторы, которые также могут к этому приводить. В частности, выброс ацетилхолина и активация μ -опиоидных рецепторов в NAc, как было показано, связаны с механизмом подкрепления (Trujillo et al., 1988; West et al., 1989; Mark et al., 1992; Imperato et al., 1992; Guix et al., 1992; Vodnak et al., 1995; Kelley et al., 1996) и они могут тормозить импульсную активность нейронов NAc (McCarthy et al., 1977; Nakan et al., 1989; De Rover et al., 2002).

В настоящее время проведены эксперименты, в которых использовался молекулярно-генетический подход для модуляции возбудимости нейронов NAc. В ответ на введение вируса в NAc наблюдалась повышенная экспрессия mCREB, фактора активности CREB. Эта процедура вызывает снижение возбудимости срединных шипиковых нейронов NAc. Так, наблюдалось снижение частоты спайков при регистрации активности нейронов NAc в ответ на стимуляцию деполяризующими значениями электрического тока (Dong et al., 2006). Как было отмечено выше, повышенная экспрессия mCREB в NAc не только связана

с усиленными подкрепляющими эффектами кокаина (Carlezon et al., 1998), но также и с уменьшением депрессивно-подобных поведенческих эффектов в тестах принудительного плавания (Pliakas et al., 2001) и выученной беспомощности (Newton et al., 2002). Эти данные согласуются с утверждением о том, что состояния, облегчающие переход к более низкой частоте импульсной активности нейронов NAc, также облегчают процессы подкрепления и повышают настроение.

С другой стороны, нокаут по гену *Cdk5* в NAc вызывал повышение подкрепляющих свойств кокаина (Benavides et al., 2007). Это, в свою очередь, коррелировало с повышением возбудимости срединных шипиковых нейронов NAc. В то же время полученные данные не согласуются с эффектом экспрессии mCREB (Carlezon et al., 1998). Гипотеза о торможении NAc в процессе подкрепления подтверждается результатами исследований нейронной активности в NAc. Если учесть, что срединные шипиковые нейроны NAc являются ГАМК-ергическими, то торможение импульсной активности этих клеток должно растормаживать NAc. Как было упомянуто выше, вентральный паллидум получает мощную проекцию из оболочки NAc. Электрофизиологические исследования показали, что повышенная активность нейронов вентрального бледного шара может кодировать эффект стимула (Tindell et al., 2004, 2006). Например, у нейронов, отвечающих на сахарозу (30–40% от общего числа регистрируемых нейронов), наблюдалось увеличение импульсной активности. Этот эффект сохранялся в течение всего времени обучения (Tindell et al., 2004). В дальнейшем эти исследователи использовали специальную методику для управления привлекательностью вкусового стимула. Было показано, что активность нейронов бледного шара при этом изменяется (Tindell et al., 2006). Известно, что гипертонические солевые растворы обычно вызывают отвращение, но у лишенных соли людей или экспериментальных животных приятное восприятие вкуса, наоборот, повышается. Увеличение импульсной активности нейронов бледного шара наблюдали в ответ на вкусовой стимул гипертонического солевого раствора у лишенных соли животных. Таким образом, увеличение импульсной активности нейронов бледного шара, эфферентной мишени волокон NAc, отражает процессы положительного подкрепления. Разумеется, иная афферентация к нейронам бледного шара могла бы также быть связана с положительным подкреплением. Однако недавние проведенные исследования показали строгую зависимость между активацией μ -опиоидных рецепторов, вызывающей, как известно, торможение импульсной активности срединных шипиковых нейронов NAc, и усилением поведенческой реакции на положительный подкрепляющий стимул. При этом наблюдалась активация *c-fos* в вентральном паллидуме (Smith et al., 2007). Тесная связь между NAc и бледным шаром в про-

цессах подкрепления является новым феноменом, который только начинают исследовать.

УЧАСТИЕ ПРИЛЕЖАЩЕГО ЯДРА В МЕХАНИЗМЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ

Тот факт, что NAc также играет роль в отвращении, часто недооценивается. При введении фармакологических веществ в NAc в ряде случаев наблюдали отвращение. Кроме того, молекулярные исследования показали, что воздействие наркотиков и стресс вызывают нейроадаптацию. При этом наблюдаются проявления ангедонии (полное равнодушие к радостям жизни) и дисфории (тоскливо-злостное настроение), характеризующие депрессивное состояние (Nestler, Carlezon, 2006), что зачастую сопровождает зависимость и включает дисрегуляцию мотивационного возбуждения. Наиболее ранние доказательства роли NAc в развитии отвращения получены в ходе исследований с использованием антагонистов опиоидных рецепторов. Введение в NAc налоксона, антагониста опиоидных рецепторов, зависимым от опиатов крысам вызывает условную реакцию избегания места (Stinus et al., 1990). У зависимых от опиатов крыс отмена препарата может индуцировать активацию ранних генов и факторов транскрипции в NAc (Gracy et al., 2001; Chartoff et al., 2006), что позволяет предположить повышение активности срединных шипиковых нейронов NAc. Селективные κ -опиоидные агонисты, которые воспроизводят эффекты эндогенного κ -опиоидного лиганда динорфина, также вызывают состояния отвращения. Микроинъекции κ -опиоидных агонистов в NAc вызывают отвращение к ранее предпочитаемому месту (Bals-Kubik et al., 1993) и повышают пороги реакции самостимуляции (Chen et al., 2008). Тормозные (G_i -сопряженные) κ -опиоидные рецепторы расположены на терминалях дофаминовой афферентации из вентральной области покрышки в NAc (Svingos et al., 1999). Они регулируют локальный выброс дофамина и часто противостоят μ - и δ -опиоидным рецепторам (Mansour et al., 1995), стимуляция которых вызывает противоположные эффекты в поведенческих тестах. Действительно, концентрация внеклеточного дофамина уменьшается в NAc при системных (DiChiara, Imperato, 1988; Carlezon et al., 2006) или внутримозговых введениях κ -опиоидного агониста (Donzati et al., 1992; Spanagel et al., 1992). Сниженная функция дофаминовой системы среднего мозга связана с депрессивными состояниями, включая ангедонию у грызунов (Wise, 1982) и дисфорию у человека (Mizrahi et al., 2007). Таким образом, одним из механизмов отвращения является снижение дофаминергической афферентации к NAc, что вызывает снижение стимуляции тормозных D_2 -рецепторов дофамина, необходимых для реализации механизма подкрепления (Carlezon,

Wise, 1996). Другие исследования также подтверждают важную роль D_2 -рецепторов дофамина в подавлении аверсивной реакции. Микроинъекция антагониста D_2 -рецепторов дофамина в NAc у зависимых от опиатов крыс провоцирует симптомы отмены опиатов (Harris, Aston-Jones, 1994). Хотя в этом исследовании мотивационные эффекты не измерялись, вмешательство, которое провоцирует отмену опиатов, часто вызывает более сильное отвращение (Gracy et al., 2001; Chartoff et al., 2006). Интересно, что микроинъекции агониста D_1 -рецепторов дофамина в NAc также вызывают соматические симптомы отмены у зависимых от опиатов крыс. Эти данные демонстрируют, что другой механизм отвращения заключается в повышенной стимуляции возбуждающих D_1 -рецепторов дофамина у крыс с опиатной зависимостью и нейроадаптацией в NAc. Не удивительно, что при стимуляции D_1 -рецептора у зависимых от опиатов крыс происходит фосфорилирование GluR1 (Chartoff et al., 2006), что приводит к повышенной экспрессии рецепторов AMPA на срединных шипиковых нейронах NAc прямого пути.

Воздействие наркотиков (Turgeon et al., 1997) и стресса (Pliakas et al., 2001) активирует фактор транскрипции CREB в NAc. Вызванное вирусным вектором повышение функции CREB в NAc снижает подкрепляющие эффекты наркотиков (Carlezon et al., 1998) и гипоталамическую самостимуляцию (Parsegian et al., 2006), то есть эффекты, подобные проявлению ангедонии. Низкие дозы кокаина (предполагаемый признак дисфории) увеличивают неподвижность в тесте принудительного плавания (признак «поведенческого отчаяния») (Pliakas et al., 2001). Многие из этих эффектов могут быть связаны с CREB-зависимым увеличением функции динорфина (Carlezon et al., 1998). Действительно, селективные агонисты κ -опиоидных рецепторов обладают эффектами, которые подобны повышенной функции CREB в NAc, вызывая симптомы ангедонии и дисфории в моделях положительного подкрепления и увеличенной неподвижности в тесте принудительного плавания (Bals-Kubik et al., 1993; Carlezon et al., 1998; Pliakas et al., 2001; Mague et al., 2003; Carlezon et al., 2006). Напротив, κ -селективные антагонисты вызывают подобные антидепрессантам эффекты и нарушение функции CREB в NAc (Pliakas et al., 2001; Newton et al., 2002; Mague et al., 2003). Эти исследования позволяют предположить, что одним из важных следствий действия наркотика или стресса является активация CREB в NAc и увеличенная транскрипция динорфина, который вызывает ключевые симптомы депрессии. Эффекты динорфина, вероятно, опосредуются через возбуждение κ -опиоидных рецепторов, которые тормозят выброс медиатора из дофаминовых нейронов, тем самым уменьшая активность нейронов вентральной области покрышки. Этот механизм отвращения связан со сниженной дофаминовой афферентацией к NAc и снижением стимуляции

тормозных D₂-рецепторов дофамина, необходимых для процессов подкрепления (Carlezon, Wise, 1996). Как было описано выше, повышенная экспрессия CREB в NAc непосредственно увеличивает возбудимость срединных шипиковых нейронов NAc (Dong et al., 2006) и нарушает D₂-регулируемое торможение.

Многokратное воздействие наркотиков может повысить экспрессию GluR1 в NAc (Churchill et al., 1999). Вызванное повышение GluR1 в NAc увеличивает отвращение к наркотику в тесте предпочтения места, «атипичный» тип сенсibilизации к препарату (то есть, повышенная чувствительность к аверсивному, а не подкрепляющему эффекту кокаина). Применение вирусного вектора увеличивает также пороги самостимуляции (Todtenkopf et al., 2006), что указывает на эффекты, подобные дисфории и ангедонии. Интересно, что эти эффекты фактически идентичны тем, которые наблюдаются при повышении активности CREB в NAc. Таким образом, воздействие наркотика может вызвать изменения экспрессии GluR1 в NAc, что и приводит к повышению экспрессии Ca²⁺-проницаемых рецепторов AMPA. Их активация приводит к повышению входящего тока Ca²⁺ и повышению активности CREB. В результате наблюдаются изменения экспрессии натриевых каналов, которые влияют на фоновую и вызванную активность срединных шипиковых нейронов в NAc (Carlezon, Nestler, 2002; Carlezon et al., 2005; Dong et al., 2006). С другой стороны, ранние изменения функции CREB могут предшествовать изменениям экспрессии GluR1.

В настоящее время данных о том, что нейроны NAc кодируют информацию об аверсивных стимулах, не так много. Так, в исследованиях с использованием стимулов вкусового отвращения было показано, что нейроны NAc, отвечающих на активирующие стимулы, в 3 раза больше тех, которые отвечают на тормозные стимулы (Roitman et al., 2005; Wheeler et al., 2008). Интересно, что нейроны, отвечающие на подкрепление сахарозой или сахаринном, имеют полностью противоположный профиль: нейронов с уменьшением импульсной активности в 3 раза больше, чем с ее увеличением. Кроме того, когда в условиях самовведения кокаина происходила переделка рефлекса на сахарин с положительного на отрицательный, то ответ нейронов сменился с тормозного на возбуждающий (Wheeler et al., 2008). Следовательно, это не только демонстрирует, что NAc может кодировать аверсивные состояния повышением импульсной активности, но и что нейроны NAc могут отвечать на гедоническую привлекательность стимула изменением частоты импульсной активности. Кроме того, при исследовании изменений свойств электровозбудимой мембраны нейронов NAc было показано, что ее возбудимость определяет характер поведенческой реакции на стимул от положительного подкрепления до отвращения. Например, вызванная введением вируса повышенная экспрессия CREB в NAc вызывает увеличение нейронной возбудимости срединных

шипиковых нейронов NAc, на что указывает увеличение частоты потенциалов действия в ответ на деплярирующий импульс тока (Dong et al., 2006). В этих условиях повышенной возбудимости NAc у животных наблюдается избегание места введения кокаина в тесте предпочтения места, а не реакция предпочтения места, которую контрольные животные обычно демонстрируют при той же дозе препарата (Pliakas et al., 2001). Кроме того, у этих животных более выражено депрессивноподобное поведение в тесте принудительного плавания (Pliakas et al., 2001) и модели выученной беспомощности (Newton et al., 2002). При этом наблюдается повышенная экспрессия субъединицы GluR1 AMPA рецепторов в NAc (Kelz et al., 1999; Todtenkopf et al., 2006). Хотя это еще не было подтверждено электрофизиологическими исследованиями, повышенная экспрессия GluR1 может вызвать повышение синаптической возбудимости на срединных шипиковых нейронах NAc. Последнее может происходить не только за счет появления дополнительных AMPA рецепторов на мембране в целом, но и повышение числа GluR1 рецепторов потенциально может привести к образованию гомомерных рецепторов GluR1, которые, как известно, имеют повышенную моноканальную проводимость (Swanson et al., 1997) и, таким образом, способствуют еще более высокой возбудимости. Наконец, если импульсная активность NAc повышается во время отвращения, то каудально расположенные структуры мозга также должны быть заторможены в результате выброса ГАМК из срединных шипиковых нейронов NAc. Регистрация нейронов вентрального паллидума действительно показала очень низкую частоту импульсной активности после перорального введения гипертонического солевого раствора вкусового стимула, который в нормальных условиях вызывает отвращение (Tindell, 2006).

Таким образом, существующие данные согласуются с тем, что повышение импульсной активности нейронов NAc во время состояния отвращения может подавить импульсную активность нейронов бледного шара, как элемента кодирования аверсивной природы стимула.

ПРИЛЕЖАЩЕЕ ЯДРО КАК ИНТЕГРИРУЮЩИЙ КОМПОНЕНТ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ СТИМУЛОВ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ ПРИРОДЫ

На основании вышеприведенных данных можно заключить, что положительные подкрепляющие стимулы снижают активность срединных шипиковых нейронов NAc, тогда как аверсивные стимулы повышают активность этих нейронов. Так, нейроны NAc в процессе подкрепления оказываются в тормозном состоянии. В нормальных условиях возбуждающие влияния, опосредуемые глутаматом на рецепторы AMPA и NMDA или дофамином на D₁-рецепторы,

уравновешиваются тормозным воздействием дофамина на D₂-рецепторы. Стимулы, которые снижают активность нейронов в NAc, включая кокаин (Peoples et al., 2007), морфин (Olds et al., 1982), антагонисты NMDA (Carlezon et al., 1996), антагонисты Ca²⁺ каналов L-типа (Chartoff et al., 2006), привлекательная пища (Wheeler et al., 2008) и экспрессия доминантно-отрицательного CREB (Dong et al., 2006), опосредуют положительное подкрепление. Они снижают тормозное влияние NAc на проводящие пути подкрепляющей системы мозга, которые распространяются каудально по стволовым структурам. Напротив, стимулы, которые активируют NAc через глутаматергические афферентные пути и экспрессию GluR1 (Todtenkopf et al., 2006), изменение функции ионных каналов (например, повышенная экспрессия CREB) (Dong et al., 2006), снижение тормозной дофаминергической афферентации к клеткам, содержащим D₂-рецепторы (например, введением агонистов κ-опиоидных рецепторов), или блокаду тормозных μ- или δ-опиоидных рецепторов (West, Wise, 1988; Weiss, 2004), воспринимаются как аверсивные. Они увеличивают тормозное влияние NAc на проводящие пути, связанные с реализацией механизма подкрепления, расположенные каудально в стволе мозга. Интересно, такие стимулы как наркотики могут вызвать гомеостатическую (или аллостатическую) нейроадаптацию, которая сохраняется независимо от внешних стимулов и приводит к изменениям настроения. Такие сдвиги могут быть важными для понимания этиологии зависимости как психического заболевания (Kessler et al., 1997). Многократное действие наркотиков на головной мозг постоянно уменьшает активность нейронов в NAc и может вызвать компенсаторную нейроадаптацию. При этом система подкрепления становится более возбудимой при отмене препарата (что приводит к состояниям, характеризующимся ангедонией или дисфорией). В тоже время многократное воздействие стимулов (например, стресса), которые активируют NAc, может вызвать компенсаторную нейроадаптацию, что делает систему более подверженной тормозному действию наркотиков, повышая их привлекательность.

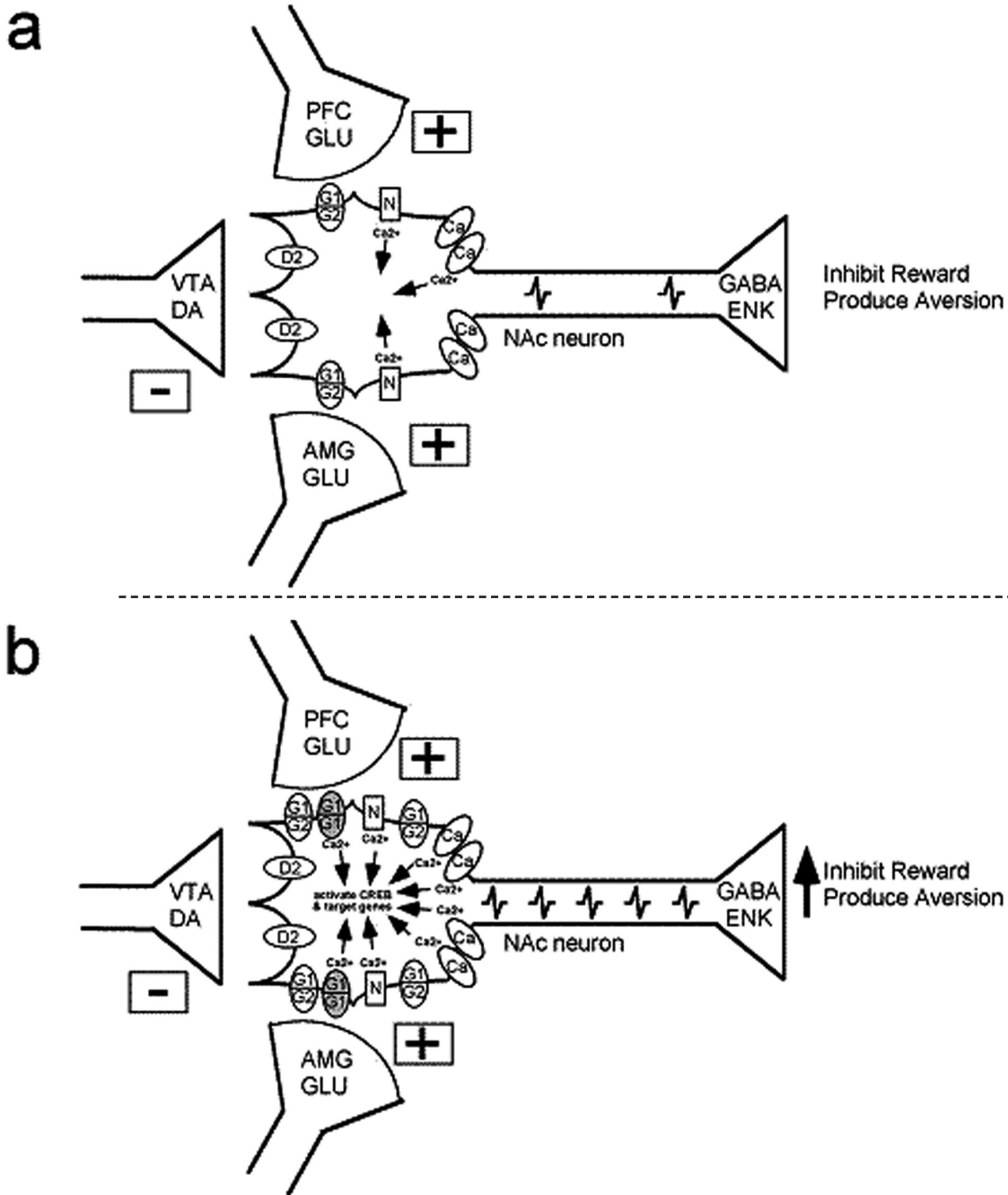
Данные исследований показывают, что процесс подкрепления кодирует не само по себе торможение NAc, а скорее переход от нормальной частоты импульсной активности к более низкой частоте, который происходит в присутствии подкрепляющих стимулов (рис. 2). Так, генерализованное и длительное торможение импульсной активности NAc, как в исследованиях инактивации или очагового поражения, не вызывает эффекты подкрепления (Yun et al., 2004). Длительное торможение может нарушить динамику процессов кодирования в тормозном влиянии на импульсную активность NAc.

Для подтверждения гипотезы о торможении нейронов NAc в процессе подкрепления и их акти-

вации при аверсивном воздействии необходимо, во-первых, управление поведенческим состоянием животного для получения устойчивых изменений чувствительности к подкрепляющим стимулам. Например, раннее состояние отмены после хронического воздействия психостимуляторов характеризуется ангедонией и отсутствием реактивности на естественные подкрепляющие стимулы. При этом нейроны NAc демонстрируют снижение тормозного эффекта, обычно производимое воздействием подкрепляющего стимула (например, сахарозы). Возможные механизмы такого снижения торможения могут включать общее увеличение нейрональной возбудимости, вызванное любой комбинацией изменений в возбудимости этих нейронов (например, увеличенный ток Na⁺ или Ca²⁺, сниженный ток K⁺), или синаптической передаче (например, ослабление глутаматергической или усиление ГАМК-ергической передачи). С другой стороны, известно, что возбудимость срединных шипиковых нейронов NAc во время ранней отмены психостимуляторов фактически снижается (Zhang et al., 1998; Hu et al., 2004; Dong et al., 2006; Kourrich et al., 2007). Как отмечено выше, не исключено, что длительное снижение возбудимости может нарушить связанные с подкреплением процессы торможения импульсной активности.

Влияния NAc в процессе подкрепления на вентральный паллидум, которые вызывают устойчивую модуляцию состояния животного, регистрируются на нейронах паллидума, содержащих D₂-рецепторы. Так, на линии трансгенных мышей BAC, которые экспрессируют GFP на нейронах паллидума, была показана возможность физиологического исследования клеток, содержащих D₂-рецепторы, на срезах *in vitro* (Gong et al., 2003; Lobo et al., 2006). Например, частота импульсации активных нейронов может контролироваться с помощью различных ионных каналов, которые вызывают гиперполяризацию после потенциала действия. Применяя фармакологические и генетические методы исследования ионных каналов, возможно, удастся снизить величину связанных с отвращением возбуждающих реакций в этих нейронах и таким образом проверить, коррелирует ли это физиологическое изменение со сниженными поведенческими показателями отвращения.

Реакция самовведения является одним из наиболее информативных фармакологических тестов для изучения процессов подкрепления. Было показано, что крысы вводят себе агонисты D₂-рецепторов дофамина непосредственно в NAc. В то же время, после того как крысы вводили себе комбинации из D₁- и D₂-агонистов в NAc, они уже не вводят себе какой-либо один из агонистов рецепторов (Ikemoto et al., 1997). Это объясняется тем, что происходит совместная активация D₁- и D₂-рецепторов на нейронах NAc, снижающая их мембранную возбудимость, которая не отмечается в ответ только на один агонист (O'Donnell, Grace, 1996). Кроме того, были



■ Рисунок 2. Гипотетическая схема регуляции состояния подкрепления и отвращения через прилежащее ядро (NAc). (a) — нейроны NA с тонически ингибируют связанные с подкреплением процессы. В нормальных условиях есть баланс между корковыми (PFC, AMG) возбуждающими (+) импульсами, опосредуемыми действием глутамата в рецепторах AMPA и NMDA, и тормозными импульсами (-) из среднего мозга (VTA), опосредуемыми действием дофамина на D₂-рецепторах. У нейронов NAc низкий базовый уровень импульсации, и опосредуемого деполяризации входящего тока Ca²⁺ через рецепторы NMDA и кальциевые каналы недостаточно, чтобы изменить экспрессию гена; (b) — Деполяризация нейронов NAc, содержащих D₂-рецепторы. Энкефалин ингибирует области ниже по цепи импульсов, вовлеченных в подкрепление (например, вентральный паллидум), что кодируется как отвращение. Это также приводит к увеличенному входящему току Ca²⁺, что может вызвать зависящие от опыта проявления нейроадаптации (активацию CREB, увеличенную экспрессию GluR1), создать упреждающий нервный сигнал, который дисрегулирует систему. AMG — миндалина; Ca — кальциевый канал; Ca²⁺ — кальций; CREB — цАМФ-зависимый связывающий белок; D₂ — D₂-рецептор дофамина; DA — дофамин; ENK — энкефалин; G1/G2 — рецептор глутамата AMPA, содержащий GluR1 и GluR2; GABA-ГАМК; GLU — глутамат; N — рецептор NMDA; NAc — прилежащее ядро; PFC — префронтальная кора; VTA — вентральная область покрышки

проведены исследования поведенческих эффектов в ответ на введение агонистов ГАМК в NAc (Griffiths, Ator, 1980). Было показано, что агонисты рецепторов ГАМК имеют тенденцию снижать функцию дофамина в NAc (Wood, 1982; Finlay et al., 1992; Murai et al., 1994). Ранее были получены данные, которые позволяют предположить, что положительное подкрепление кодируется активацией вентрального паллидума, последствием чего является торможение срединных шипиковых нейронов NAc косвенного пути (Tindell et al., 2006).

Развитие методов генной инженерии, которые позволяют вызывать мутации в определенных областях мозга, является важным инструментом для проверки механизмов действия наркотенов. У мышей с нокаутом по гену *GluR1* выявляется множество изменений в отношении чувствительности к наркотикам (Vekovischeva et al., 2001; Dong et al., 2004; Mead et al., 2005, 2007). Кроме того, у этих *GluR1*-мутантных мышей наблюдается недостаток белка в целом мозге. Это особенно важно, так как можно ожидать, что потеря *GluR1* и в других отделах головного мозга даст резкие, и иногда совсем другие эффекты на поведение, связанное с зависимостью от наркотиков. В качестве примера можно привести факт, что модуляция функции *GluR1* в вентральной области покрышки оказывает противоположное действие в сравнении с модуляцией *GluR1* в NAc (Carlezon et al., 1997; Kelz et al., 1999). Данные для *GluR1*-дефицитных мышей хорошо согласуются с результатами для NAc и вентральной области покрышки. Так, мутантные мыши по гену *GluR1* более чувствительны к стимулирующим эффектам морфина (эффект, который можно объяснить потерей *GluR1* в NAc). В тоже время у них не развивается прогрессивное увеличение чувствительности к морфину, эффект, который можно объяснить потерей *GluR1* в вентральной области покрышки (Carlezon et al., 2005). В других исследованиях мыши с индуцибельной экспрессией доминантно-отрицательной формы CREB, снижающей, как было показано, возбудимость срединных шипиковых нейронов NAc, оказались сверхчувствительными к подкрепляющим эффектам кокаина и нечувствительными к аверсивным эффектам к-опиоидного агониста (DiNieri et al., 2006).

Таким образом, способность к пространственному и временному контролю экспрессии генов, которые регулируют возбудимость срединных шипиковых нейронов NAc, позволит проводить все более сложные тесты в отношении изучения механизмов подкрепления.

Методы функциональной нейровизуализации расширили наше понимание биологических основ настроения, подкрепления и отвращения в моделях на животных и, в конечном счете, у человека. Предварительные данные исследований визуализации с участием бодрствующих приматов, кроме челове-

ка, дают подтверждение роли срединных шипиковых нейронов NAc в механизмах подкрепления. Так, внутривенное введение больших доз к-опиоидного агониста U69593, который вызывает отвращение у животных (Bals-Kubik et al., 1993; Carlezon et al., 2006) и дисфорию у человека (Pfeiffer et al., 1986; Wadenberg, 2003), значительно увеличивает зависимый от уровня кислорода в крови сигнал функциональной МРТ в NAc (Kaufman et al., 2006). Это, по-видимому, объясняется повышенной активностью срединных шипиковых нейронов NAc вследствие сниженной дофаминергической афферентации (DiChiara, Imperato, 1988; Carlezon et al., 2006). Напротив, увеличение зависимого от уровня кислорода в крови сигнала функциональной МРТ в NAc явно отсутствует после введения аналогичной дозы фентанила, μ -опиоидного агониста, вызывающего зависимость. В то же время эти данные при использовании фентанила не указывают на торможение NAc. Понятно, что необходимы дополнительные фармакологические и электрофизиологические исследования, чтобы охарактеризовать значение этих изменений сигнала увеличение зависимого от уровня кислорода в крови сигнала функциональной МРТ в NAc. Развитие систем с большей напряженностью магнитного поля начинает позволять проводить ультрасовременную функциональную нейровизуализацию и спектроскопию на крысах и мышах, создавая предпосылки более детализированного понимания сигналов функциональной МРТ.

Таким образом, положительное подкрепление кодируется сниженной активностью срединных шипиковых нейронов NAc, тогда как отвращение кодируется повышенной активностью этих же клеток. Это подтверждается большим числом данных, имеющих в литературе, согласуясь также с клиническими исследованиями, указывающими на сниженное число тормозных дофаминовых D_2 -рецепторов в NAc у наркозависимых, что может уменьшить чувствительность к естественным подкрепляющим агентам и усугубить цикл зависимости (Volkow et al., 2007). Развитие молекулярных исследований и методов нейровизуализации создает новые направления исследований, способствующих пониманию роли нейронов NAc в механизмах подкрепления. Понимание молекулярных механизмов положительных и отрицательных эмоциональных состояний весьма актуально, поскольку накопленные за десятилетия исследований знания используются для разработки новаторских подходов, которые могли бы использоваться в лечении и профилактике зависимости и других состояний (например, нарушений настроения), связанных с дисрегуляцией мотивации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман А. В., Бабаян Э. А., Звартау Э. Э. Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий. М.: Медицина, 1988. — 320 с.
2. Вартамян Г. А., Петров Е. С. Эмоции и поведение. Л.: Наука, 1989. — 150 с.

3. *Воеводин Е. Е.* Кортиколибериновые механизмы подкрепления и их модуляция нейропептидами и наркотгенами: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2007. — 24 с.
4. *Дробленков А. В.* Краткий микроскопический атлас ядерных и корковых центров мезокортиколимбической и некоторых других дофаминергических систем головного мозга крысы / Под ред. Н. Р. Карелиной. СПб.: СПбГПМА, 2006. — 33 с.
5. *Елисеева А. П.* Значение серотонинергической системы для формирования подкрепляющих механизмов мозга в онтогенезе у крыс: Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2005. — 24 с.
6. *Звартау Э. Э.* Методология изучения наркотоксикомании // Итоги науки и техники. Сер. Наркология. М.: ВНИИТИ. — 1988. — Т. 1. — С. 1–166.
7. *Лебедев А. А., Шабанов П. Д.* Сопоставление реакции самостимуляции и условного предпочтения места при введении фенамина у крыс // Журн. высш. нервн. деят. — 1992. — Т. 42, № 4. — С. 692–698.
8. *Любимов А. В.* Участие структур расширенной миндалины в подкрепляющем действии наркотенов: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2012. — 22 с.
9. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: Пособие для врачей. 15-е изд. М.: Новая волна, 2008. — С. 526–528.
10. *Менделевич В. Д.* Наркомания и наркология в России в зеркале общественного мнения и профессионального анализа. Казань: Медицина, 2006. — 262 с.
11. *Менделевич В. Д., Зобин М. Л.* Аддиктивное влечение. М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 264 с.
12. *Мещеров Ш. К.* Значение формирования дофаминергических систем мозга в онтогенезе для реализации эффектов психостимуляторов: Автореф. дисс... канд. мед. наук. СПб., 2001. — 24 с.
13. *Мещеров Ш. К.* Фармакологическая коррекция последствий социальной изоляции: Автореф. дис... д-ра мед. наук. СПб., 2004. — 48 с.
14. *Михеев В. В., Шабанов П. Д.* Фармакологическая асимметрия мозга. СПб.: Элби-СПб, 2006. — 368 с.
15. *Отеллин В. А.* Медиаторные системы головного мозга: субстрат межнейронных связей, мишени фармакологических воздействий и объемы трансплантации // Актуальные вопросы биологии и медицины. Фундаментальные и прикладные проблемы / Под ред. Н. П. Бехтеревой. Л.: АМН СССР. — 1990. — № 2. — С. 74–85.
16. *Симонов П. В.* Мотивированный мозг. М.: Наука, 1987. — 240 с.
17. *Симонов П. В.* Эмоции, потребности, поведение. Избранные труды. М.: Наука, 2004. — Т. 1.
18. *Стрельцов В. Ф.* Значение гормональных механизмов в действии психостимуляторов на подкрепляющие системы мозга: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 2003. — 23 с.
19. *Стрельцов В. Ф.* Фармакология кортиколибериновых механизмов подкрепления и зависимости: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Смоленск: СГМА, 2009. — 46 с.
20. *Шабанов П. Д.* Психофармакология. СПб.: Н-Л, 2008. — 384 с.
21. *Шабанов П. Д.* Наркология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-медиа, 2012. — 834 с.
22. *Шабанов П. Д., Лебедев А. А.* Структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2007. — Т. 5, № 1. — С. 2–16.
23. *Шабанов П. Д., Лебедев А. А.* Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины у крыс // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2011. — Т. 97, № 2. — С. 180–188.
24. *Шабанов П. Д., Лебедев А. А.* Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2011. — Т. 97, № 8. — С. 804–813.
25. *Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К.* Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
26. *Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Стрельцов В. Ф.* Гормональные механизмы подкрепления. СПб.: Н-Л, 2008. — 208 с.
27. *Шабанов П. Д., Сапронов Н. С.* Психонейроэндокринология. СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 984 с.
28. *Albin R. L., Young A. B., Penney J. B.* The functional anatomy of basal ganglia disorders // Trends Neurosci. — 1989. — Vol. 12. — P. 366–375.
29. *Alheid G. F., Heimer L.* Theories of basal forebrain organization and the “emotional motor system” // Progr. Brain Res. — 1996. — Vol. 107. — P. 461–484.
30. *Bals-Kubik R., Ableitner A., Herz A., Shippenberg T. S.* Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1993. — Vol. 264. — P. 489–495.
31. *Benavides D. R., Quinn J. J., Zhong P.* et al. Cdk5 modulates cocaine reward, motivation, and striatal neuron excitability // Journal Neurosci. — 2007. — Vol. 27. — P. 12967–12976.
32. *Bodnar R. J., Glass M. J., Ragnauth A., Cooper M. L.* General, mu and kappa opioid antagonists in the nucleus accumbens alter food intake under deprivation, glucoprivic and palatable conditions // Brain Res. — 1995. — Vol. 700. — P. 205–212.
33. *Bozarth M. A., Wise R.* Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats // Life Sci. — 1981. — Vol. 28. — P. 551–555.
34. *Bozarth M. A., Wise R. A.* Neural substrates of opiate reinforcement // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 1983. — Vol. 7. — P. 569–575.
35. *Caine S. B., Negus S. S., Mello N. K.* Effects of dopamine D (1-like) and D (2-like) agonists on cocaine self-administration in rhesus monkeys: rapid assessment of cocaine dose-effect functions // Psychopharmacol. — 2000. Vol. — 148. — P. 41–51.
36. *Caine S. B., Negus S. S., Mello N. K., Bergman J.* Effects of dopamine D (1-like) and D (2-like) agonists in rats that self-administer cocaine // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1999. — Vol. 291. — P. 353–360.
37. *Carelli R. M., Ijames S. G., Crumling A. J.* Evidence that separate neural circuits in the nucleus accumbens encode cocaine versus “natural” (water and food) reward // J. Neurosci. — 2000. — Vol. 20. — P. 4255–4266.
38. *Carlezon W. A., Beguin C., DiNieri J. A.* et al. Depressive-like effects of the kappa-opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2006. — Vol. 316. — P. 440–447.
39. *Carlezon W. A., Boundy V. A., Haile C. N.* et al. Sensitization to morphine induced by viral-mediated gene transfer // Science. — 1997. — Vol. 277. — P. 812–814.
40. *Carlezon W. A., Devine D. P., Wise R. A.* Habit-forming actions of nomifensine in nucleus accumbens // Psychopharmacol. — 1995. — Vol. 122. — P. 194–197.
41. *Carlezon W. A., Duman R. S., Nestler E. J.* The many faces of CREB // Trends Neurosci. — 2005. — Vol. 28. — P. 436–445.
42. *Carlezon W. A., Nestler E. J.* Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? // Trends Neurosci. — 2002. — Vol. 25. — P. 610–615.
43. *Carlezon W. A., Thome J., Olson V. G.* et al. Regulation of cocaine reward by CREB // Science. — 1998. — Vol. 282. — P. 2272–2275.

44. Carlezon W. A., Thomas M. J. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis // *Neuropharmacology*. — 2009. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. 122–132.
45. Carlezon W. A., Wise R. A. Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex // *J. Neurosci*. — 1996. — Vol. 16. — P. 3112–3122.
46. Chang J. Y., Zhang L., Janak P. H., Woodward D. J. Neuronal responses in prefrontal cortex and nucleus accumbens during heroin self-administration in freely moving rats // *Brain Res*. — 1997. — Vol. 754. — P. 12–20.
47. Chao S. Z., Ariano M. A., Peterson D. A., Wolf M. E. D1 dopamine receptor stimulation increases GluR1 surface expression in nucleus accumbens neurons // *J. Neurochem*. — 2002. — Vol. 83. — P. 704–712.
48. Chartoff E. H., Mague S. D., Barhight M. F. et al. Behavioral and molecular effects of dopamine D1 receptor stimulation during naloxone-precipitated morphine withdrawal // *J. Neurosci*. — 2006. — Vol. 26. — P. 6450–6457.
49. Chartoff E. H., Pliakas A. M., Carlezon W. A. Microinjection of the L-type calcium channel antagonist diltiazem into the ventral nucleus accumbens shell facilitates cocaine-induced conditioned place preferences // *Biol. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 59. — P. 1236–1239.
50. Chen M. C., Parsegian A., Carlezon W. A. Effect of mesocorticolimbic microinjections of the kappa-opioid agonist U50,488 on intracranial self-stimulation in rats // *Soc. Neurosci. Abstr*. — 2008. — P. 34.
51. Childress A. R. What can human brain imaging tell us about the vulnerability to addiction and to relapse? // *Rethinking Substance Abuse: What the science shows and what we should do about it* / Ed. by W. R. Miller, K. M. Carroll. New York: Guilford, 2006. — P. 46–60.
52. Churchill L., Swanson C. J., Urbina M., Kalivas P. W. Repeated cocaine alters glutamate receptor subunit levels in the nucleus accumbens and ventral tegmental area of rats that develop behavioral sensitization // *J. Neurochem*. — 1999. — Vol. 72. — P. 2397–2403.
53. Cooper D. C., White F. J. L-type calcium channels modulate glutamate-driven bursting activity in the nucleus accumbens in vivo // *Brain Res*. — 2000. — Vol. 880. — P. 212–218.
54. De Rover M., Lodder J. C., Kits K. S. et al. Cholinergic modulation of nucleus accumbens medium spiny neurons // *Eur. J. Neurosci*. — 2002. — Vol. 16. — P. 2279–2290.
55. Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1988. — Vol. 85. — P. 5274–5278.
56. DiNieri J. A., Carle T., Nestler E. J., Carlezon W. A. Inducible disruption of CREB activity within nucleus accumbens alters sensitivity to rewarding and prodepressive drugs // *Soc. Neurosci. Abstr*. — 2006. — P. 32.
57. Dong Y., Saal D., Thomas M. et al. Cocaine-induced potentiation of synaptic strength in dopamine neurons: behavioral correlates in GluRA (-/-) mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 14282–14287.
58. Dong Y., Green T., Saal D. et al. CREB modulates excitability of nucleus accumbens neurons // *Nat. Neurosci*. — 2006. — Vol. 9. — P. 475–477.
59. Donzanti B. A., Althaus J. S., Payson M. M., Von Voigtlander P. F. Kappa agonist-induced reduction in dopamine release: site of action and tolerance // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. — 1992. — Vol. 78. — P. 193–210.
60. Dunn A. J. Stress-related activation of cerebral dopaminergic systems // *Ann. NY Acad. Sci*. — 1988. — Vol. 537. — P. 188–205.
61. Elmer G. I., Pieper J. O., Levy J. et al. Brain stimulation and morphine reward deficits in dopamine D₂ receptor-deficient mice // *Psychopharmacol*. — 2005. — Vol. 182. — P. 33–44.
62. Fibiger H. C., Nomikos G. G., Pfaus J. G., Damsma G. Sexual behavior, eating and mesolimbic dopamine // *Clin. Neuropharmacol*. — 1992. — Vol. 1, Suppl. 15. — P. 566A–567A.
63. Finlay J. M., Damsma G., Fibiger H. C. Benzodiazepine-induced decreases in extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens after acute and repeated administration // *Psychopharmacol*. — 1992. — Vol. 106. — P. 202–208.
64. Franklin T. R., Wang Z., Wang J. et al. Limbic activation to cigarette smoking cues independent of nicotine withdrawal: a perfusion fMRI study // *Neuropsychopharmacol*. — 2007. — Vol. 32. — P. 2301–2309.
65. Gerfen C. R., Engber T. M., Mahan L. C. et al. D₁ and D₂ dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons // *Science*. — 1990. — Vol. 250. — P. 1429–1432.
66. Goeders N. E., Smith J. E. Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement // *Science*. — 1983. — Vol. 221. — P. 773–775.
67. Gong S., Zheng C., Doughty M. L. et al. A gene expression atlas of the central nervous system based on bacterial artificial chromosomes // *Nature*. — 2003. — Vol. 425. — P. 917–925.
68. Grace A. A., Floresco S. B., Goto Y., Lodge D. J. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors // *Trends Neurosci*. — 2007. — Vol. 30. — P. 220–227.
69. Gracy K. N., Dankiewicz L. A., Koob G. F. Opiate withdrawal-induced fos immunoreactivity in the rat extended amygdala parallels the development of conditioned place aversion // *Neuropsychopharmacol*. — 2001. — Vol. 24. — P. 152–160.
70. Griffiths R. R., Aton N. A. Benzodiazepine self-administration in animals and humans: a comprehensive literature review // *NIDA Res. Monogr*. — 1980. — Vol. 33. — P. 22–36.
71. Guix T., Hurd Y. L., Ungerstedt U. Amphetamine enhances extracellular concentrations of dopamine and acetylcholine in dorsolateral striatum and nucleus accumbens of freely moving rats // *Neurosci. Lett*. — 1992. — Vol. 138. — P. 137–140.
72. Hakan R. L., Henriksen S. J. Opiate influences on nucleus accumbens neuronal electrophysiology: dopamine and non-dopamine mechanisms // *J. Neurosci*. — 1989. — Vol. 9. — P. 3538–3546.
73. Hallett P. J., Spoelgen R., Hyman B. T. et al. Dopamine D1 activation potentiates striatal NMDA receptors by tyrosine phosphorylation-dependent subunit trafficking // *J. Neurosci*. — 2006. — Vol. 26. — P. 4690–4700.
74. Harris G. C., Aston-Jones G. Involvement of D₂ dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome // *Nature*. — 1994. — Vol. 371. — P. 155–157.
75. Herman J. P., Rivet J. M., Abrous N., Le Moal M. Intracerebral dopaminergic transplants are not activated by electrical footshock stress activating in situ mesocorticolimbic neurons // *Neurosci. Lett*. — 1988. — Vol. 90. — P. 83–88.
76. Hoebel B. G., Monaco A. P., Hernandez L. et al. Self-injection of amphetamine directly into the brain // *Psychopharmacol*. — 1983. — Vol. 81. — P. 158–163.
77. Hollmann M., Hartley M., Heinemann S. Ca²⁺ permeability of KA-AMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition // *Science*. — 1991. — Vol. 252. — P. 851–853.
78. Hormes I. M., Rosin P. Does craving carvenature at the joints? Absence of the synonym for craving in many languages // *Addict. Behav*. — 2010. — Vol. 33, N 5. — P. 459–463.
79. Hu X. T., Basu S., White F. J. Repeated cocaine administration suppresses HVA-Ca²⁺ potentials and enhances activity of K⁺ channels in rat nucleus accumbens neurons // *J. Neurophysiol*. — 2004. — Vol. 92. — P. 1597–1607.
80. Ikemoto I. Involvement of the olfactory tubercle in cocaine reward: intracranial self-administration studies // *J. Neurosci*. — 2003. — Vol. 23. — P. 9305–9311.
81. Ikemoto S., Glazier B. S., Murphy J. M., McBride W. J. Role of dopamine D₁ and D₂ receptors in the nucleus ac-

- cumbens in mediating reward // *J. Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 8580–8587.
82. Imperato A., Obinu M. C., Demontis M. V., Gessa G. L. Cocaine releases limbic acetylcholine through endogenous dopamine action on D₁ receptors // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 229. — P. 265–267.
 83. Janak P. H., Chang J. Y., Woodward D. J. Neuronal spike activity in the nucleus accumbens of behaving rats during ethanol self-administration // *Brain Res.* — 1999. — Vol. 817. — P. 172–184.
 84. Johnson S. W., North R. A. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons // *J. Neurosci.* — 1992. — Vol. 12. — P. 483–488.
 85. Kalivas P. W., Duffy P. Similar effects of daily cocaine and stress on mesocorticolimbic dopamine neurotransmission in the rat // *Biol. Psychiatry.* — 1989. — Vol. 25. — P. 913–928.
 86. Kelley A. E., Bless E. P., Swanson C. J. Investigation of the effects of opiate antagonists infused into the nucleus accumbens on feeding and sucrose drinking in rats // *Journal Pharmacol. Exp. Ther.* — 1996. — Vol. 278. — P. 1499–1507.
 87. Kelley A. E. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2004. — Vol. 27. — P. 765–776.
 88. Kelsey J. E., Carlezon W. A., Falls W. A. Lesions of the nucleus accumbens in rats reduce opiate reward but do not alter context-specific opiate tolerance // *Behav. Neurosci.* — 1989. — Vol. 103. — P. 1327–1334.
 89. Kelz M. B., Chen J., Carlezon W. A. et al. Expression of the transcription factor deltaFosB in the brain controls sensitivity to cocaine // *Nature.* — 1999. — Vol. 401. — P. 272–276.
 90. Kessler R. C., Zhao S., Blazer D. G., Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey // *J. Affect. Disord.* — 1997. — Vol. 45. — P. 19–30.
 91. Kozlowski I., Mann R. E., Wilkinson D. A., Paulos C. X. Cravings are ambiguous: ask about urges or desires // *Addict. Behav.* — 1989. — Vol. 14, N 4. — P. 443–445.
 92. Koob G. F., Le Moal M. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory // *Pharmacopsychiatry.* — 2008. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. S32–S41.
 93. Kourrich S., Rothwell P. E., Klug J. R., Thomas M. J. Cocaine experience controls bidirectional synaptic plasticity in the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 7921–7928.
 94. Leone P., Pocock D., Wise R. A. Morphine-dopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1991. — Vol. 39. — P. 469–472.
 95. Liu Z. H., Shin R., Ikemoto S. Dual Role of Medial A10 Dopamine Neurons in Affective Encoding // *Neuropsychopharmacol.* — 2008, Preprint.
 96. Lobo M. K., Karsten S. L., Gray M. et al. FACS-array profiling of striatal projection neuron subtypes in juvenile and adult mouse brains // *Nat. Neurosci.* — 2006. — Vol. 9. — P. 443–452.
 97. Mague S. D., Pliakas A. M., Todtenkopf M. S. et al. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — Vol. 305. — P. 323–330.
 98. Maldonado R., Saiardi A., Valverde O. et al. Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D₂ receptors // *Nature.* — 1997. — Vol. 388. — P. 586–589.
 99. Malinow R., Malenka R. C. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2002. — Vol. 25. — P. 103–126.
 100. Mangiavacchi S., Wolf M. E. D1 dopamine receptor stimulation increases the rate of AMPA receptor insertion onto the surface of cultured nucleus accumbens neurons through a pathway dependent on protein kinase A // *J. Neurochem.* — 2004. — Vol. 88. — P. 1261–1271.
 101. Mansour A., Watson S. J., Akil H. Opioid receptors: past, present and future // *Trends Neurosci.* — 1995. — Vol. 18. — P. 69–70.
 102. Mark G. P., Rada P., Pothos E., Hoebel B. G. Effects of feeding and drinking on acetylcholine release in the nucleus accumbens, striatum, and hippocampus of freely behaving rats // *J. Neurochem.* — 1992. — Vol. 58. — P. 2269–2274.
 103. Marlatt G. Craving Notes // *Br. J. Addict.* — 1987. — Vol. 82. — P. 42–43.
 104. Mead A. N., Brown G., Le Merrer J., Stephens D. N. Effects of deletion of *gria1* or *gria2* genes encoding glutamatergic AMPA-receptor subunits on place preference conditioning in mice // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2005. — Vol. 179. — P. 164–171.
 105. Mead A. N., Zamanillo D., Becker N., Stephens D. N. AMPA-receptor GluR1 subunits are involved in the control over behavior by cocaine-paired cues // *Neuropsychopharmacology.* — 2007. — Vol. 32. — P. 343–353.
 106. McCarthy P. S., Walker R. J., Woodruff G. N. Depressant actions of enkephalins on neurones in the nucleus accumbens [proceedings] // *J. Physiol.* — 1977. — Vol. 267. — P. 40P–41P.
 107. McFarland K., Davidge S. B., Lapish C. C., Kalivas P. W. Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior // *J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1551–1560.
 108. Meredith G. E. The synaptic framework for chemical signaling in nucleus accumbens // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 877. — P. 140–156.
 109. Mzrahi R., Rusjan P., Agid O. et al. Adverse subjective experience with antipsychotics and its relationship to striatal and extrastriatal D₂ receptors: a PET study in schizophrenia // *Amer. J. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 164. — P. 630–637.
 110. Murai T., Koshikawa N., Kanayama T. et al. Opposite effects of midazolam and beta-carboline-3-carboxylate ethyl ester on the release of dopamine from rat nucleus accumbens measured by in vivo microdialysis // *Eur. J. Pharmacol.* — 1994. — Vol. 261. — P. 65–71.
 111. Nestler E. J., Carlezon W. A. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression // *Biol. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 59. — P. 1151–1159.
 112. Newton S. S., Thome J., Wallace T. L. et al. Inhibition of cAMP response element-binding protein or динорфин in the nucleus accumbens produces an antidepressant-like effect // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 10883–10890.
 113. Nicola S. M., Yun I. A., Wakabayashi K. T., Fields H. L. Firing of nucleus accumbens neurons during the consummatory phase of a discriminative stimulus task depends on previous reward predictive cues // *J. Neurophysiol.* — 2004. — Vol. 91. — P. 1866–1882.
 114. O'Donnell P., Grace A. A. Dopaminergic reduction of excitability in nucleus accumbens neurons recorded in vitro // *Neuropsychopharmacol.* — 1996. — Vol. 15. — P. 87–97.
 115. O'Donnell P., Grace A. A. Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 3622–3639.
 116. Olds M. E. Reinforcing effects of morphine in the nucleus accumbens // *Brain Res.* — 1982. — Vol. 237. — P. 429–440.
 117. Parsegian A., Todtenkopf M. S., Neve R. L., Carlezon W. A. Viral vector-induced elevations of CREB expression in the nucleus accumbens produces anhedonia in the rat intracranial self-stimulation (ICSS) test // *Soc. Neurosci. Abstr.* — 2006. — Vol. 33.
 118. Pennartz C. M., Boeijinga P. H., Lopes da Silva F. H. Locally evoked potentials in slices of the rat nucleus accumbens: NMDA and non-NMDA receptor mediated components and modulation by GABA // *Brain Res.* — 1990. — Vol. 529. — P. 30–41.
 119. Peoples L. L., West M. O. Phasic firing of single neurons in the rat nucleus accumbens correlated with the timing of intravenous cocaine self-administration // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16. — P. 3459–3473.

120. Peoples L. L., Kravitz A. V., Guillem K. The role of accumbal hypoactivity in cocaine addiction // *Sci. World J.* — 2007. — Vol. 7. — P. 22–45.
121. Pfaus J. G. Neurobiology of sexual behavior // *Curr. Opin. Neurobiol.* — 1999. — Vol. 9. — P. 751–758.
122. Pfeiffer A., Brantl V., Herz A., Emrich H. M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors // *Science.* — 1986. — Vol. 233. — P. 774–776.
123. Phillips A. G., LePiane G. Disruption of conditioned taste aversion in the rat by stimulation of amygdala: a conditioning effect, not amnesia // *J. Comp. Physiol. Psychol.* — 1980. — Vol. 94. — P. 664–674.
124. Pickens R., Johanson C. Craving: Consensus of status and agenda for future research. // *Drug Alcohol Depend.* — 1992. — Vol. 30. — P. 127–131.
125. Pliakas A. M., Carlson R. R., Neve R. L. et al. Altered responsiveness to cocaine and increased immobility in the forced swim test associated with elevated cAMP response element-binding protein expression in nucleus accumbens // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 7397–7403.
126. Rajadhyaksha A., Barczak A., Macias W. et al. L-Type Ca²⁺ channels are essential for glutamate-mediated CREB phosphorylation and c-fos gene expression in striatal neurons // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 6348–6359.
127. Roberts D. C., Koob G. F., Klonoff P., Fibiger H. C. Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxy dopamine lesions of the nucleus accumbens // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1980. — Vol. 12. — P. 781–787.
128. Robinson T., Berridge K. The neural basis craving: an incentive-sensitization theory of addiction // *Brain Res. Rev.* — 1993. — Vol. 18, N 3. — P. 247–291.
129. Roitman M. F., Wheeler R. A., Carelli R. M. Nucleus accumbens neurons are innately tuned for rewarding and aversive taste stimuli, encode their predictors, and are linked to motor output // *Neuron.* — 2005. — Vol. 45. — P. 587–597.
130. Shabanov P. D. The extended amygdala CRF receptors regulate the reinforcing effect of self-stimulation // *Int. J. Addiction Res.* — 2008. — Vol. 1, N 1. — P. 200–204.
131. Smith K. S., Berridge K. C. Opioid limbic circuit for reward: interaction between hedonic hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 1594–1605.
132. Snyder G. L., Allen P. B., Fienberg A. A. et al. Regulation of phosphorylation of the GluR1 AMPA receptor in the neostriatum by dopamine and psychostimulants in vivo // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 4480–4488.
133. Spanagel R., Herz A., Shippenberg T. S. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1992. — Vol. 89. — P. 2046–2050.
134. Stinus L., Le Moal M., Koob G. F. Nucleus accumbens and amygdala are possible substrates for the aversive stimulus effects of opiate withdrawal // *Neuroscience.* — 1990. — Vol. 37. — P. 767–773.
135. Sun X., Milovanovic M., Zhao Y., Wolf M. E. Acute and chronic dopamine receptor stimulation modulates AMPA receptor trafficking in nucleus accumbens neurons cocultured with prefrontal cortex neurons // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28. — P. 4216–4230.
136. Surmeier D. J., Ding J., Day M. et al. D₁ and D₂ dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons // *Trends Neurosci.* — 2007. — Vol. 30. — P. 228–235.
137. Svingos A. L., Colago E. E., Pickel V. M. Cellular sites for dinorfine activation of kappa-opioid receptors in the rat nucleus accumbens shell // *J. Neurosci.* — 1999. — Vol. 19. — P. 1804–1813.
138. Swanson G. T., Kamboj S. K., Cull-Candy S. G. Single-channel properties of recombinant AMPA receptors depend on RNA editing, splice variation, and subunit composition // *Journal Neurosci.* — 1997. — Vol. 17. — P. 58–69.
139. Taha S. A., Fields H. L. Encoding of palatability and appetitive behaviors by distinct neuronal populations in the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 1193–1202.
140. Tindell A. J., Berridge K. C., Aldridge J. W. Ventral pallidal representation of pavlovian cues and reward: population and rate codes // *J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1058–1069.
141. Tindell A. J., Smith K. S., Pecina S. et al. Ventral pallidum firing codes hedonic reward: when a bad taste turns good // *J. Neurophysiol.* — 2006. — Vol. 96. — P. 2399–2409.
142. Todtenkopf M. S., Marcus J. F., Portoghese P. S., Carlezon W. A. Effects of kappa-opioid receptor ligands on intracranial self-stimulation in rats // *Psychopharmacol.* — 2004. — Vol. 172. — P. 463–470.
143. Todtenkopf M. S., Parsegian A., Naydenov A. et al. Brain reward regulated by AMPA receptor subunits in nucleus accumbens shell // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — P. 11665–11669.
144. Todtenkopf M. S., Stellar J. R. Assessment of tyrosine hydroxylase immunoreactive innervation in five subregions of the nucleus accumbens shell in rats treated with repeated cocaine // *Synapse.* — 2000. — Vol. 38. — P. 261–270.
145. Trujillo K. A., Belluzzi J. D., Stein L. Opiate antagonists and self-stimulation: extinction-like response patterns suggest selective reward deficit // *Brain Res.* — 1989. — Vol. 492. — P. 15–28.
146. Turgeon S. M., Pollack A. E., Fink J. S. Enhanced CREB phosphorylation and changes in c-Fos and FRA expression in striatum accompany amphetamine sensitization // *Brain Res.* — 1997. — Vol. 749. — P. 120–126.
147. Uchimura N., Higashi H., Nishi S. Membrane properties and synaptic responses of the guinea pig nucleus accumbens neurons in vitro // *J. Neurophysiol.* — 1989. — Vol. 61. — P. 769–779.
148. Vekovischeva O. Y., Zamanillo D., Echenko O. et al. Morphine-induced dependence and sensitization are altered in mice deficient in AMPA-type glutamate receptor-A subunits // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 4451–4459.
149. Volkow N. D., Fowler J. S., Wang G. J. et al. Dopamine in drug abuse and addiction: results of imaging studies and treatment implications // *Arch. Neurol.* — 2007. — Vol. 64. — P. 1575–1579.
150. Wadenberg M. L. A review of the properties of spiradoline: a potent and selective kappa-opioid receptor agonist // *CNS Drug Rev.* — 2003. — Vol. 9. — P. 187–198.
151. Weiss R. D. Adherence to pharmacotherapy in patients with alcohol and opioid dependence // *Addiction.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1382–1392.
152. Welter M., Vallone D., Samad T. A. et al. Absence of dopamine D₂ receptors unmasks an inhibitory control over the brain circuitries activated by cocaine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 6840–6845.
153. West T. E., Wise R. A. Effects of naltrexone on nucleus accumbens, lateral hypothalamic and ventral tegmental self-stimulation rate-frequency functions // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 462. — P. 126–133.
154. Wheeler R. A., Twining R. C., Jones J. L. et al. Behavioral and electrophysiological indices of negative affect predict cocaine self-administration // *Neuron.* — 2008. — Vol. 57. — P. 774–785.
155. Wise R. A. Addictive drugs and brain stimulation reward // *Annu. Rev. Neurosci.* — 1996. — Vol. 19. — P. 319–340.
156. Wise R. A. Neuroleptics and operant behavior: the anhedonia hypothesis // *Behav. Brain Sci.* — 1982. — Vol. 5. — P. 39–87.
157. Wise R. A., Bozarth M. A. A psychomotor stimulant theory of addiction // *Psychol. Rev.* — 1987. — Vol. 94. — P. 469–492.
158. Wise R. A., Rompre P. P. Brain dopamine and reward // *Annu. Rev. Psychol.* — 1989. — Vol. 40. — P. 191–225.

159. Wood P.L. Actions of GABAergic agents on dopamine metabolism in the nigrostriatal pathway of the rat // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1982. — Vol. 222. — P. 674–679.
160. Yun I.A., Wakabayashi K.T., Fields H.L., Nicola S.M. The ventral tegmental area is required for the behavioral and nucleus accumbens neuronal firing responses to incentive cues // J. Neurosci. — 2004. — Vol. 24. — P. 2923–2933.
161. Yun I.A., Nicola S.M., Fields H.L. Contrasting effects of dopamine and glutamate receptor antagonist injection in the nucleus accumbens suggest a neural mechanism underlying cue-evoked goal-directed behavior // Eur. J. Neurosci. — 2004. — Vol. 20. — P. 249–263.
162. Zahm D.S. Functional-anatomical implications of the nucleus accumbens core and shell subterritories // Ann. NY Acad. Sci. — 1999. — Vol. 877. — P. 113–128.
163. Zhang X.F., Hu X.T., White F.J. Whole-cell plasticity in cocaine withdrawal: reduced sodium currents in nucleus accumbens neurons // J. Neurosci. — 1998. — Vol. 18. — P. 488–498.

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF THE REWARDS AND PUNISHMENT SYSTEMS IN THE BRAIN AFTER ACTIVATION OF NUCLEUS ACCUMBENS

Sheveleva M. V., Lebedev A. A., Roik R. O., Shabanov P. D.

◆ **Summary:** The review devoted to neurobiological mechanisms of both positive and negative reinforcement is represented. The key role in these processes plays the nucleus accumbens as a part of the extended amygdala system. The afferent and efferent connections of the n.accumbens, starting mechanisms of the n.accumbens involvement in emotional reactions, interactions between n.accumbens and other structures of the extended amygdala system, and neurochemical organization of the n.accumbens and all system of reinforcement are discussed in the article. The special attention is taken to the n.accumbens participation in addictive behavior.

◆ **Key words:** reinforcement; mechanisms; nucleus accumbens; addictive behavior.

◆ Информация об авторах

Шевелева Мария Владимировна — соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: shevelevamary@yandex.ru.

Лебедев Андрей Андреевич — д. б. н., профессор, старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: aalebedev@yandex.ru.

Роик Роман Олегович — к. м. н., старший научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Sheveleva Mariya Vladimirovna — Fellow (Pharmacology), Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: shevelevamary@yandex.ru.

Lebedev Andrey Andreyevich — Dr. Biol. Sci. (Physiology), Professor, Senior Researcher, Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: aalebedev@yandex.ru.

Roik Roman Olegovich — PhD (Pharmacology), Senior Researcher, Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.