

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УСЛОВНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ МЕСТА У КРЫС

УДК 616-092.9+ 612.833.81

© Р. О. Роик, А. А. Смирнов, П. М. Виноградов, А. М. Потапкин, А. А. Лебедев

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

Ключевые слова:

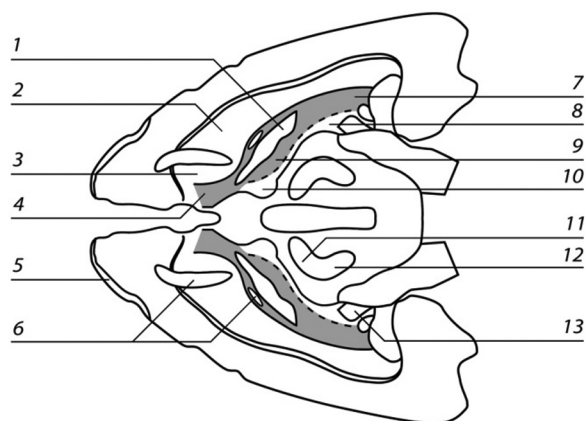
прилежащее ядро; ГАМК; дофамин; опиоиды; условное предпочтение места наркогены.

Резюме

Целью исследования явилось выяснение значения системы дофамина, ГАМК, опиоидов и входящих натриевых каналов нейронов прилежащего ядра для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (психостимуляторов, опиатов, опиоидов) на условную реакцию предпочтения места (УРПМ) у крыс. Крысам самцам Вистар вживляли микроканюли в прилежащее ядро (система расширенной миндалины) для введения фармакологических веществ (1 мкг в 1 мкл на инъекцию). У крыс вырабатывали УРПМ одного из наркогенов в течение 8 дней. Для анализа использовали блокатор входящих ионных токов Na^+ (лидокаин), антагонисты ГАМК_A-рецепторов (биккуллин), D₁-рецепторов дофамина (SCH23390), D₂-рецепторов дофамина (сульпирид) и опиоидных рецепторов (наллоксон), которые вводили внутривентрикулярно в прилежащее ядро. Большинство исследованных блокаторов уменьшало или устраняло подкрепляющие эффекты фенамина. Активация подкрепления фентанилом снималась биккуллином, лидокаином и налоксоном, но не антагонистами рецепторов дофамина (SCH23390 и сульпирид). Практически ни один из исследованных фармакологических блокаторов не влиял на УРПМ, активируемую этаминаломнатрием, за исключением биккуллина, ее снижавшим. Наконец, эффекты лей-энкефалина устранялись налоксоном и SCH23390, но усиливались биккуллином. Сульпирид и лидокаин в этом случае не влияли на УРПМ лей-энкефалина. Сделан вывод, что в прилежащем ядре сопрягаются разные управляющие механизмы положительного условнорефлекторного подкрепления (ГАМК-, дофамин- и опиоидергические).

Современные представления о механизмах подкрепляющего действия наркогенов (опиоидов и неопиоидов) основываются на существовании в головном мозге системы специализированных эмоциогенных структур, прежде всего, структур, иннервируемых медиальным переднемозговым пучком (состоит приблизительно из 50000 аксонов), включая гипоталамус и структуры расширенной миндалины, которые опосредуют их действие на эффекторные органы [2, 8, 9]. Одной

из ключевых структур в механизмах подкрепления, активируемых различными наркогенами, традиционно рассматривают прилежащее ядро (n. accumbens) [10, 11, 16]. Именно через него и реализуются подкрепляющие эффекты опиатов (морфин, героин) и психостимуляторов (кокаин, амфетамин), активирующих дофаминергическую систему мозга [18, 19, 21, 22]. Выделение в последние 10–15 лет особой морфофункциональной эмоциогенной системы мозга — системы расширенной миндалины (extended amygdala), — куда вошли ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины, медиальная часть (shell) прилежащего ядра и безымянная субстанция (рис. 1), как структурно-функциональной системы обеспечения эмоционально-мотивационных эффектов разных наркогенов [5, 7, 10, 12, 18], заставило пересмотреть представления об исключительной роли прилежащего ядра в механизмах подкрепления. Исходя из современных представлений,



■ Рисунок 1. Схематическое изображение системы расширенной миндалины (затемненная область) в горизонтальной плоскости у крыс

Цифрами обозначены: 1 — дорсо-вентральный паллидум; 2 — хвостатое ядро-скорлупа; 3 — прилежащее ядро (core); 4 — прилежащее ядро (shell); 5 — латеральный обонятельный тракт; 6 — передняя комиссура; 7 — центральное ядро миндалины; 8 — медиальная область миндалины; 9 — латеральное ядро ложа конечной полоски; 10 — медиальное ядро ложа конечной полоски; 11 — паравентрикулярное ядро гипоталамуса; 12 — латеральный гипоталамус; 13 — зрительный тракт

прилежащее ядро, иннервируемое дофаминергическими терминалями, идущими из вентральной области покрышки, может рассматриваться как регулятор, в основном, положительных эффектов (потребления пищи, воды, самораздражения мозга, самовведения веществ, иного действия наркотиков, приводящих к чувству удовольствия и удовлетворения), а система кортиколиберина (КРГ), центрального звена механизмов стресса, в том числе локализованная и в прилежащем ядре, — как основа регуляции негативных эмоциональных реакций (страха, тревоги, фрустраций и избавления от них) [2, 6, 19].

С целью уточнения значения прилежащего ядра в механизмах условнорефлекторного предпочтения, активируемого разными психотропными веществами, мы провели нейрофармакологический анализ этих эффектов, блокируя рецепторы дофамина, ГАМК, опиоидов или входящих каналов для ионов натрия в медиальной части прилежащего ядра и анализируя реакцию условного предпочтения места (УРПМ). Тем самым мы попытались вскрыть не только значение самого прилежащего ядра в эмоциогенных эффектах психотропных средств, но и проанализировать механизмы сопряжения разных нейромедиаторов (дофамин, ГАМК, опиоиды) в реализации эмоциогенных реакций, главным образом УРПМ у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 119 крысах самцах Вистар массой 200–240 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при температуре 22 ± 2 °С. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

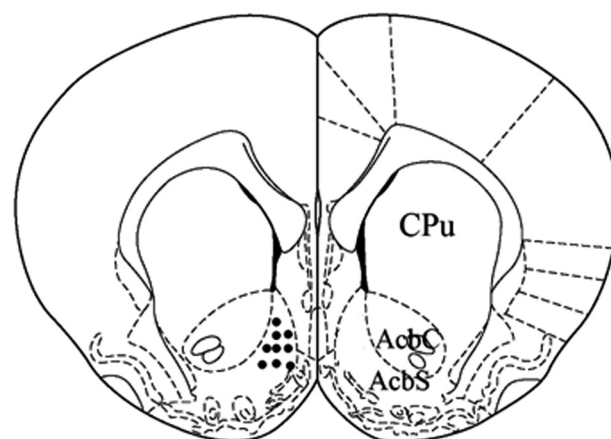
Вживление канюль в мозг крысам проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Канюли из нержавеющей стали диаметром 0,25 мм вживляли униполярно в левое прилежащее ядро (рис. 2) по следующим координатам: AP = 2,2 вперед от брегмы, SD = 1,2 мм латерально от сагитального шва, H = 6,5 мм от поверхности черепа [20]. Канюли фиксировали на черепе животного самотвердеющей пластмассой и после операции закрывали специальным колпачком, который временно снимали для введения веществ в структуру мозга. Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции.

Условную реакцию предпочтения места (УРПМ) вырабатывали в установке размером 60 × 30 × 30 см, состоящей из двух одинаковых квадратных камер (отсеков), соединенных дверцей размером 10 × 10 см [1, 17]. Внутренняя поверх-

ность камер была окрашена в белый цвет. Текстура пола отличалась: в одной камере она представляла мелкую решетку, в другой — гладкий темно-коричневый пол. Выработку УРПМ производили в течение 8 дней. В 1-й день крысу помещали на 10 мин в установку при открытой дверце для ознакомления и определения исходного предпочтения одного из отсеков установки. Начиная со 2-го дня опыта, каждой крысе вводили либо один из фармакологических препаратов (на 2-й, 4-й и 6-й дни), либо физиологический раствор (на 3-й, 5-й и 7-й дни) и сразу же помещали на 60 мин в установку: в непредпочитаемый отсек в случае введения наркотика и в предпочитаемый отсек в случае введения физиологического раствора. Дверца между отсеками установки в этом случае была закрыта. На 8-й день опыта дверцу открывали и помещали животное на 10 мин в непредпочитаемый отсек без введения препарата. Регистрировали время нахождения в каждом из отсеков и число переходов из отсека в отсек. Увеличение времени в исходно непредпочитаемом отсеке камеры трактовали как условное предпочтение места (основной критерий — увеличение времени пребывания в непредпочитаемом отсеке выше 50 % от всей экспозиции). Дополнительным критерием предпочтения служило общее увеличение числа переходов из отсека в отсек.

По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков канюль на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля.

Для фармакологического анализа использовали психомоторный стимулятор фенамин (1 мг/кг), синтетический опиатный анальгетик фентанил (0,1 мг/кг), барбитурат этаминал-натрий (5 мг/кг), опиоид лей-энкефалин (0,1 мг/кг), кото-



■ Рисунок 2. Проекция (основные места) инъекций фармакологических средств в медиальную часть прилежащего ядра 2,2 мм вперед от брегмы черепа крысы (отмечено темными кружками)

AcbS — *n. accumbens shell*, AcbC — *n. accumbens core*, CPu — хвостатое ядро (*n. caudatum*) и скорлупа (*putamen*)

■ Таблица 1. Влияние введения бикукуллина в прилежащее ядро на экспрессию условной реакции предпочтения места наркотенов (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс

Препараты	Время в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин опыта, с		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±31,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	482,1±65,7*	10,4±2,3	9,3±1,9
Бикукуллин + фенамин	183,6±26,7	224,0±33,2	12,5±1,8	4,2±3,54*
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
Бикукуллин + фентанил	126,4±22,6	378,5±36,4*	5,2±1,3	4,4±1,5
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	321,4±32,8*	12±3,4	15,6±1,6
Бикукуллин + этаминал-натрий	202,9±26,7	248,2±37,6	6,3±2,1	4,4±1,1
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	331,1±39,1*	4,3±0,9	6,7±1,6
Бикукуллин + лей-энкефалин	134,6±30,4	249,1±25,4*	8,8±2,4	4,9±2,0

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до обусловливания наркотенов

рые вводили внутривенно за 30 мин до изучения самостимуляции (после определения фоновых ее значений). Бикукуллин (антагонист ГАМК_A-рецепторов), лидокаин (блокатор входящих Na⁺ каналов), SCH23390 (антагонист D₁-рецепторов дофамина), сулпирид (антагонист D₂-рецепторов дофамина) и налоксон (избирательный антагонист опиоидных рецепторов), все по 1 мкг (Sigma, США) вводили внутривенно в прилежащее ядро через вживленную в эту мозговую структуру канюлю [4–7]. Субстанции веществ растворяли в дистиллированной воде и вводили в объеме 1 мкл с помощью микроинъектора СМА-100 (Швеция) в течение 30 с за 3–5 мин до введения наркотена. Каждую крысу обучали УРПМ один раз, то есть она получала 3 внутримозговые инъекции (блокатора рецепторов или физиологического раствора) и 6 внутривенных инъекций (3 наркотена + 3 физиологического раствора). Выборка для каждого вещества составила не менее 10–12 опытов. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента и пакета стандартных программ Statistica for Windows, версия 4.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования показали, что при системном введении фенамин (1 мг/кг), этаминал-натрий (5 мг/кг) и фентанил (0,1 мг/кг) во всех опытах более чем вдвое повышали время нахождения в не предпочитаемом отсеке (табл. 1). Лей-энкефалин (0,1 мг/кг) проявил нестабильный эффект предпочтения места, выявляемый не во всех опытах.

Внутривенное введение физиологического раствора, антагониста ГАМК_A-рецепторов (бикукуллина), ингибитора входящих Na⁺-каналов (лидокаина), антагонистов рецепторов дофамина (SCH23390 (D₁) и сулпирида (D₂)), а также антагониста опиоидных рецепторов налоксона (все

по 1 мкл) в прилежащее ядро достоверно не меняло время пребывания крыс в не предпочитаемом отсеке установки, что указывает на отсутствие у исследуемых блокаторов эффекта явного предпочтения места. Однако бикукуллин достоверно повышал число переходов из одного отсека в другой, что можно расценить как умеренное повышение подкрепляющих свойств, а лидокаин снижал этот показатель.

При внутривенном введении в прилежащее ядро антагонист ГАМК_A-рецепторов бикукуллин (1 мкг) блокировал эффекты фенамина, уменьшал подкрепляющее действие фентанила и этаминал-натрия и растормаживал УРПМ лей-энкефалина. Лидокаин (1 мкг), ингибитор входящих Na⁺-каналов, при введении в прилежащее ядро снижал подкрепляющие эффекты фенамина, устранял действие фентанила и не влиял на УРПМ, вызванное введением этаминала-натрия и лей-энкефалина (табл. 2). Антагонисты рецепторов дофамина SCH23390 (D₁) и сулпирид (D₂) не влияли на подкрепляющие свойства фентанила и этаминала-натрия (табл. 3 и 4) и снижали подкрепляющие свойства фенамина (в большей степени сулпирид) и лей-энкефалина (в большей степени SCH23390). Антагонист опиоидных рецепторов налоксон (1 мкг), как и ожидалось, блокировал подкрепляющие эффекты фентанила и лей-энкефалина и не влиял на УРПМ фенамина и этаминала-натрия (табл. 5).

Таким образом, большинство исследованных блокаторов уменьшает или устраняет подкрепляющие эффекты фенамина. Активация подкрепления фентанилом снимается бикукуллином, лидокаином и налоксоном, но не антагонистами рецепторов дофамина (SCH23390 и сулпирид). Практически ни один из исследованных фармакологических блокаторов не влиял на УРПМ, активируемую этаминалом-натрия, за исключением бикукуллина, ее снижавшую. Наконец, эффекты лей-энкефалина устранялись налоксоном и SCH23390, но усилива-

■ **Таблица 2. Влияние введения лидокаина в прилежащее ядро на экспрессию условной реакции предпочтения места наркотиков (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс**

Препараты	Время в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин опыта, с		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Фенамин 1 мг/кг	189,6±35,1	434,1±4,7*	10,4±2,3	9,3±1,9
Лидокаин + фенамин	210,1±28,9	271,3±32,1	11,3±2,3	8,6±3,7
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
Лидокаин + фентанил	210,1±23,7	373,6±25,7*	13,5±3,5	10,5±1,6
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	301,5±38,5*	10±2,6	12,3±2,4
Лидокаин + этаминал-натрий	187,1±22,5	210,6±25,3	5,5±1,1	4,5±1,6
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	323,1±29,1*	4,3±0,9	7,7±1,6*
Лидокаин + лей-энкефалин	156,1±20,9	365,9±28,0*	5,5±1,0	6,2±1,0

* — $p < 0,05$ в сравнении с показаниями до обусловливания наркотиками

■ **Таблица 3. Влияние введения SCH23390 в прилежащее ядро на экспрессию условной реакции предпочтения места наркотиков (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс**

Препараты	Время в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин опыта, с		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	442,1±45,6*	10,4±2,3	9,3±1,9
SCH23390 + фенамин	277,5±31,2	410±26,2*	5,2±1,2	10,2±2,4
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	288,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
SCH23390 + фентанил	151,5±32,2	343,1±36,2*	5,4±1,3	8,2±2,4
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	351,4±50,4*	13±3,4	18,6±2,8*
SCH23390 + этаминал-натрий	240,5±33,2	334,5±27,2*	5,3±1,4	9,5±2,6*
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	373,1±59,1*	4,3±0,9	6,7±1,6
SCH23390 + лей-энкефалин	296,5±25,2	246,8±25,1	4,8±1,3	3,7±1,1

* — $p < 0,05$ в сравнении с показаниями до обусловливания наркотиками

■ **Таблица 4. Влияние введения сульпирида в прилежащее ядро на экспрессию условной реакции предпочтения места наркотиков (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс**

Препараты	Время в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин опыта, с		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	482,1±65,7*	10,4±2,3	9,3±1,9
Сульпирид + фенамин	321,7±44,7	336,6±41,7	6,4±1,4	5,7±1,4
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	6,4±1,7	8,8±1,5
Сульпирид + фентанил	294,7±34,5	441,4±35,8*	10,2±2,5	9,2±1,7
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	351,4±50,4*	13±3,4	18,6±2,8*
Сульпирид + этаминал-натрий	201,7±24,8	311,9±41,8*	6,3±1,6	6,2±1,4
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	373,1±59,1*	4,3±0,9	6,7±1,6
Сульпирид + лей-энкефалин	262,7±34,3	331,2±41,8*	4,1±1,3	9,2±1,8*

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ в сравнении с показаниями до обусловливания наркотиками

Таблица 5. Влияние введения налоксона в прилежащее ядро на экспрессию условной реакции предпочтения места наркотиков (фенамина, этаминал-натрия, фентанила и лей-энкефалина) у крыс

Препараты	Время в исходно не предпочитаемом отсеке за 10 мин опыта, с		Число переходов из отсека в отсек за 10 мин опыта	
	До обусловливания	После обусловливания	До обусловливания	После обусловливания
0,9% раствор NaCl (контроль)	146,4±23,2	176,4±41,5	7,2±1,4	9,2±1,6
Фенамин 1 мг/кг	202,0±35,8	482,1±65,7*	10,4±2,3	9,3±1,9
Налоксон + фенамин	321,7±44,7	436,6±41,7*	8,5±1,2	8,3±1,7
Фентанил 0,1 мг/кг	156,6±22,2	406,7±53,9*	5,4±1,6	11,8±3,5*
Налоксон + фентанил	294,7±34,5	344,4±35,8	6,4±1,7	8,8±1,5
Этаминал-натрий 5 мг/кг	211,9±35,3	351,4±50,4*	13±3,4	18,6±2,8*
Налоксон + этаминал-натрий	211,7±24,8	414,3±41,8*	7,4±1,4	8,3±2,5
Лей-энкефалин 0,1 мг/кг	188,6±30,6	373,1±59,1*	4,3±0,9	6,7±1,6
Налоксон + лей-энкефалин	262,7±34,3	331,2±41,8*	4,4±1,1	8,5±1,9*

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до обусловливания наркотиками

лись бикикуллином. Сулпирид и лидокаин в этом случае не влияли на УРПМ лей-энкефалина.

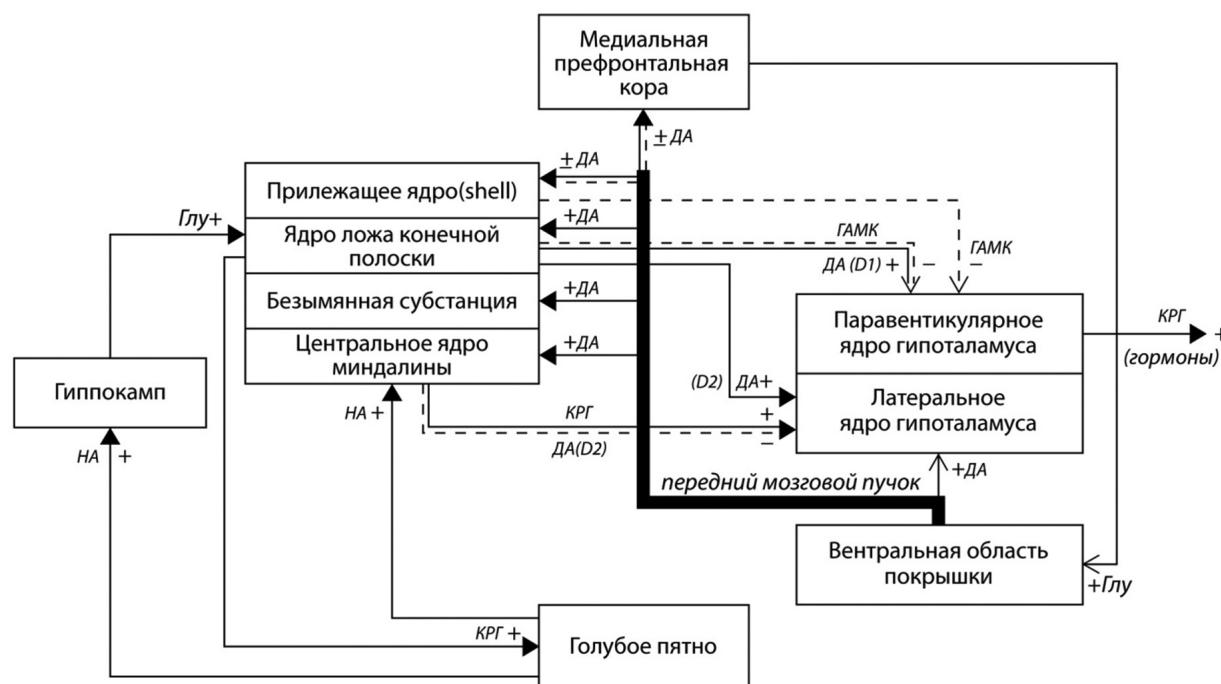
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты демонстрируют, что УРПМ, как и реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса [3, 23–25], можно рассматривать как достаточно адекватную модель для изучения межструктурных взаимодействий в головном мозге и для оценки подкрепляющих свойств фармакологических агентов, обладающих наркотическим потенциалом. Особенностью реализации данной методики является формирование под влиянием наркотиков устойчивого предпочтения одного из отсеков установки, в обычных условиях не (мало)предпочитаемого. В этом случае препараты, обладающие функциональным антагонизмом к наркотикам (в наших опытах бикикуллин, лидокаин, налоксон, SCH23390 и сулпирид) действуют противоположным образом, устраняя это стойкое предпочтение места. На этом основании можно заключить, что исследуемые препараты подавляют подкрепляющие свойства наркотиков на условнорефлекторное подкрепление (УРПМ).

В наших исследованиях большинство примененных блокаторов уменьшало или устраняло подкрепляющие эффекты фенамина. То же самое можно отметить и для агониста μ -опиоидных рецепторов фентанила (активны были бикикуллин, лидокаин и налоксон). Сопоставление этих двух феноменов указывает на то, что подкрепляющие эффекты психостимуляторов и опиатов имеют общие механизмы, несмотря на их нейрхимическую неодинаковость. Если фенамин проявляет свойства типичного непрямого агониста рецепторов дофамина и норадреналина, усиливая их высвобождение из пресинаптических терминалей [4, 14],

то фентанил активирует μ -опиоидные рецепторы. Следовательно, исходящие из прилежащего ядра аксоны нейронов, контролирующие выработку УРПМ, так же как и самостимуляцию латерального гипоталамуса, имеют неоднородную (гетерогенную) нейрхимическую организацию, включающую рецепторы дофамина (подтверждается действием антагонистов дофамина SCH23390 и сулпирида), ГАМК (действие бикикуллина) и опиоидные рецепторы (действие налоксона). Тогда становится понятным факт, что подкрепляющие эффекты фенамина, как и ожидалось, блокируются его антагонистами (SCH23390 и сулпирид), но не только: активными оказываются бикикуллин (ГАМК), лидокаин (входящие Na-каналы) и налоксон (опиоидные рецепторы). В случае действия фентанила активными также оказываются бикикуллин, лидокаин и налоксон, но не антагонисты дофамина. Аналогично этому было и действие лей-энкефалина, которое устраняется налоксоном. Важно отметить, что подкрепляющие эффекты этаминал-натрия на УРПМ практически не устранялись ни одним из исследованных блокаторов рецепторов, за исключением бикикуллина, ее снижавшую. Наконец, эффекты лей-энкефалина устранялись налоксоном и SCH23390, но усиливались бикикуллином. Сулпирид и лидокаин в этом случае не влияли на УРПМ лей-энкефалина.

Если сопоставить описанные данные с результатами, полученными нами ранее при изучении самостимуляции латерального гипоталамуса [5, 6], то видно, что блокада рецепторов ГАМК, дофамина и кортиколиберина в прилежащем ядре либо подавляет самостимуляцию латерального гипоталамуса (бикукуллин, SCH23390, сулпирид, астресин), либо умеренно активирует ее (лидокаин, +16%). С одной стороны, это указывает на управляющее влияние со стороны прилежащего ядра



■ Рисунок 3. Функциональное взаимодействие структур расширенной миндалины в реализации подкрепляющих эффектов наркотиков в тесте самостимуляции гипоталамуса [10, 24]

Сплошными стрелками отмечены положительные влияния, пунктирными — отрицательные влияния. ДА — дофамин, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, Глу — глутамат, КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон, НА — норадреналин

на латеральный гипоталамус. Однако не только прилежащее ядро, но и другие структуры расширенной миндалины оказывают управляющее действие на гипоталамус (рис. 3). Так, в наших опытах показано [6], что блокада ГАМК_A-рецепторов (бикукуллин), входящих ионных токов Na⁺ (лидокаин) или D₁-рецепторов дофамина (SCH23390) в ядре ложа конечной полоски снижала, а блокада D₂-рецепторов дофамина (сульпирид) умеренно повышала самостимуляцию латерального гипоталамуса. Интересно отметить, что в противоположность прилежащему ядру, блокада рецепторов в ядре ложа конечной полоски, также входящем в систему расширенной миндалины, выявила иную закономерность по степени угнетения самостимуляции: лидокаин > SCH23390 ≈ бикукуллин (вещества расположены в порядке убывания активности). То есть бикукуллин, наиболее активно действует в прилежащем ядре, а в ядре ложа наибольшая активность отмечена у лидокаина, в то время как он, напротив, повышал самостимуляцию гипоталамуса после введения в прилежащее ядро. Антагонисты рецепторов дофамина (SCH23390 и сульпирид) проявляли при этом умеренную блокирующую активность.

С другой стороны, УРПМ является типичной условнорефлекторной реакцией, в формировании которой задействованы не только системы дофамина и ГАМК, но и холинергические структуры.

К последним можно отнести структуры вентрального паллидума и, главное, гигантоклеточное ядро [13, 15]. Обе эти структуры осуществляют двигательный (реализационный) контроль за условнорефлекторной деятельностью. Реакция самостимуляции, несмотря на ее сравнительно тонкую физиологическую организацию, жестко детерминирована, работает по принципу «все или ничего» и практически исключает вспомогательные двигательные компоненты, характерные для иных видов условнорефлекторной деятельности. УРПМ, напротив, предусматривает большее число степеней свободы в поведении животного (выбрать предпочитаемый или не предпочитаемый отсек установки при возможности многократных переходов из одного отсека в другой), кроме того, УРПМ вырабатывается на фоне введения фармакологически активного вещества при тестировании без него, тогда как реакция самостимуляции вырабатывается до введения фармакологического агента вообще (так называемое первичное, или безусловное подкрепление).

Приведенные рассуждения предполагают возможность модуляции УРПМ разными фармакологическими агентами. Действительно, в случае активации УРПМ фенамином и фентанилом здесь наиболее активны бикукуллин (антагонист ГАМК), налоксон (антагонист опиоидных рецепторов) и лидокаин, неспецифически блокирующий входя-

щие Na-каналы. Антагонисты дофамина обладали невысокой активностью при введении большинства исследованных наркотиков, что указывает на меньшее значение рецепторов дофамина в осуществлении условнорефлекторной деятельности, подобной УРПМ. Следовательно, в прилежащем ядре сопрягаются разные управляющие механизмы положительного условнорефлекторного подкрепления (ГАМК-, дофамин- и опиоидергические).

Поддержано грантом РФФИ № 13-04-00186 а.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Лебедев А. А., Любимов А. В., Шабанов П. Д. Механизмы срыва, или возобновления потребления психоактивных средств // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2011. — Т. 9, № 4. — С. 3–17.
3. Менделевич В. Д., Зобин М. Л. Аддиктивное влечение. — М.: Медпресс-информ, 2012. — 264 с.
4. Шабанов П. Д. Психофармакология. — СПб.: Н-Л, 2008. — 384 с.
5. 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.
6. 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.
7. Шабанов П. Д., Лебедев А. А. Нейрохимические механизмы прилежащего ядра, реализующие подкрепляющие эффекты самостимуляции латерального гипоталамуса // Мед. акад. журн. — 2012. — Т. 12, № 2. — С. 68–76.
8. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
9. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Стрельцов В. Ф. Гормональные механизмы подкрепления. — СПб.: Н-Л, 2008. — 278 с.
10. Alheid G. F., Heimer L. Theories of basal forebrain organization and the “emotional motor system” // Progr. Brain Res. — 1996. — Vol. 107. — P. 461–484.
11. Buijnzeel A. W., Gold M. S. The role of corticotrophin-releasing factor-like peptides in cannabis, nicotine, and alcohol dependence // Brain Res. Rev. — 2005. — Vol. 49. — P. 505–528.
12. Buffalari D. M., See R. E. Inactivation of the bed nucleus of the stria terminalis in an animal model of relapse: Effects on conditioned cue-induced reinstatement and its enhancement by yohimbine // Psychopharmacology. — 2011. — Vol. 213. — P. 19–23.
13. Carlezon W. A., Thomas M. J. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis // Neuropharmacology. — 2009. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. S122–S132.
14. Childs E., de Wit H. Amphetamine-induced place preference in humans // Biol. Psychiatry. — 2009. — Vol. 65. — P. 900–904.
15. Feltenstein M. W., See R. E. The neurocircuitry of addiction: An overview // Brit. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 154. — P. 261–274.
16. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neurosci. Biobehav. Rev. — 2010. — Vol. 35, N 2. — P. 129–150.
17. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S. L., Engel J. A. Ghrelin receptor antagonism attenuates cocaine- and amphetamine-induced locomotor stimulation, accumbal dopamine release, and conditioned place preference // Psychopharmacology (Berl.) — 2010. — Vol. 211, N 4. — P. 415–422.
18. Koob G. F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward, and emotional memory // Pharmacopsychiatry. — 2009. — Vol. 42, Suppl. 1. — P. S32–S41.
19. Koob G. F. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction // Neuropharmacology. — 2009. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. 18–31.
20. König K. P., Klippel A. A. A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. — Baltimore, 1963. — 214 p.
21. Shabanov P. D., Lebedev A. A. Involvement of GABA and dopaminergic mechanisms of the bed nucleus of the stria terminalis in the reinforcing effects of psychotropic substances mediated via the lateral hypothalamus // Neurosci. Behav. Physiol. — 2013. — Vol. 43, N 4. — P. 485–491.
22. Shabanov P. D., Lebedev A. A., Bychkov E. R. Influences of intrauterine ethanol on the maturation of the monoaminergic systems in the developing rat brain // Neurosci. Behav. Physiol. — 2013. — Vol. 43, N 8. — P. 951–956.
23. Schultz W. Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. // Behav. Brain Func. — 2010. — Vol. 6, N 24. — P. 2–9.
24. Waraczynski M., Salemm J., Farral B. Brain stimulation reward is affected by D2 dopamine receptor manipulations in the extended amygdala but not the nucleus accumbens // Behav. Brain Res. — 2010. — Vol. 208, N 2. — P. 626–635.
25. Wise R. A. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis // Neurotox. Res. — 2008. — Vol. 14, N 2. — P. 169–183.

CENTRAL MECHANISMS OF CONDITIONED PLACE PREFERENCE IN RATS

R. O. Roik, A. A. Smirnov, P. M. Vinogradov, A. M. Potapkin, A. A. Lebedev

◆ **Summary:** The purpose of the investigation was to clear the significance of dopamine, GABA, opioids and sodium influx ionic currents of the nucleus accumbens neurons for the reinforcing effects of a number of psychotropic drugs (opiates, opioids, psychostimulants) on conditioned place preference (CPP) in rats. The microcannules were implanted into the nucleus accumbens (the extended amygdala system) of the Wistar male rats to inject the drugs studied (1 µg in 1 µl in volume for each injection). The rats were learned CPP of a one of narcotics during 8 days. Some drugs, lidocain, a blocker of sodium influx ionic currents, antagonists of GABA_A receptors bicuculline, D₁ dopamine receptors SCH23390, D₂ dopamine receptors sulpiride and opioid receptors naloxone, administered intrastructurally into the nucleus accumbens, were used for pharmacological analysis. The majority of the blockers studied decreased or abolished the reinforcing effects of amphetamine. Activation of reinforcement by means of fentanyl was reversed with bicuculline, lidocain and naloxone but did not change with

dopamine antagonists (SCH23390 and sulpiride). None of the blockers studied effect on CPP of sodium ethaminal excluding bicuculline which reduced it. At last, the leu-enkephaline effects were reversed with naloxone and SCH23390, but strengthened with bicuculline. Sulpiride and lidocain did not effect on CPP of leu-enkephaline. Therefore, the different mechanisms (GABA-, dopamine- and opioidergic) controlling the positive conditioned reinforcement are collected in the nucleus accumbens.

◆ **Key words:** nucleus accumbens; GABA; dopamine; opioids; conditioned place preference; narcogenics.

◆ Информация об авторах

Роик Роман Олегович — к.м.н., с.н.с. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12. E-mail: dr.roik@mail.ru.

Смирнов Александр Анатольевич — соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

Виноградов Петр Михайлович — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

Потапкин Александр Михайлович — аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

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

Smirnov Aleksandr Anatolyevich — Postgraduate Student (Pharmacology), Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia.

Vinogradov Petr Mikhaylovich — Postgraduate Student (Pharmacology), Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia.

Potapkin Aleksandr Mikhaylovich — Postgraduate Student (Pharmacology), Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia.

Lebedev Andrey Andreyevich — Doctor of Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Leading Researcher, Anichkov Dept. of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS. 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12, Russia. E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru.