

УДК 612.825:612.822.

РОЛЬ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР СТВОЛА МОЗГА В ОРГАНИЗАЦИИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЕДЕНЧЕСКОГО АКТА

Павленко В.Б.

Любая деятельность человека и животных в значительной степени складывается из целенаправленных поведенческих актов, в том числе произвольных. Изучение формирования поведенческого акта, включающего в себя планирование, программирование, реализацию движений и оценку полученного результата – одна из важнейших задач физиологии. Наиболее дискуссионными являются вопросы, касающиеся этапа планирования движения, который начинается побуждением к действию. Есть основания полагать, что формирование побуждения к действию в значительной степени обусловлено активностью нейронов аминергических систем ствола мозга. Эти системы контролируют все основные, в том числе моторные, регионы головного мозга и оказывают на них облегчающее или угнетающее влияние [1].

Однако изучение связи отдельных аминергических систем с конкретными моторными функциями находится пока в начальной стадии [2]. Так, традиционно считается, что с организацией двигательной активности тесно связана дофаминергическая (ДА-) система [3]. Известно, что гибель ДА-нейронов области черной субстанции ствола мозга является основной причиной развития болезни Паркинсона, сопровождающейся разнообразными двигательными расстройствами, при этом в наибольшей степени страдает фаза инициации движения [4]. С другой стороны, ряд авторов указывают, что активация ДА-нейронов связана не с движениями, а получением вознаграждения при реализации инструментального условного рефлекса [5, 6]. Недостаточно изучена и роль других аминергических систем в обеспечении целенаправленного поведения. Так, показано, что активация норадренергической (НА-) и серотонинергической (СТ-) систем приводит к поведенческой активации и общему повышению двигательной активности [7, 8]. Вопрос же о возможном влиянии этих систем на подготовку и реализацию самоиницированных двигательных актов остается открытым.

Очевидно, что изучение роли аминергических нейронов ствола головного мозга в процессах подготовки произвольного движения, его реализации и оценки достигнутого результата является необходимым звеном в попытках интерпретировать структурно-функциональные основы организации целенаправленного поведенческого акта. Для проведения исследований в данной области нами были применены экспериментальные модели с использованием бодрствующих животных, реализующих оперантное моторное поведение [9-12], а

также модели, основанные на неинвазивной регистрации ЭЭГ-потенциалов при исполнении моторных актов у испытуемых-добровольцев разного возраста [13-14]. Целью настоящей работы явилось обобщение всей совокупности полученных данных и определение конкретной роли аминергических нейронов ствола головного мозга в организации целостного поведенческого акта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первая серия исследований проведена на 10 бодрствующих кошках, которые были обучены для получения пищевого подкрепления поднимать переднюю конечность, снимая ее с опорной площадки и нажимать ею на педаль. Подкреплялись лишь те пробы, при которых животное удерживало лапу на опорной площадке не менее 4.0 с, время движения (от снятия с опоры до нажатия на педаль) не превышало 1.0 с, а нажатие на педаль следовало не ранее, чем через 12 с после предыдущего. О правильности выполнения движения животного информировал условный звуковой сигнал обратной связи. Нейронную активность отводили подвижным микроэлектродом в области компактной части черной субстанции, голубого пятна, дорсального и верхнего центрального ядер шва, где расположены тела ДА-, НА-, и СТ-нейронов, соответственно. Всего зарегистрирована активность предполагаемых 50 ДА-, 61 НА- и 79 СТ-нейронов.

Во второй серии исследований приняло участие 185 взрослых испытуемых и 129 детей возраста 5-16 лет. Регистрировали связанные с событиями ЭЭГ-потенциалы (ССП) при выполнении произвольных движений. Экспериментальная парадигма включала ограниченные временными рамками, подобными примененным в исследованиях на животных, движения, и сигналы обратной связи. Все испытуемые проходили психологическое тестирование, направленное на изучение черт их личности, а также (дети) на определение особенностей развития внимания.

Подробности методики описаны ранее [9-14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших исследований показали, что нейроны аминергических систем существенно изменяют свою активность на разных стадиях целенаправленного поведенческого акта. При этом активность ДА-клеток в наибольшей степени связана с подготовкой и выполнением самоиницируемого движения. Активность основной массы НА- и СТ-нейронов оказалась наиболее тесно связана прежде всего с восприятием условных сигналов обратной связи. Отметим, что у НА-клеток, в отличие от клеток двух других групп, мощность ответов на негативные стимулы была даже выше, чем на позитивные. Самые ранние изменения активности ДА-, НА-, и СТ-нейронов на 700-900 мс опережали начало двигательного акта [9, 10, 12].

Анализируя результаты проведенных исследований и данные литературы, мы приходим к выводу, что вряд ли аминергические нейроны следует рассматривать как клетки, непосредственно инициирующие движения и управляющие двигательной реакцией. Данные нейронные системы, скорее всего, контролируют порог возбудимости необходимый для запуска поведенческого акта (в наших условиях – самоиницируемого) и формирование некоего фона, необходимого для

РОЛЬ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР СТВОЛА МОЗГА В ОРГАНИЗАЦИИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЕДЕНЧЕСКОГО АКТА

его целостной реализации. Реакции аминергических нейронов, значительно опережающие начало движения, могут обеспечивать активацию неокортекса, необходимую для выполнения движения в обусловленный момент времени. Таким образом, логично предположить, что аминергические нейроны изученных групп являются, вероятно, частью функциональной системы головного мозга, контролирующей временные параметры поведения.

Активационные и тормозные реакции, наблюдающиеся в период ожидания условных сигналов обратной связи и после их предъявления, вероятно, связаны с заметной ролью аминергических систем в процессах формирования памятного следа и развития эмоциональных состояний. Такие реакции могут также в определенной степени обеспечивать развивающиеся в ходе условнорефлекторной деятельности пластические изменения синаптических связей неокортекса [15].

Во втором разделе исследований, где изучались ЭЭГ-потенциалы у человека, выявлены статистически значимые корреляции между характеристиками компонентов ССП и показателями психологического тестирования личности испытуемых. Характеристики ССП оказались достоверно связанными прежде всего с показателями темперамента (эмоциональность, экстраверсия, психотизм и т. д.), которые считаются в основном врожденными, конституциональными особенностями нервной системы и связаны со свойствами эмоциогенных систем мозга. Считают, что основу темперамента составляют индивидуальные различия в функционировании трех систем («борись-убегай», «торможения поведения» и «приближающего поведения»), каждая из которых имеет определенный нейрофизиологический и нейрохимический базис. Реализация деятельности этих систем во многом связана с высвобождением тех или иных моноаминов в соответствующих структурах мозга [16]. В наших экспериментах на животных показано, что ДА-, НА- и СТ-системы действительно вовлекаются в процессы подготовки и запуска произвольного движения, ожидания и приема сигнала обратной связи; нейроны этих систем демонстрируют весьма высокоспецифичные паттерны реакций.

С другой стороны, исследованные нами электрофизиологические показатели значимо коррелировали и с такими особенностями личности, которые являются во многом приобретенными, формируются под влиянием социальной среды, культуры (независимость, доминантность, мечтательность). В отношении подобных корреляций между приобретенными чертами личности и амплитудами ССП можно высказать лишь общие соображения. Мы предполагаем, что такие зависимости основаны на нейрохимических и структурных изменениях систем мозга под влиянием прижизненного опыта. Важную роль в пластических изменениях при обучении играют модулирующие влияния со стороны экстрагаламических неспецифических восходящих систем моноаминергической природы [15]. Можно предположить, что такие изменения в центральной нервной системе могут проявляться в выраженности определенных свойств личности, с одной стороны, и в индивидуальном паттерне ССП – с другой.

На рис. 1 приведена предполагаемая схема участия аминергических систем в формировании индивидуальных особенностей ЭЭГ-потенциалов и некоторых,

биологически предопределенных реакций человека и животных. Разнообразные внешние стимулы, а также внутренние потребности, обладающие побудительным действием различной значимости (горизонтальная ось справа, значимость варьирует от низкой, до высокой), активируют или тормозят импульсацию разных групп аминергических нейронов (горизонтальная ось слева, импульсация изменяется от низкой до высокой), других нейронных систем ЦНС. Вследствие этого с одной стороны запускаются разнообразные поведенческие реакции, с другой – модифицируется паттерн текущей ЭЭГ, генерируются ЭЭГ-потенциалы эндогенной и экзогенной природы.

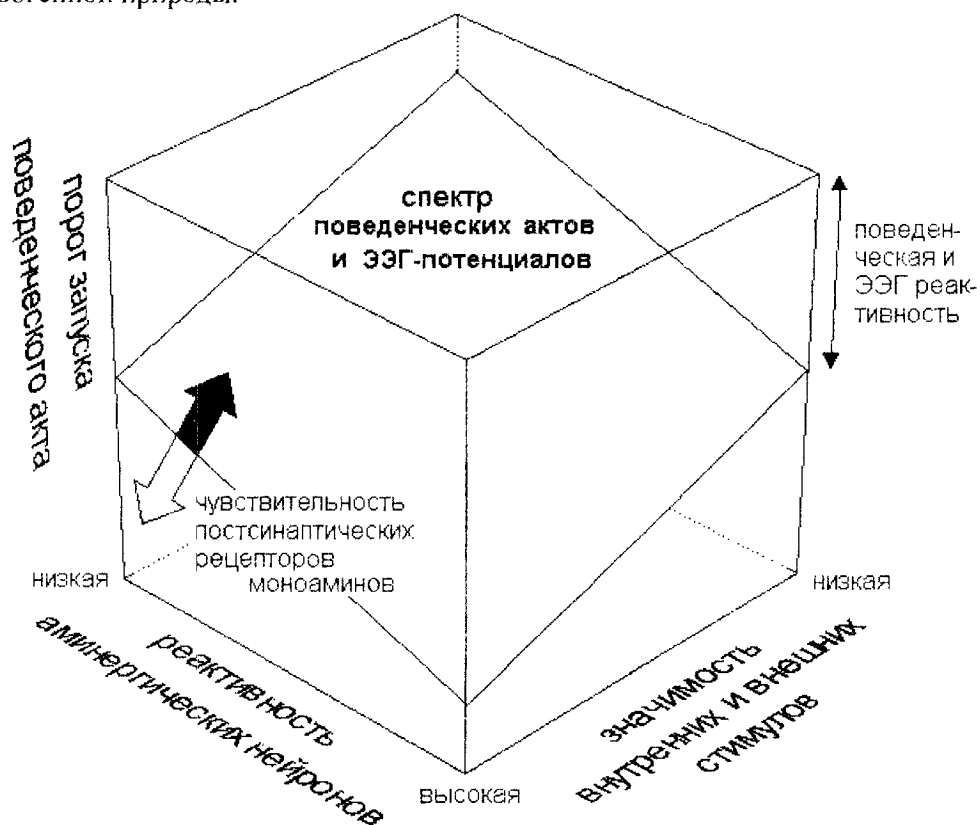


Рис. 1. Гипотетичная схема участия аминергических систем в формировании целенаправленного поведения.

Порог запуска поведенческого акта зависит от побудительной значимости стимула и изменений активности аминергических нейронов. Наклонной плоскости соответствует возникновение многообразных поведенческих реакций разной направленности и выраженности, а также сопровождающих их ЭЭГ-феноменов. Сложные криволинейные зависимости аппроксимированы линейными. Остальные пояснения в тексте.

Реакции аминергических клеток представляют важный компонент этих сложных процессов, т.к. следствием является изменение состояния

РОЛЬ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР СТВОЛА МОЗГА В ОРГАНИЗАЦИИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЕДЕНЧЕСКОГО АКТА

соответствующих постсинаптических рецепторов клеток-мишеней практически во всех без исключения регионах ЦНС, в том числе и в неокортексе. При этом меняется не только возбудимость самих клеток, но и эффективность корково-корковых синапсов различной нейрхимической природы, прежде всего глутаматергических [17]. Итогом указанных процессов является изменение порогов запуска поведенческих реакций (вертикальная ось) в ответ на внешние и внутренние стимулы.

Самые низкие пороги соответствуют высокой значимости стимулов и высокой реактивности аминергических клеток. Подтверждением значения реактивности аминергических клеток для запуска самоиницируемого движения являются многочисленные корреляции между мощностью их реакций, с одной стороны, и временными интервалами между последовательными реализациями условно-рефлекторного акта, временем выполнения тест-движения у кошек, с другой [11]. Из схемы также вытекает, что чем ниже порог запуска поведенческого акта, тем выше поведенческая реактивность и изменчивость паттерна ЭЭГ-потенциалов (величина такой реактивности показана на рисунке вверху справа).

Уникальный характер поведения каждого индивида в значительной степени может быть обусловлен индивидуальными особенностями его аминергических систем и рецепторов моноаминов. Как известно, одним из важнейших качеств рецепторов моноаминов в ЦНС является их исключительное разнообразие. Указанные рецепторы могут быть ионотропными и метаботропными, различаться по механизмам и направленности управления синтезом вторичных мессенджеров, по локализации в регионах мозга и на телах клеток-мишеней. Различные типы и подтипы играют различную физиологическую роль и механизмы их воздействия на возбудимость нервных клеток ЦНС достаточно специфичны. В зависимости от принадлежности рецепторов к определенному типу и подтипу их активация приводит к разнонаправленным эффектам. Так, действие ДА на D_1 - и D_5 -рецепторы в основном приводит к развитию в нейронах-мишенях медленного возбуждения. В то же время активация D_2 -, D_3 - и D_4 -рецепторов в основном является причиной развития гиперполяризации клеток мишеней [17, 18]. Связывание НА с α_1 - и β_2 -рецепторами приводит к возбуждающим эффектам, а с α_2 - и β_1 -рецепторами – к тормозным [8, 17]. СТ через 5-НТ₁-рецепторы оказывают преимущественно тормозящее действие на клетки-мишени, через 5-НТ₂-, 5-НТ₃-, 5-НТ₄-, 5-НТ₅-, 5-НТ₆- и 5-НТ₇-рецепторы – преимущественно возбуждающее влияние, быстрое у 5-НТ₃-рецепторов и более медленное – у остальных [17, 20, 21].

Большая или меньшая степень развития групп аминергических нейронов и их терминалей, преобладание того или иного вида рецепторов или их изоформ, особенности обмена биологически активных веществ, участвующих в обмене моноаминов наследуются или определяются прижизненным опытом (особенно ранним) [17, 21]. Эти индивидуальные характеристики аминергических систем в конечном счете являются важнейшими факторами развития определенных черт личности человека или особенностей высшей нервной деятельности животного. Таким образом, внешние и внутренние стимулы, воспринятые животным или человеком, опосредуются его уникальной нейродинамикой и приводят к

исключительно специфической поведенческой активности, варьирующей, например, от осторожного, сдержанного поведения, до импульсивного и даже агрессивного.

Важным фактором, определяющим порог запуска, специфику и выраженность поведенческой реакции является чувствительность постсинаптический рецепторов моноаминов. Многие, в том числе патологические особенности поведения, связаны не столько с количеством переносчиков в системе синаптической передачи, сколько с изменением чувствительности синаптических рецепторов [22, 23]. Сенситизация или десенситизации рецепторов моноаминов (показана стрелкой в левой части рисунка) является одним из факторов, определяющих пороговую чувствительность к побудительным стимулам и легкость генерации соответствующих поведенческих актов.

Приведенная схема иллюстрирует также связь между реактивностью аминергических нейронов, порогом запуска поведенческого акта и степенью поведенческой реактивности (стрелка справа). Так, в экспериментах на кошках было установлено [11], что чем выше мощность реакций аминергических клеток, тем раньше запускается и быстрее выполняется тест-движение. При реализациях условно-рефлекторного движения, где наблюдается подобная импульсация аминергических клеток, животное с большей вероятностью достигает оптимального результата (положительного подкрепления).

Указанная модель может быть полезна для объяснения поведенческих особенностей детей с дефицитом внимания и нейронных механизмов развития данной патологии. У таких детей может быть значительно повышен уровень фоновой активности аминергических клеток, прежде всего НА-нейронов, что не оставляет возможности указанным единицам генерировать реакции необходимой мощности при выполнении когнитивных задач. В силу избыточного уровня тех или иных моноаминов в мозгу, отмеченного рядом авторов [24, 25], может быть также снижена чувствительность рецепторов нейронов ЦНС к указанным нейромедиаторам. В итоге, пороги запуска адекватных поведенческих реакций на значимые стимулы у них повышены. Следствием подобных явлений будет снижение поведенческой реактивности, т.е. недостаточный диапазон выбора соответствующих форм поведения, неспособность направлять и контролировать процессы произвольного внимания. У детей с пониженной степенью развития произвольного внимания можно ожидать также недостаточной реактивности ЭЭГ-потенциалов, что проявляется, вероятно, в снижении амплитуд ССП, выявленном в наших исследованиях [14].

Таким образом, индивидуальные особенности поведения и паттерн ЭЭГ-потенциалов зависят от развития и состояния аминергических систем мозга. Логично предположить и обратное: об особенностях функционирования аминергических систем мозга можно судить по некоторым внешним характеристикам поведенческих актов (параметры временного интервала, продуцируемого в рамках нашей экспериментальной ситуации, время реакции), а также по особенностям выраженности отдельных компонентов ЭЭГ-потенциалов. Многие авторы подчеркивают, что генерация медленных корковых ССП в

РОЛЬ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР СТВОЛА МОЗГА В ОРГАНИЗАЦИИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЕДЕНЧЕСКОГО АКТА

значительной мере основывается на активации аминергических центров ствола мозга [3, 26, 27]. Указывают, что аминергические нейроны контролируют выраженность и временные характеристики средне- и длиннолатентных ВП [28], а также текущей ЭЭГ [29-30]. Данные нашего исследования являются дополнительным свидетельством в пользу участия аминергических систем в формировании индивидуального паттерна ЭЭГ-потенциалов субъекта. Так, чем выше амплитуда ССП, тем выше реактивность ДА-, НА- и СТ- систем головного мозга. Следовательно, регистрация биопотенциалов в условиях примененных нами экспериментальных парадигм может быть использована в диагностических целях в клинической, коррекционной и профориентационной работе.

ВЫВОДЫ

1. Основная роль аминергических нейронных систем ствола мозга заключается, вероятно, в контроле порогов возбудимости, необходимом для своевременного запуска поведенческого акта (прежде всего – самоиницируемого) и формирование некоего фона, необходимого для его целостной реализации.

2. Выявленная взаимосвязь паттерна ССП с характеристиками личности испытуемых может объясняться индивидуальными различиями в активности центральных аминергических систем и в чувствительности рецепторов моноаминов разных регионов головного мозга.

Список литературы

1. Foote S.L., Morrison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function // *Ann. Rev. Neurosci.* – 1987. – V. 10. – P.67-95.
2. Лиманский Ю.П. Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга // *Успехи физиол. наук.* – 1990. – Т. 21, № 2. – С. 3-17.
3. Rebert C., Diechl J., Matteucci M. The distribution and detection of brain slow potentials and their relationship to neuroglial activities and higher mental functions // *Slow potential changes in the human brain.* Eds McCallum W., Curry S. – N. Y., 1993. – P. 275-291.
4. Trouche E., Beaubaton D., Vialet F., Apicella P. Experimental bradykinesia in the monkey: speed control impairments after lesion of the substantia nigra // *Brain, Behav. and Evolution.* – 1989. – V. 33, № 2-3. – P. 183-188.
5. Ljunberg T., Apicella P., Schultz W. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions // *J. Neurophysiol.* – 1992. – V. 67, № 1. – P. 145-163.
6. Schultz W. The reward signal of midbrain dopamine neurons // *News Physiol. Sci.* – 1999. – V.14. – P. 249-255.
7. Jacobs B.L., Fornal C.A. Serotonin and behavior. A general hypothesis // *The Fourth Generation of Progress.* Ed by F.E.Bloom & D.J.Kupfer. – N.Y.: Raven Press. – 1995. – Chapter 41. – P. 461-469.
8. Berridge C.W., Waterhouse B.D. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes // *Brain Research Reviews.* – 2003. – V. 42, № 1. – 33-84.
9. Sidiyakin V.G., Pavlenko V.B., Kulichenko A.M., Gorelova E.V., Pavlenko O.M. Activity of substantia nigra neurons in the cat brain during a self-initiated behavioral act // *Neurosci. and Behav. Physiol.* – 1998. – V. 28, № 3. – P. 238-243.
10. Павленко В.Б., Куличенко А.М. Активность нейронов голубого пятна мозга кошки при реализации самоиницируемого двигательного поведенческого акта // *Нейрофизиология /Neurophysiology.* – 2003. – Т. 35, № 1. – С. 31-39.
11. Павленко В.Б., Куличенко А.М., Великанова Д.Н., Дружинский С.В., Калип А.Ю. Взаимосвязь активности аминергических систем мозга и временной организации движений //

- Ученые записки Таврического национального университета им. В.И.Вернадского. – 2003. – Т.16 (55), № 4. – С. 80-86.
12. Куличенко А. М., Павленко В.Б. Активность нейронов области ядер шва мозга кошки при реализации самоиницируемого поведенческого акта // *Нейрофизиология / Neurophysiology.* – 2004. – Т. 36, № 1. – С. 56-64.
 13. Павленко В.Б., Конарева И.Н., Индивидуальные особенности связанных с событиями потенциалов при продуцировании временных интервалов // *Нейрофизиология.* – 2000. – № 1-2 (32). – С. 48-55.
 14. Цикалова М.В., Павленко В.Б., Луцук Н.В. Когнитивные вызванные потенциалы у детей 10-12 лет: связь с индивидуальными особенностями внимания // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2002. – Т. 5, № 4. – С.89-92.
 15. Сторожук В.М. Система синаптических влияний на нейроны неокортекса при условном рефлексе // *Журнал ВВД.* – 1990. – № 5 (40). – С. 819-833.
 16. Грей Д. Нейропсихология темперамента // *Иностранная психология.* – 1993. – Т. 1, № 6. – С. 24-36.
 17. Gu Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity // *Neuroscience.* – 2002. – V. 111, № 4. – P. 815-835.
 18. Tarazi F.J. Neuropharmacology of dopamine receptors: implication in neuropsychiatric diseases // *Medical Sciences.* – 2001. – V. 3, № 2. – P. 87-104.
 19. Саченко В. В., Хоревин В. И. Серотонин и центральные механизмы моторного контроля // *Нейрофизиология / Neurophysiology.* – 2001. – Т. 33, № 3. – С. 207-224.
 20. Hoyer D., Hannon J. P., Martin G. R. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors // *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* – 2002. – V. 71, № 4. – P. 533-554.
 21. Benes F.M., Taylor J.B., Cunningham M.C. Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: implication for development of psychopathology // *Cerebral Cortex.* – 2000. – V. 10, № 10. – P. 1014-1027.
 22. Feer H. Biologie der depressionen // *Schweiz. Arch., Neurochir. Und Psychiatr.* – 1983. – V. 132, № 2. – P. 179-185.
 23. Czachura J.F., Rasmussen K. Effects of acute and chronic administration of fluoxetine on the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2000. – V. 362, № 3. – P. 266-275.
 24. Malon M.A., Kersherer J.R., Swanson J.M. Hemispheric processing and methylphenidate effects in attention-deficit hyperactivity disorder // *J. Child Neurol.* – 1994. – V. 9, № 2. – P. 181-189.
 25. Aston-Jones G., Rajkowski J., Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention // *Progress in Brain Res.* – 2000. – V. 126, № 11. – P. 155-182.
 26. Birbaumer N., Elbert T., Canavan A., Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior // *Physiological reviews.* – 1990. – V. 70, № 1. – P. 1-41.
 27. Hansenne M. Le potentiel evoque cognitif P300 (I): aspects theorique et psychobiologique // *Neurophysiol. Clin.* – 2000. – V. 30, № 4. – P. 191-210.
 28. Ambrosini A., De Pasqua V., Afra J., Sandor P.S., Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? // *Neuroscience Letters.* – 2001. – V. 306, № 1-2. – P. 132-134.
 29. Lubar J.F. Neocortical dynamics: implication for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention // *Applied Psychophysiology and Biofeedback.* – 1997. – V. 22, № 2. – P. 111-126.
 30. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. – Таганрог: ТРТУ, 2000. – 640 с.

Поступила в редакцию 12.12.2004 г.