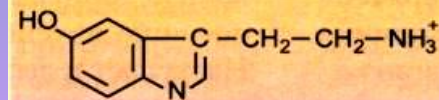
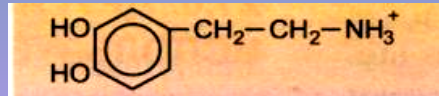


Физиология ЦНС.

Лектор: профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, д.б.н.
Дубынин Вячеслав Альбертович



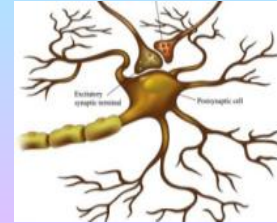
Лекция 8. Дофамин: синтез, типы рецепторов. Черная субстанция; паркинсонизм и его лечение. Шизофрения и нейролептики. Психомоторные стимуляторы. Серотонин: периферические и центральные эффекты. 5-HT-рецепторы, их разнообразие и функции. MAO и антидепрессанты.

Перечислим еще раз основные медиаторы ЦНС:

Глутаминовая к-та:	около 40% нейронов (главный возбуждающий м-р)
ГАМК:	около 40% нейронов (главный тормозный м-р)
Ацетилхолин:	около 5% нейронов (главный м-р периферической НС)
Норадреналин:	менее 1% (главный м-р симпатической НС, м-р стресса)

Дофамин и серотонин: 1-2% –
мотивационно-эмоциональная сфера

Гистамин, глицин, аденозин,
медиаторы-пептиды и др.: 10-15%



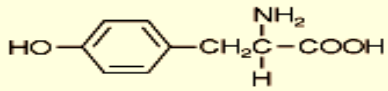
Норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин в связи с особенностями химического строения относят к моноаминам – производным аминокислот (пищевых), потерявших CO_2 (*декарбоксилирование*).

Это обуславливает сходство ряда их свойств и, прежде всего, наличие общих путей синтеза и инактивации.

Синтез дофамина (DA):

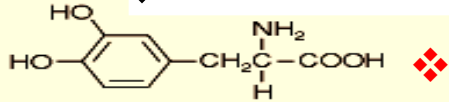
Уже знакомая последовательность реакций:

1. Тирозин превращается в L-дофа; фермент тирозин-гидроксилаза.
2. L-дофа дает дофамин (*декарбоксилирование* ❖)
3. Дофамин превращается в NE и т.д.



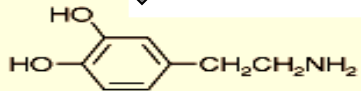
L-Tyrosine

1

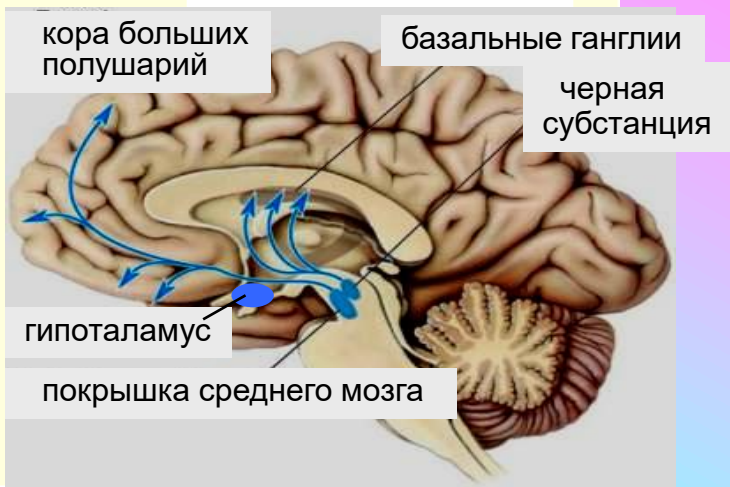


L-DOPA

2



Dopamine



На стадии дофамина реакция останавливается в нейронах:

- А) черной субстанции среднего мозга (аксоны идут в базальные ганглии).
- Б) покрышки среднего мозга (аксоны идут в кору б. п/ш.)
- В) гипоталамуса (короткие аксоны, локальные влияния и нейро-эндокринная функция).



Жизненный цикл DA:

1. Синтез в пресинаптическом окончании и экзоцитоз при приходе ПД.
2. Действие на постсинаптические рецепторы, связанные с G-белками.
3. Действие на пресинаптические рецепторы: аутоингибирование экзоцитоза (как и в случае NE).
4. Инактивация: обратный захват и последующее повторное использование либо разрушение с помощью MAO.

MAO – фермент моноаминоксидаза; расщепляет самые разные моноамины, в т.ч. медиаторы и гормоны.



Рецепторы к DA:

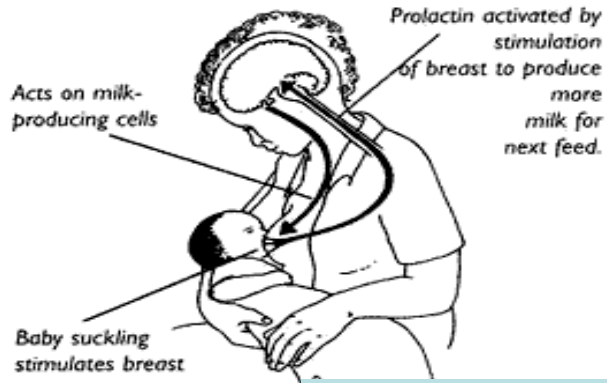
выделяют 5 типов (D1, ..., D5)
все метаботропные, действуют
через аденилатциклазу (АЦ):
активируют ее либо тормозят.

Встречаемость D1 и, особенно,
D2-рецепторов существенно
выше, чем остальных:

D2 > D1 >>> D3, D4, D5

D1-рецептор: второй по встречаемости;
активирует АЦ; на постсинаптической
мембране.

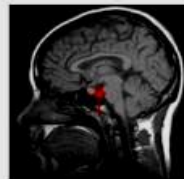
D2-рецептор: наиболее рас-
пространенный; тормозит АЦ;
как пост-, так и пресинапти-
ческий (в т.ч. аутооторможение
секреции).



Эффекты DA, вырабатываемого нейронами разных зон ЦНС, совершенно различны. Начнем с гипоталамуса.

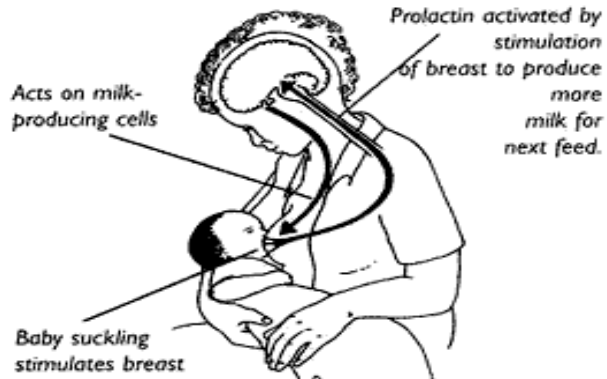
Гипоталамус: главный центр эндокринной и вегетативной регуляции, а также биол. потребностей и связанных с ними эмоций (голод и жажда, страх, агрессия, половая и родит. мотивации).

Рефлекторно-эндокринная «дуга»: сосание тормозит выработку DA в гипоталамусе, активируя выработку пролактина и дальнейшую лактацию.



Дофамин гипоталамуса оказывает тормозящее действие на секрецию гипофизом пролактина. **Пролактин** – гормон, активирующий лактацию, а также родительское поведение (как у ♀, так и у ♂); тормозит половую мотивацию, овуляцию.

D2-агонисты (бромкриптин) используются для прекращения лактации при воспалении молочных желез.



Вегетативные эффекты DA, выделяемого нейронами гипоталамуса, имеют симпатическую направленность (задняя часть гипоталамуса).

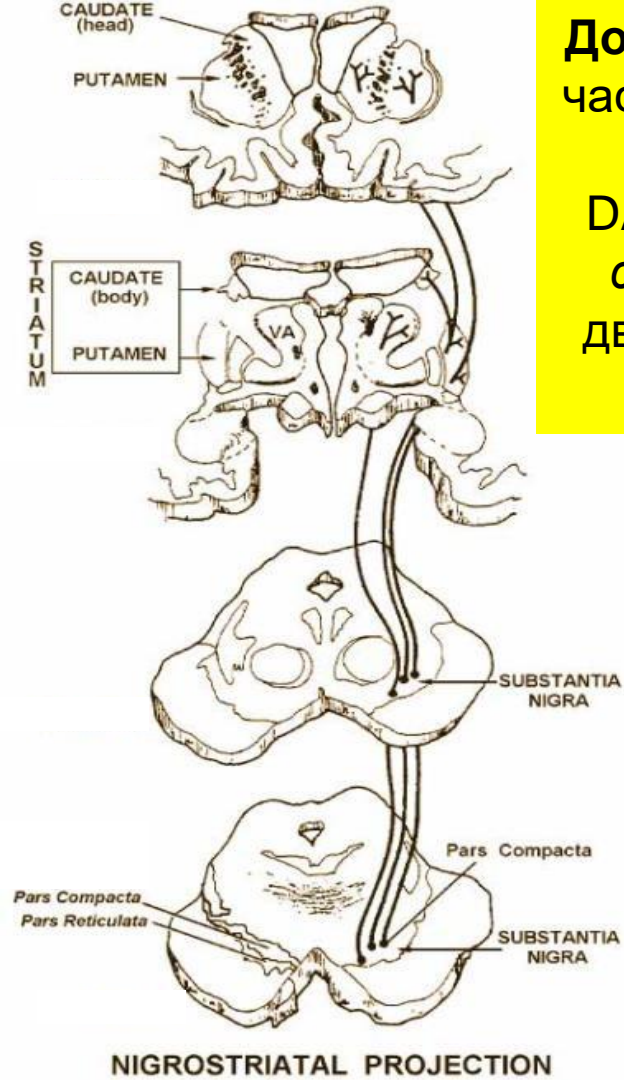
При периферическом введении DA не проходит ГЭБ и, постепенно превращаясь в NE и адреналин, работает как относительно мягкий кардиостимулятор.

Рефлекторно-эндокринная «дуга»: сосание тормозит выработку DA в гипоталамусе, активируя выработку пролактина и дальнейшую лактацию.



Действие DA на центры одних биологических потребностей имеет тормозную направленность (голод, страх и тревожность, родительская мотивация), на центры других – активирующую (половое поведение, в некоторых случаях – агрессия).

DA – медиатор импринтинга «любви» и агрессии против чужаков у моногамных полевок.



Дофамин в черной субстанции: медиальная «компактная» часть ● (латеральная «ретикулярная» часть состоит из ГАМК-нейронов, контролирующих движения глаз ●). DA-аксоны идут в базальные ганглии (полосатое тело = скорлупа, хвостатое ядро), определяя общий уровень двигат. активности, положительные эмоции, связанные с движениями (танцы, физические упражнения).

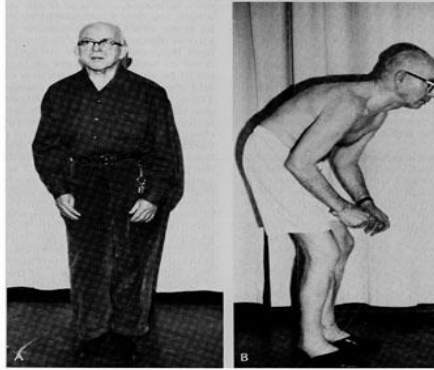
Постепенная гибель DA-нейронов черн. субстанции – паркинсонизм (б-нь Паркинсона), одна из самых распространенных нейродегенераций (после 60 лет – 3-5 человек на 1000).



Симптомы: тремор (дрожание рук, головы), акинезия (затруднения в запуске движений), ригидность (непроизвольное напряжение мышц).

В основе лечения: повышение активности DA-нейронов; наиболее адекватно и эффективно использование L-дофа (левадопа).

Parkinson's Disease



Постепенная гибель DA-нейронов черн. субстанции – паркинсонизм (б-нь Паркинсона), одна из самых распространенных нейродегенераций (после 60 лет – 3-5 человек на 1000).

NIGRA

Верхние холмики

Мозговой водопровод

Причины: возрастные изменения, травмы, отравления, загрязнение окружающей среды, ишемии. Доказана также важная роль генетических факторов: мутации генов синуклеина и паркина приводят к заполнению клеток «плохими» белками и их дегенерации (в случае болезни Альцгеймера – также заполнение клетки и межклеточной среды «плохими» пептидами и белками).

Симптомы: тремор

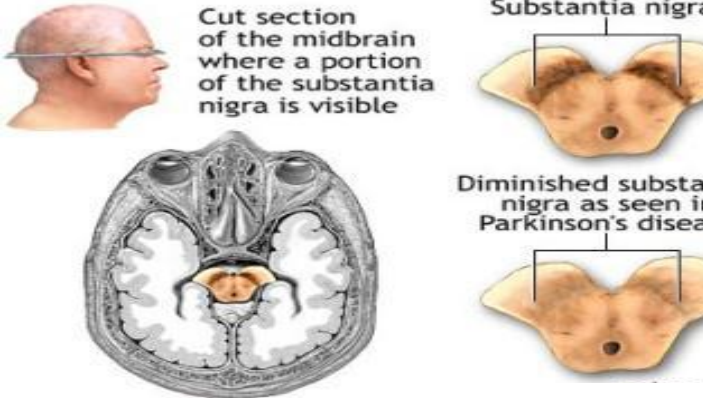
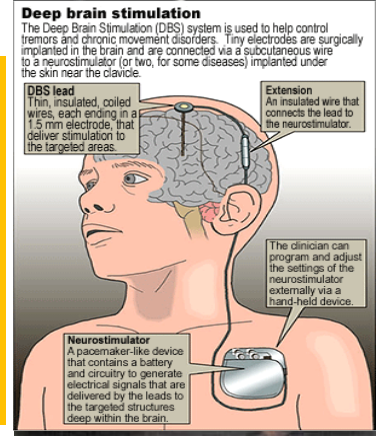
(дрожание рук, головы),
акинезия (затруднения в
запуске движений),
ригидность (непроизволь-
ное напряжение мышц).

В основе лечения:
повышение активности
DA-нейронов; наиболее
адекватно и эффективно
использование L-дофа

Parkinson's Disease

Перспективы:

подсадка стволовых клеток (?)
стимуляция через вживленные
электроды (?)
транскраниальная электро-
магнитная стимуляция (?)



К сожалению, L-дофа и другие препараты не останавливают дегенерацию нейронов; она нарастает в течение 10-20 лет (прогрессирующая инвалидизация). Приходится также наращивать дозу L-дофа, что возможно лишь до определенного предела из-за развития эндокринных и психических нарушений.

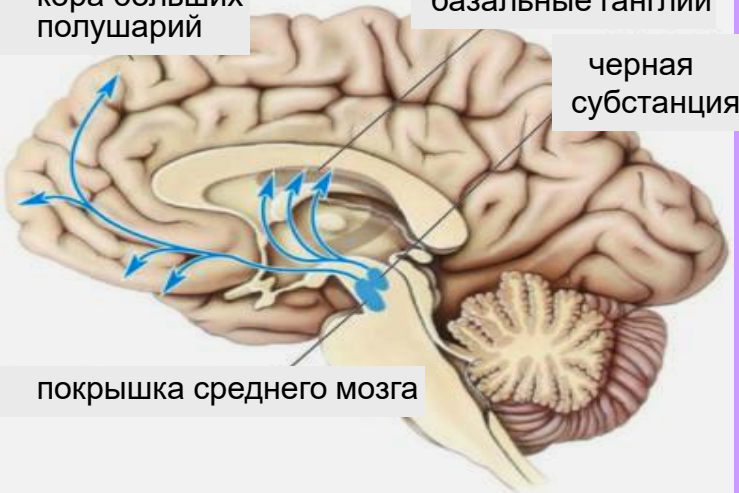


кора больших полушарий

базальные ганглии

черная субстанция

покрышка среднего мозга



Дофамин в ядрах вентральной покрышки: аксоны идут в кору больших полушарий, регулируя скорость обработки сенсорной информации, скорость мышления, положительные эмоции, связанные с получением новых знаний, творчеством.



Черная субстанция: положительные эмоции, связанные с движениями.

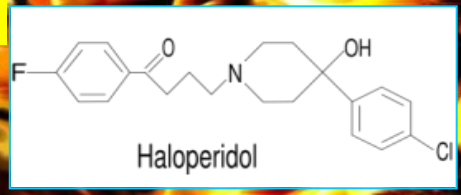


При чрезмерно активных влияниях покрывки (генетически заданный избыток DA-рецепторов в коре и др.): расстройства восприятия и мышления, галлюцинации (слуховые, обонят.), шизофрения (1% населения).

Антагонисты дофамина (**нейролептики**): препараты для ослабления симптомов шизофрении и маний.

Аминазин – вещество, с которого началась современная психофармакология; антагонист рецепторов к NE и DA; легко вызывает симптомы акинезии и эмоциональную тупость, вырабатывается привыкание и зависимость.

Галоперидол – D2-антагонист; легче контролировать и прогнозировать эффекты; в настоящее время продолжается поиск мягко действующих нейролептиков.

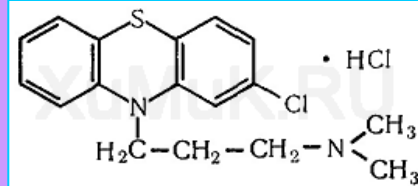


Агонисты дофамина и L-дофа способны усилить (вызвать) симптомы шизофрении.

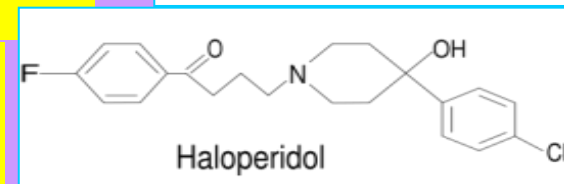
Таким образом, воздействуя на систему дофамина, мы оказываемся «между двух огней»: нейролептики, ослабляя симптомы шизофрении и маний, приводят к паркинсоно-подобным изменениям работы мозга; агонисты дофамина и L-дофа, подавляя проявления паркинсонизма, способны вызвать бред и галлюцинации. Кроме того, во всех случаях формируется привыкание и зависимость.

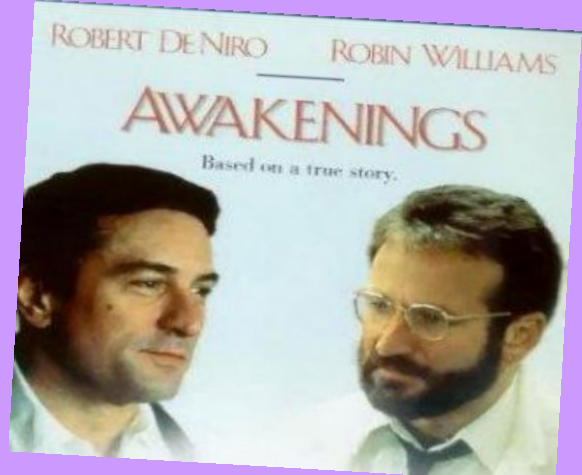
Тем не менее, альтернативы нейролептикам пока нет. Мании и шизофрения – очень распространенные и самые тяжелые психические заболевания. Если страдающий шизофренией нередко осознает, что болен, сотрудничает с врачом, то при мании пациент обычно считает, что с ним всё в порядке, и это окружающий мир следует «подправить»... [Мания – патологически высокая значимость какой-либо биологич. потребности: агрессия, секс («маньяки»), страх, жажда власти, «груминг» и др.]

Аминазин – вещество, с которого началась современная психофармакология; антагонист рецепторов к NE и DA; легко вызывает симптомы акинезии и эмоциональную тупость, вырабатывается привыкание и зависимость.

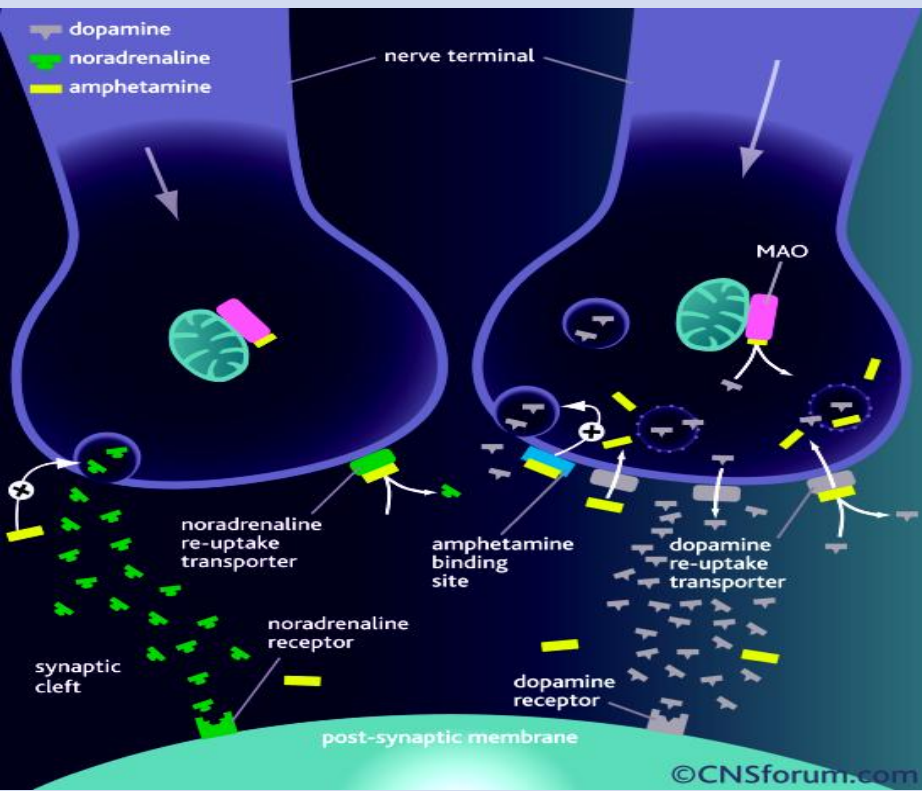
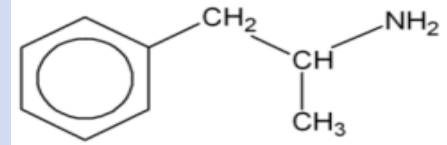


Галоперидол – D2-антагонист; легче контролировать и прогнозировать эффекты; в настоящее время продолжается поиск мягко действующих нейролептиков.





Особая группа препаратов, влияющая на работу DA-синапсов: **амфетамин** и его производные. Эти вещества относятся к группе психомоторных стимуляторов и действуют преимущественно на пресинаптическом уровне.

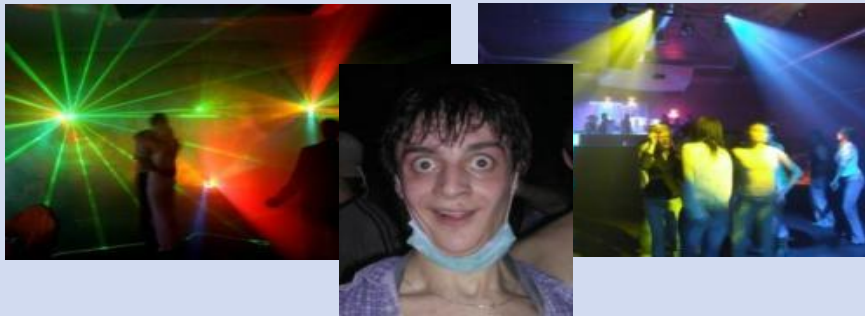
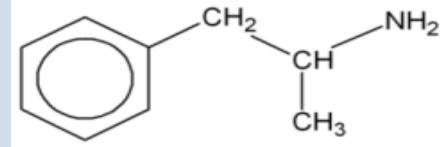


Амфетамины:

- ослабляют обратный захват DA и даже обращают работу белков-насосов;
- активируют загрузку DA в везикулы (в результате каждая везикула содержит больше DA);
- частично блокируют MAO.

При введении высоких доз действие амфетаминов начинает распространяться на систему NE (на схеме слева).

В результате появляется бодрость, прилив сил, снимается утомление, голод. Амфетамины пытались использовать для похудения; они были первыми спортивными допингами; сейчас это – «наркотики дискотек» и группа лекарственных препаратов (используются при тяжелых депрессиях).



Амфетамины:

- ослабляют обратный захват DA и даже обращают работу белков-насосов;
- активируют загрузку DA в везикулы (*в результате каждая везикула содержит больше DA*);
- частично блокируют MAO.

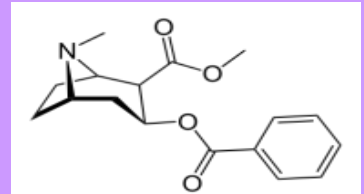
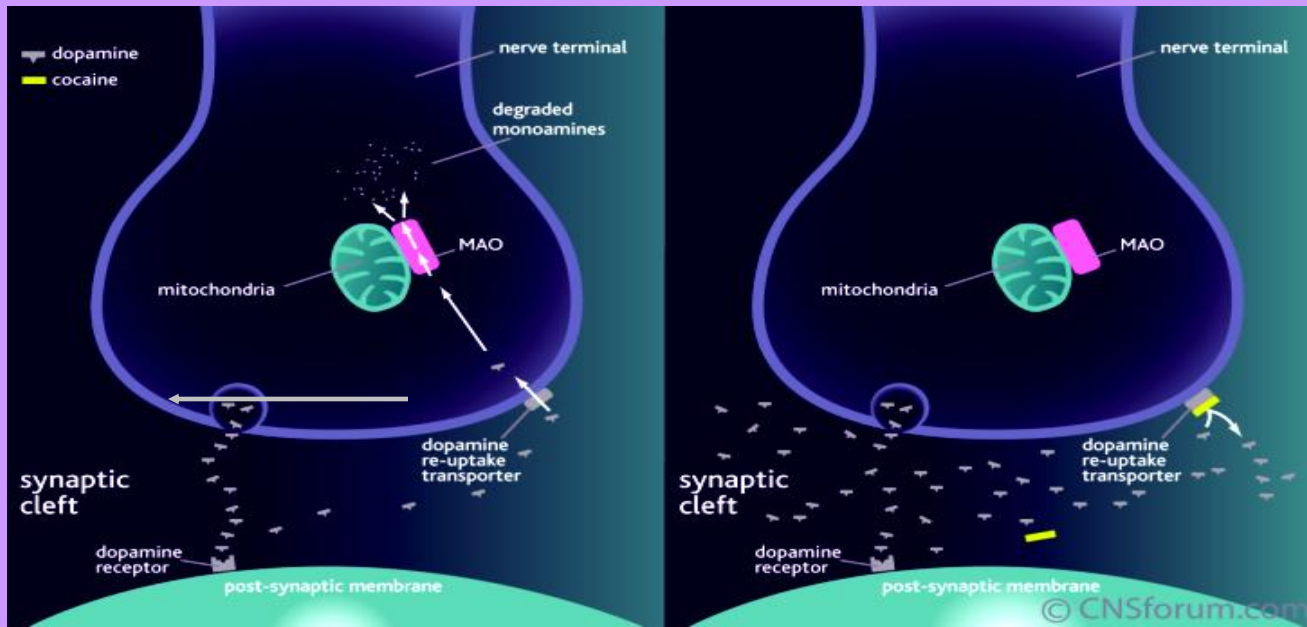
При введении высоких доз действие амфетаминов начинает распространяться на систему NE (*на схеме слева*).

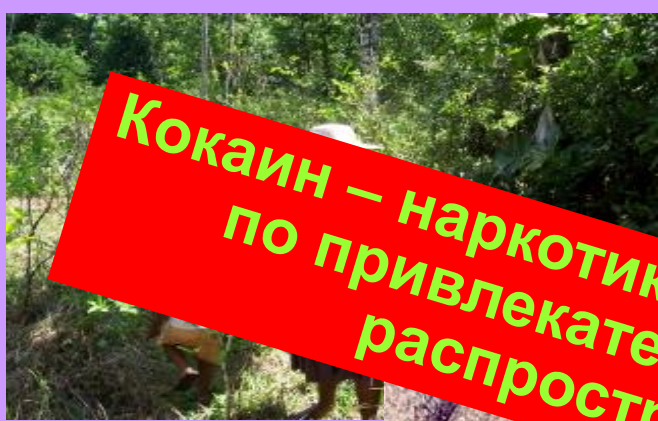
Привыкание и зависимость: через 20-30 приемов; не дают реальной энергии, а лишь заставляют мозг расставаться с «неприкосновенными запасами» DA; быстро развиваются эндокринные нарушения, страдает сердечно-сосудистая система. Как допинги давно ушли в прошлое...

Инактивация DA:

обратный захват с помощью белка-насоса и далее повторная загрузка в везикулу либо разрушение с помощью MAO (находится на мембране митохондрий).

Кокаин: блокирует обратный захват (т.е. работу белка-насоса); дает резкий, хотя и кратковремен. всплеск положительных эмоций, ускорение мышления, мощный прилив энергии; быстрое формирование психологич. и (позже) физиологической зависимости, изменение личности в сторону агрессивности, эгоцентричности...

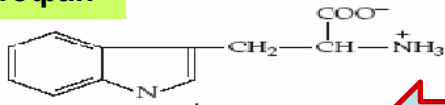




Кокаин – наркотик № 2 в мире (сразу после героина) по привлекательности для «потребителей», распространенности и опасности.

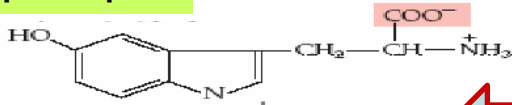


триптофан

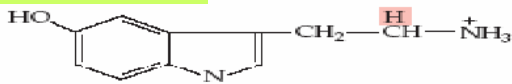


O₂

5-гидрокси-триптофан



серотонин (5-НТ)



Кора б. п/ш

Базальные ганглии

Таламус

Гипоталамус

Височная доля

Ядра шва

Мозжечок

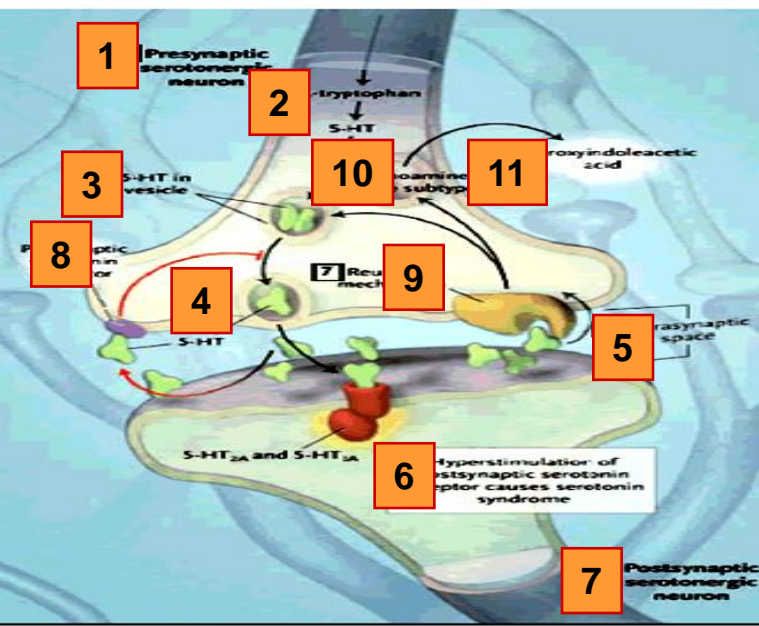
К спинному мозгу

Синтез серотонина (5-НТ) идет в 2 стадии:

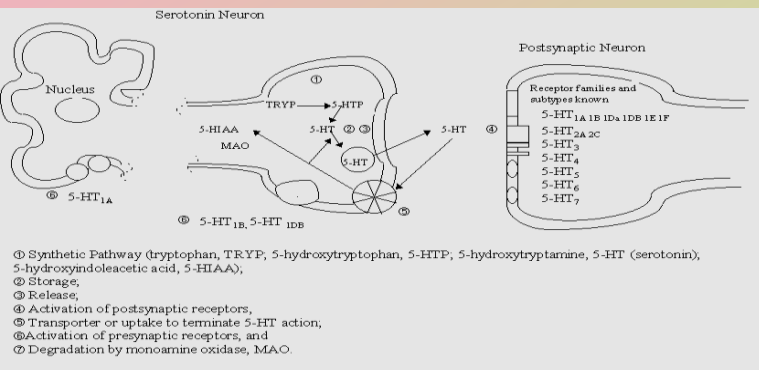
1. Из пищевой аминокислоты триптофана образуется 5-гидрокситриптофан; фермент *триптофан-гидроксилаза*.
2. Из 5-гидрокситриптофана образуется 5-гидроксиทริปтамин (5-НТ; серотонин); фермент *декарбоксилаза ароматических аминокислот*.

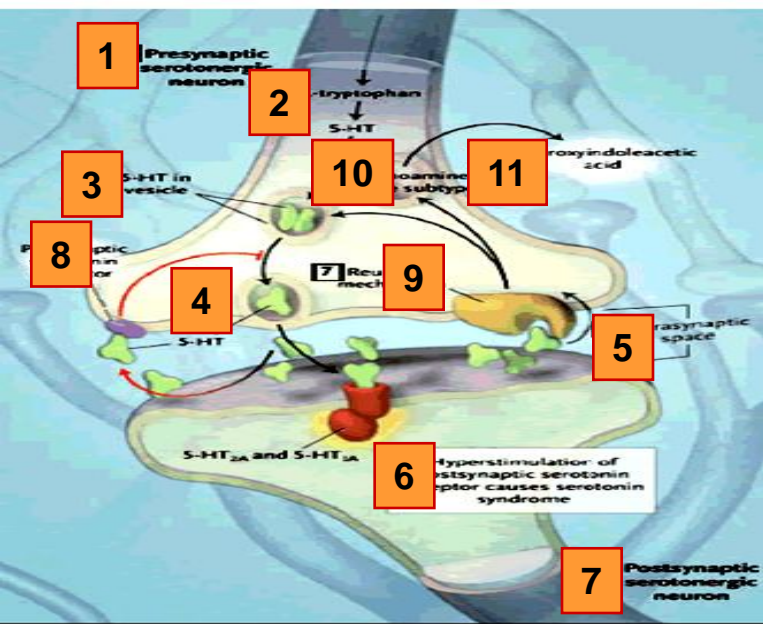
Серотонин является тканевым гормоном (увеличивает тонус гладких мышечных клеток в стенках сосудов и ряда других внутренних органов). Кроме того, серотонин – медиатор ЦНС; вырабатывают нейроны ядер шва (верхне-центральная зона среднего мозга, моста и продолговатого мозга с переходом в спинной мозг); аксоны клеток ядер шва расходятся по всей ЦНС, образуя контакты обычного и варикозного типа.

Жизненный цикл 5-НТ:



1. В верхней части рисунка – пресинаптическое окончание.
2. Синтез 5-НТ из триптофана.
3. Перенос 5-НТ в везикулу.
4. Экзоцитоз 5-НТ.
5. Синаптическая щель.
6. Взаимодействие 5-НТ с постсинаптическим рецептором.
7. Отросток постсинаптической клетки.
8. 5-НТ влияет на пресинаптический рецептор (аутоингибиция).
9. Обратный захват 5-НТ.
10. 5-НТ повторно загружается в везикулу либо разрушается с помощью MAO.
11. Продукт распада 5-НТ гидрокси-индолилуксусная кислота удаляется из пресинаптического окончания.





Рецепторы 5-НТ:

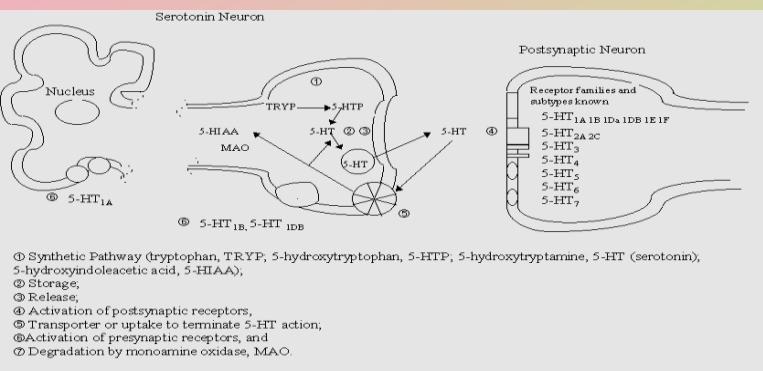
7 типов с подтипами (5-НТ1 ... 5-НТ7); постсинаптические, кроме 5-НТ1В и 5-НТ1D (пресинаптические);

5-НТ1: тормозят аденилатциклазу и экзоцитоз медиаторов (*ослабляя выброс Glu, вызывают торм-е; ослабляя выброс ГАМК, – возб-е*).

5-НТ2: активируют фосфолипазу С (*фермент, который через синтез VmП вызывает закрывание K⁺-каналов*);

5-НТ3: ионотропные, имеют Na⁺-канал (*много в гиппокампе*);

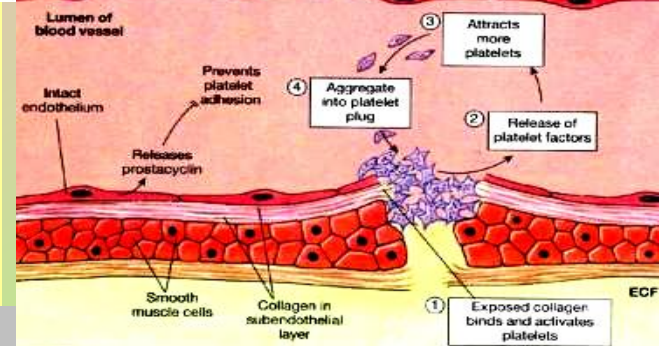
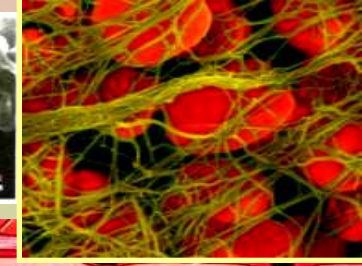
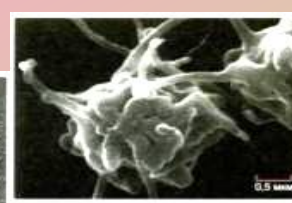
5-НТ4 – 5-НТ7: активируют аденилатциклазу, распространены существенно меньше (*в основном в базальных ганглиях и коре больших п/ш*).



Периферические эффекты 5-НТ:

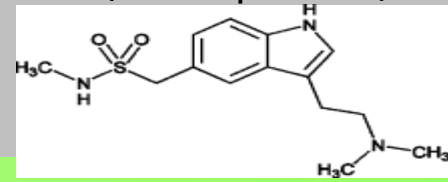
Серотонин как тканевой гормон в наибольшем количестве выделяется тромбоцитами:

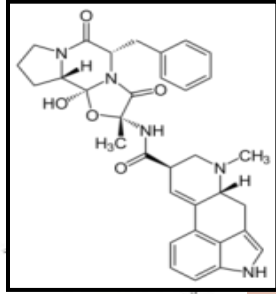
- повреждение стенок сосуда;
- далее: активация тромбоцитов;
- запуск реакций свертывания: превраще-е фибриногена в фибрин (фибриновая сеть – основа тромба);
- параллельно из тромбоцитов выделяется 5-НТ, вызывающий сокращение гладких мыш. клеток в стенках сосудов (спазм сосудов уменьшает кровотечение).



Сбой в работе этой системе может вести к мигреням

(5% мужчин, 15% женщин). Дело в том, что в крови постоянно происходит спонтанное разрушение тромбоцитов, определяющее «фоновый» уровень 5-НТ плазмы и, во многом, – тонус сосудов. Иногда (по не очень понятной причине) тромбоциты разрушаются активнее, чем обычно. Это вызывает сначала рост тонуса сосудов (в плазме слишком много 5-НТ), а затем – их избыточное расслабление (снижение содержания 5-НТ плазмы из-за уменьшения числа разрушающихся тромбоцитов). К падению 5-НТ в плазме особенно чувствительны сосуды головного мозга, они расширяются, возникает отек и головная боль. Лечение – агонисты 5-НТ₁-рецепторов (например, суматриптан).

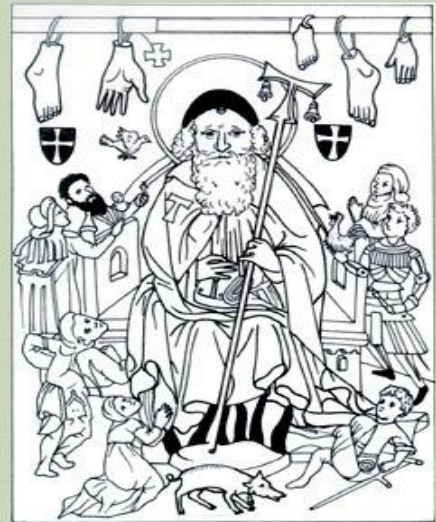




Суматриптан – производное эрготамина (природного токсина плесневого гриба спорыньи: на колосьях ржи, пшеницы).

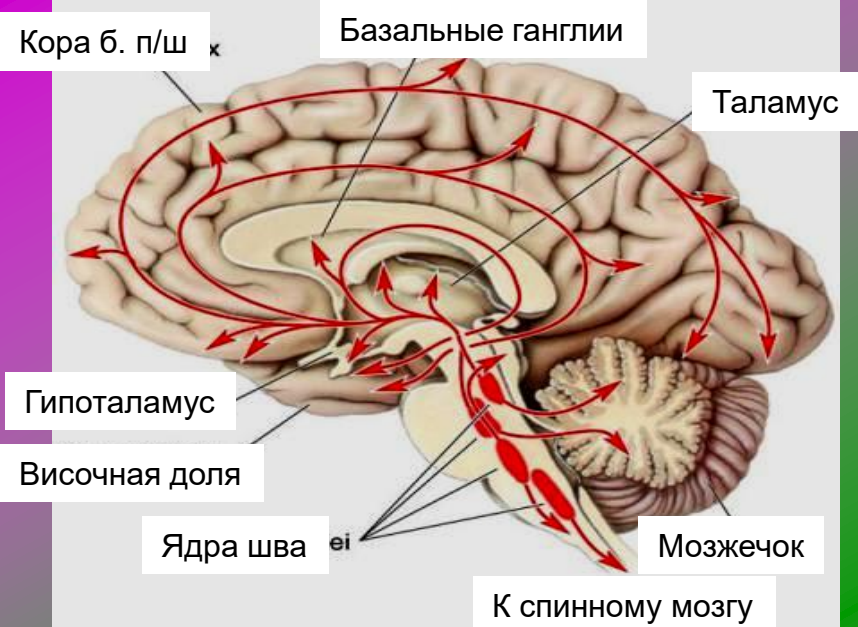
Эрготамин – агонист многих типов рецепторов серотонина и NE, используется для стимуляции родовой деятельности.

«Родственником» эрготамина является также **ЛСД-25** – диэтиламид лизергиновой кислоты, наркотик-галлюциноген.



«Огонь св. Антония» – отравление спорыньей, нарушения сознания, спазм периферических сосудов вплоть до развития гангрены (омертвение участков кожи и целых конечностей: справа – средневековый алтарь, Германия; св. Антоний – покровитель верующих при кожных заболеваниях).



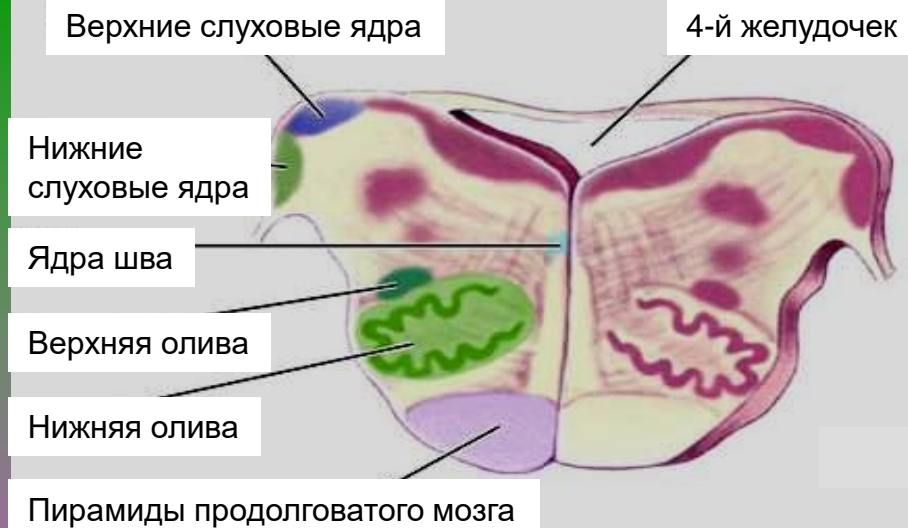


5-НТ в ЦНС:

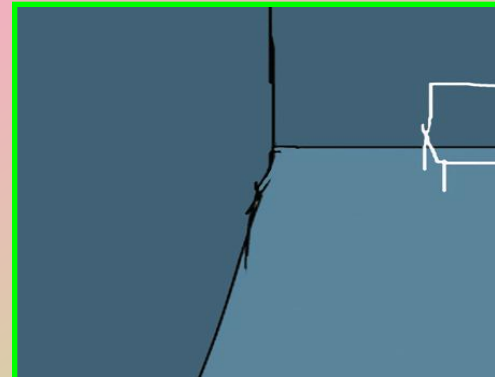
Ядра шва (от продолг. До среднего мозга): аксоны расходятся по всей ЦНС, вызывая, как правило, тормозные эффекты; нередко – конкуренция с NE; управляющая структура – центр. серое вещество (ЦСВ) среднего мозга. *Внизу: поперечный разрез на границе продолговат. мозга и моста.*

ЦСВ и ядра шва:

- главные центры сна + снижают фоновый уровень болевой чувствит-ти;
- блокируют слабые сигналы в коре больших полушарий (снижают «шум»);
- снижают активность центров отрицат. эмоций (антидепрессантное действие).



При депрессиях – нарушение равновесия между центрами положит. и отрицат. эмоций (гипоталамус, базальные ганглии), прежде всего, из-за ослабления положительных эмоций (жизнь «не радует»).



Антидепрессанты – препараты, активирующие системы NE, DA и 5-НТ (NE и DA поднимают уровень положит. эмоций, а серотонин сдерживает отрицат. эмоции).

Механизм действия:
блокаторы MAO и обратного захвата.

Выделяют депрессивные проявления, связанные с текущими трудностями («ситуативные») и депрессивность, как характеристику темперамента. В последнем случае проблем гораздо больше, психотерапия не всегда помогает; в тяжелых случаях велика опасность суицида.

Выход: использование анти-депрессантов.

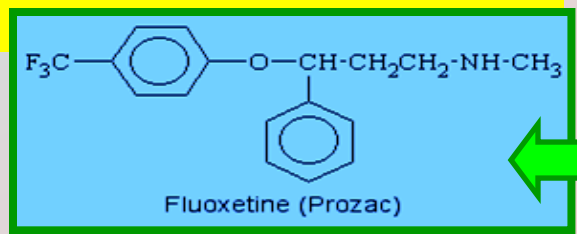


В случае **MAO** выделяют 2 подтипа фермента:
 MAO-A – разрушает NE и 5-HT;
 MAO-B – разрушает дофамин.
 Ранее использовали неспецифические
 блокаторы MAO (ниаламид); теперь – более
 мягко действующие блокаторы MAO-A
 (пиразидол). Блокаторы MAO-B (депренил)
 применяют при паркинсонизме.



На фоне блокаторов MAO
 может возникать «сырный
 синдром»: тирамин, которого
 много в сыре, бобовых,
 копченостях, не разрушается
 и оказывает NE-подобное
 действие (нервное возб-е,
 гипертония).

В случае обратного захвата белки-
 насосы для каждого из медиаторов-
 моноаминов хотя и похожи, но все же
 разные. Используют неспецифич.
 блокаторы обратного захвата
 (амитриптилин) и наиболее мягко
 действующие блокаторы захвата 5-HT
 (флуоксетин = прозак).
Прозак: применение
 повышает уровень оптимизма
 и уверенности в себе.

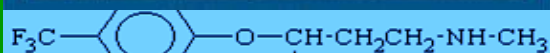


Мягко действующие антидепрессанты – препараты для длительного (ежедневного) применения??



В случае обратного захвата серотонина насосы для каждого из медиаторов-моноаминов хотя и похожи, но все же разные. Используют неспецифич. блокаторы обратного захвата (амитриптилин) и наиболее мягко действующие блокаторы захвата 5-НТ (флуоксетин = прозак).

Прозак: применение повышает уровень оптимизма и уверенности в себе.



Fluoxetine (Prozac)



Тестирование антидепрессантов на экспериментальных животных

Используются такие стандартизированные методы оценки поведения, как «**принудительное плавание**» и «**предпочтение глюкозы**».



В тесте «предпочтения глюкозы» у крысы есть выбор между поилками со сладкой и обычной водой. В норма крыса выбирает сладкую воду, при развитии депрессии глюкоза «не радует».

Т.е. сначала можно создать депрессивное состояние (например, за счет хронического стресса), а потом попытаться его устранить.

Сладкая вода



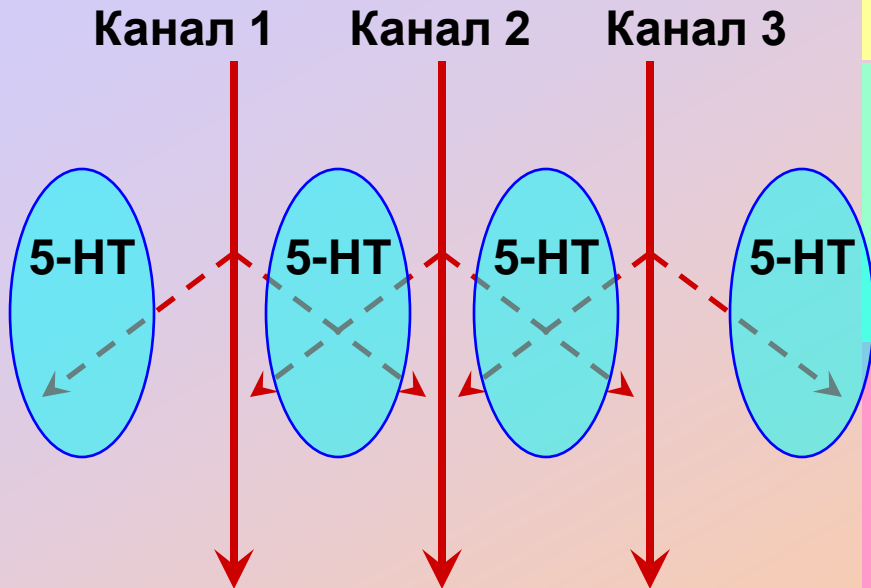
?

Обычная вода



При помещении в емкость с водой оценивается соотношение между длительностью «активного плавания» и «иммобилизации» в течение 10 мин. Чем больше это соотношение, тем меньше выраженность депрессивных составляющих поведения (см. сказку о двух лягушках, упавших в сметану).

Эффекты 5-НТ в коре больших полушарий можно охарактеризовать как «снижение шума» при передаче информации. Здесь нам поможет схема, изображающая каналы проведения сигналов в коре.



Каналы – это, прежде всего, аксоны Glu-нейронов, образующие синапсы, а также дающие отростки-коллатерали (на схеме – прерывистые линии). По этим коллатералям сигнал способен «растекаться» на соседние каналы, что снижает точность передачи информации, но зато создает возможности для обучения (формирования новых каналов проведения сигналов).

Вместе с тем, это «растекание» необходимо держать под контролем, что и делают нейроны ядер шва, отростки которых выделяют обладающий тормозящим действием серотонин.

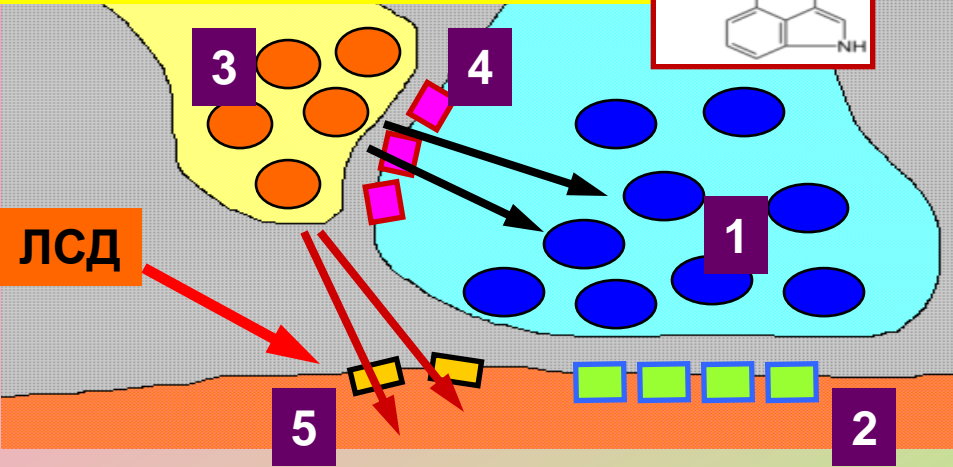
В результате поток информации «контрастируется», слабые сигналы («шум») отсекаются, многие психические процессы (мышление, анализ сенсорных стимулов) протекают чётче и эффективнее.

Если использовать 5-HT2-агонисты, то можно получить активацию коры. Это и делает ЛСД-25.



Перейдем на уровень синапсов:

Основное тормозящее действие серотонина идет через 5-HT1-рец. При избытке 5-HT1-агонистов (суматриптан и др.) – торможение работы мозга, сонливость, головокружения, падение кровяного давления. Но если серотонина выделяется слишком много, то подключаются 5-HT2-рецепторы, активирующие синаптическую передачу в основном «канале» (работают как ограничители уровня серотонинового торможения).



1. «Основной канал» – пресинаптическое торможение, например, сенсорный сигнал (в везикулах – Glu).
2. Рецепторы к Glu на постсинаптической мембране.
3. Пресинаптическое 5-HT окончание.
4. 5-HT1-рецепторы, тормозящие выброс Glu.
5. 5-HT2-рецепторы, активирует K^+ каналы и тем

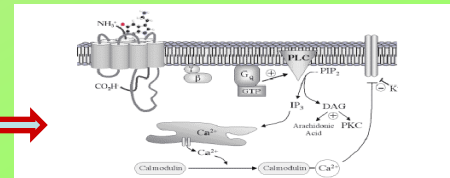
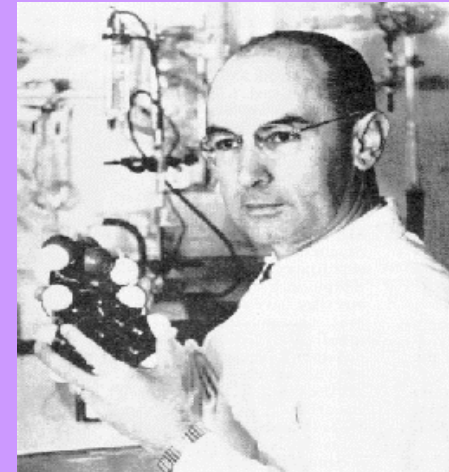


Figure 4. The 5-HT₂ receptor is coupled to G_q. Upon activation, G_q induces phospholipase C to hydrolyze PIP₂ to IP₃ and DAG. IP₃ leads to the release of calcium from intracellular stores while DAG leads to activation of PKC and the formation of arachidonic acid. Arachidonic acid activates calmodulin, which closes potassium channels.

ЛСД-25: диэтиламид лизергиновой кислоты; галлюциногенное действие в очень низких дозах открыто Альбертом Хофманном в 1943 году. Как и другие галлюциногены (например, мескалин) дает характерный эффект нарушения сенсорного восприятия и мышления («путешествие», «trip»). Происходит растормаживание сначала сенсорных каналов, а затем – центров памяти, эмоций, чья активность «вплетается» в галлюцинацию.

Проблемы:

галлюциногены могут дать как «хороший» так и «плохой» trip; во время галлюцинации контроль полностью потерян (опасно для жизни); галлюцинации «перепрограммируют» структуру личности; характерен внезапный возврат галлюцинаций и др.



20 мин: еще нет – 1.5 ч



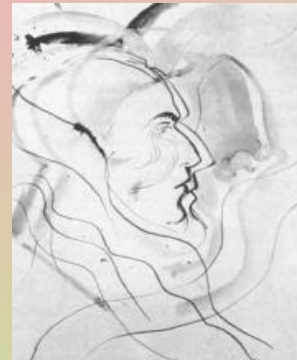
–

2.5 ч



–

4.5 ч



–

8 ч



«Принимать галлюциногены – это как поливать материнскую плату компьютера пепси-колой: на экране такие интересные звёздочки...»

Проблемы:

галлюциногены могут дать как «хороший» так и «плохой» trip; во время галлюцинации контроль полностью потерян (опасно для жизни); галлюцинации «перепрограммируют» структуру личности; характерен внезапный возврат галлюцинаций и др.



ЛСД-терапия не состоялась... Экстази: «гибрид» ЛСД и амфетамина, «эмпатоген».