

**РЕЦЕНЗИЯ**  
**на монографию П. Д. Шабанова, А. А. Лебедева и В. Ф. Стрельцова**  
**«ГОРМОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОДКРЕПЛЕНИЯ»**  
**СПб.: Элби-СПб, 2008. – 272 с.**

Рецензируемая монография посвящена решению актуальной проблемы современной фармакологии и нейробиологии в целом – изучению механизмов организации и функционирования базисной функции мозга – подкрепления, а также принципов и возможностей фармакологического управления данной функцией. Нужно отметить, что к настоящему времени данная проблема не решена, а многочисленные попытки привязать ее только к одному из нейрохимических механизмов завершились неудачей. Кроме того, подкрепление составляет основу формирования состояния химической (вещества-наркогены) и нехимической (игровой, компьютерной и т.д.) зависимости. Это придает работе выраженный социальный оттенок и делает ее не только медицински, но и социально значимой. Безусловно, данную работу следует отнести к приоритетным направлениям нейробиологической науки, поскольку подобные исследования в России отсутствуют, а за рубежом встречаются в единичных количествах. По характеру монография представляет собой капитальный труд, весьма актуальный, своевременный и важный в практическом отношении. Такое сочетание – фундаментальность и практическая направленность – позволяет квалифицировать монографию как крупный вклад в изучение базисных функций мозга и возможностей их фармакологического управления.

Цель работы сформулирована авторами как изучение участия центральных (кортиколибериновых) механизмов в регуляции подкрепления и формировании зависимости от различных наркогенов. В соответствии с целью были означены конкретные задачи исследования, для решения которых авторы использовали большой набор поведенческих, нейрофизиологических, фармакологических, биохимических и морфологических методов исследования. Примененные экспериментальные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны научным задачам. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты представленной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

Структурно монография состоит из введения, 6 глав, заключения и списка использованной литературы. Во введении подчеркивается, что изучение вопросов, связанных с базисными механизмами формирования зависимости от психоактивных средств, может существенно облегчить социальное бремя существования наркомании в обществе, сформулировать биологические подходы к решению этой важнейшей медико-социальной проблемы и наметить направления их дальнейшего развития. Используемые в эксперименте методы (самостимуляция структур головного мозга, самовведение, условная реакция предпочтения места и др.) во многом приближают выяснение физиологических и нейрохимических механизмов, лежащих в основе зависимости. Все это определяет актуальность исследования, связанного с изучением подкрепляющих (наркогенных) свойств психоактивных веществ пептидной и синтетической природы в эксперименте.

Глава 1 описывает гормоны гипофизарно-надпочечниковой системы в механизмах мозгового подкрепления и зависимости. Рассматриваются вопросы структурно-функциональной организации подкрепляющих систем мозга, взаимодействия глюкокортикоидных гормонов и дофамина в механизмах подкрепления и зависимости, взаимодействия между стрессом, глюкокортикоидами и дофамином в определении индивидуальной чувствительности к наркогенам, исследование участия дофаминергической системы мозга в подкрепляющих свойствах дексаметазона в модели условного предпочтения места, исследование участия дофаминергической системы мозга в подкрепляющих свойствах дексаметазона в модели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс, исследование участия гипофизарно-надпочечниковой системы в механизмах первичного и вторичного подкрепления, связи между эмоциональным поведением и гипоталамо-надпочечниковой системой. Так, подчеркивается, что различные эмоции, как и другие функциональные состояния, лежащие в основе многочисленных поведенческих актов, возникают в результате установления определенных взаимосвязей между разными структурами

мозга, в первую очередь между корой больших полушарий и подкорковыми центрами. Подробно рассмотрены структурно-функциональные механизмы эмоциогенных реакций, приложимость этих знаний к пониманию формирования зависимости. Следует отметить, что в последние годы акцент в исследовании механизмов зависимости сделан на изучении аномального функционирования эмоциогенных структур мозга, прежде всего, структур медиального переднемозгового пучка, включая гипоталамус и миндалину. Центральное ядро миндалины входит в систему так называемой расширенной миндалины (*extended amygdala*), которая локализуется в пределах базального переднего мозга и включает центральное и медиальное ядра миндалины, ядро ложа конечной полоски, медиальную часть прилежащего ядра (*shell*) и сублентиккулярный отдел безымянной субстанции. Еще в конце 1990-х гг. система расширенной миндалины была выделена анатомически согласно единому строению клеток и содержанию веществ, иммуноцитохимическим характеристикам и внутримозговым связям. Эта система состоит из стриатоподобных ГАМК-ергических клеток и имеет большое содержание кортиколиберина (кортикотропинрилизинг гормона, или КРГ). Являясь звеном экстрагипоталамической системы кортиколиберина, система расширенной миндалины влияет на стресс-зависимое поведение, играет роль в инициации эмоционально-мотивированного ответа и опосредует анксиогенные эффекты КРГ. Подробное изучение системы расширенной миндалины показало, что центральное ядро миндалины играет ведущую роль в реализации подкрепляющих эффектов многих фармакологических средств, обладающих наркогенным потенциалом.

Вторая глава посвящена исследованию центральных поведенческих эффектов КРГ и его аналогов. Приведены данные по изучению эффектов КРГ в методике «свет-темнота», «открытое поле», Y-образном лабиринте, в методике условного предпочтения места. В целом, центральные эффекты КРГ оценены как анксиогенные и активирующие эмоциональную память, что определяется R1-рецепторами КРГ.

Третья глава рассматривает систему расширенной миндалины и механизмы подкрепления. Приведена структурно-функциональная организация системы расширенной миндалины и ее роль в подкреплении, описана кортиколибериновая система мозга, оценены подкрепляющие свойства пептидов и синтетических наркогенов при их системном (раздел 3.2) и центральном введении в миндалину (раздел 3.3), а также после блокады рецепторов КРГ в миндалине и гипоталамусе астрессинном. Специальные исследования посвящены изучению подкрепляющих свойств пептидов и синтетических наркогенов при их центральном введении в миндалину у крыс, выращен-

ных в сообществе или социальной изоляции, а также подвергшихся длительной алкоголизации. Заключает главу подраздел, обосновывающий тезис активации подкрепления пептидами и синтетическими наркогенами как основу для развития зависимости.

Глава 4 обобщает исследования отдаленных последствий модуляции центральных систем стресса-антистресса в раннем онтогенезе у крыс. Специальные эксперименты выполнены авторами по оценке поведения крыс в «открытом поле», тесте «чужак-резидент», в приподнятом крестообразном лабиринте, в тесте Порсолта на депрессивность, в ротационном тесте у крыс после модуляции систем стресса-антистресса в раннем онтогенезе. Приведены данные морфологических исследований надпочечников и лимбических структур мозга (нейроглиальных комплексов черной субстанции и вентральной области покрышки) крыс после этих воздействий (введения КРГ или белков теплового шока 70 кДа). Онтогенетический аспект изучения подкрепления существенно обобщает рецензируемую работу.

В главе 5 приведены данные по фармакологической коррекции нарушений поведения крыс после модуляции систем стресса-антистресса в раннем постнатальном периоде с помощью пептидных препаратов (ноопепт, дилепт). Отмечен ряд особенностей в действии пептидов в зависимости от онтогенетических индукторов модификации поведения грызунов (воздействие КРГ или белков теплового шока 70 кДа).

Глава 6 обосновывает концепцию гиперциркуляции в амигдало-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (АМГГИНА) системы как структурно-функциональной основе мозгового подкрепления и зависимости, объединяющей ее медиаторные и гормональные механизмы. Подробно рассматривается концепция стресса и КРГ, участие рецепторов КРГ в миндалине и гипоталамусе в подкрепляющих эффектах фенамина, морфина и лей-энкефалина на самостимуляцию мозга, экспрессия мРНК КРГ и вазопрессина в гипоталамусе и миндалине крыс при введении наркогенов, а также сама концепция гиперциркуляции в системе АММГИНА. Концепция, безусловно, оригинальная, базирующаяся на современных данных, полученных авторами при изучении гормональных механизмов подкрепления и зависимости.

В заключении приведены данные о правомочности выделения и существования психонейроэндокринологии – новой области науки, объединяющей знания нейро- и психофизиологии, молекулярной биологии и эндокринологии в отношении физиологического (психонервного и гормонального) обеспечения высших функций мозга.

Монография содержит большой иллюстративный материал, включающий 36 рисунков, 43 таблицы. Библиографический список насчитывает 538 названий.

Подытоживая рассмотрение рецензируемой монографии, следует отметить, что в работе получен ряд принципиально новых и оригинальных по своей направленности данных. В частности, доказано, что системы расширенной миндалины, в частности центральное ядро миндалины, богатое содержанием КРГ, играет ведущую роль в реализации подкрепляющих эффектов фармакологических средств, обладающих наркотическим потенциалом. Экспериментально доказано, что по сути миндалина выполняет побудительную (запускающую, инициирующую) роль в активации гипоталамических механизмов подкрепления. Это послужило отправной точкой в создании автором концепции амигдаларно-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (АМГГИНА) системы как структурно-функциональной основе мозгового подкрепления, объединяющей ее медиаторные и гормональные механизмы. По мнению авторов, именно системе АМГГИНА принадлежит ведущая роль в реализации подкрепляющих эффектов наркотиков (пси-

хостимуляторов, гипноседативных средств). Авторы полагают, что дисфункция системы, возникающая в раннем онтогенезе под воздействием стрессорных факторов, может лежать в основе развития девиантного поведения подростков, сопровождающегося повышенной агрессивностью, склонностью к употреблению психоактивных средств, депрессивностью и суицидальным поведением. Работа относится к исследованиям в области фундаментальной и доказательной медицины. Полученные в ней данные вносят крупный вклад в решение проблемы зависимости химического и нехимического происхождения. Перспективу создания антинаркотических средств авторы видят в изменении системы АМГГИНА за счет блокады рецепторов КРГ, составляющих основу подкрепления. Безусловно, изучение этих и родственных с ними вопросов во многом может приблизить нас к пониманию механизмов зависимости и к разработке конкретных рекомендаций по ее биологической профилактике.

*Академик РАН А.Д. Ноздрачев,  
заведующий отделом Института физиологии  
им. И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург*