

Нейрохимическая медицина.

Часть 1. Церебральные дофаминергические системы

Профессор Я.И. Левин

Когда в последней трети XX века неврология и психиатрия разошлись, организовав свои изолированные профессиональные сообщества, казалось что это окончательно и бесповоротно. Но, как известно, развитие знаний идёт по спирали и современный виток нейронаук (в первую очередь неврологии и психиатрии) базируется на функциональной нейрохимии, которая стала основой нейрохимической медицины. Нейрохимическая медицина предполагает рассмотрение патологических мозговых процессов с точки зрения состояния тех или иных медиаторных церебральных систем по отдельности или, в более сложном варианте, в их совокупной деятельности. Классическим примером эмпирического подхода к нейрохимической медицине является применение холинолитиков при болезни Паркинсона и нейролептиков при шизофрении. И то, и другое терапевтические направления появились задолго до современных представлений о взаимодействии дофаминергических и холинергических систем (в случае паркинсонизма) и до теории гиперактивности дофаминергических систем (в случае шизофрении). Современный этап нейрохимической медицины, несомненно, базируется на синдромологическом подходе в сочетании с возможностями прижизненного изучения нейрохимии мозга (с помощью ПЭТ и функциональной МРТ) и психофармакологией. С исторической точки зрения, первыми в таком аспекте стали изучаться церебральные дофаминергические системы (ДАС), которые ещё уникальны (не считая серотонинергических) тем, что при их поражении возможно выделение отдельных клинических синдромов. Более того, изучение деятельности этих систем демонстрирует нарастающее сближение современных неврологии и психиатрии. Вот почему мы начинаем с описания этих мозговых систем.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Современный этап изучения дофаминергических систем (ДАС) головного мозга насчитывает около 50 лет и начинается с появления гистохимического флуоресцентного метода, с помощью которого было показано наличие в центральной нервной системе (ЦНС) нейронов, содержащих катехоламины (КА) – норадреналин (НА) и дофамин (ДА).

Интерес к ДАС был обусловлен также ещё рядом факторов: изучение патогенеза паркинсонизма (П) и выявление роли нигростриарной ДАС в развитии этого заболевания; применение Л-ДОФА для лечения П и, наконец, всё более нарастающее применение в психиатрической практике нейролептиков. Всё это вместе взятое вывело изучение ДАС на одно из первых мест, по отношению к другим непептидным медиаторным системам (серотонинергическим, холинергическим, ГАМК-ергическим и др.). Несмотря на огромное количество публикаций по этой проблеме, до сих пор не су-

ществует единой концепции ДАС – некоторые авторы считают, что существует несколько ДАС с локализацией ДА-ергических нейронов на разных уровнях, другие описывают единую дофаминергическую систему с разными проекциями в структуры мозга. Концепцию множественных ДАС подтверждает дифференцированность поведенческих и клинических эффектов при раздражении (или разрушении) ДАС разного уровня. Концепция единой ДА-ергической системы верифицируется позитивным влиянием ДА-миметических препаратов на различные по клиническим проявлениям состояния – паркинсонизм и галакторея-аменорея и единообразным (в аспекте снижения функциональных возможностей) воздействием на ДАС нейролептиков. Мы придерживаемся концепции множественных ДАС, оценивая деятельность этих систем, с точки зрения конечных клинических проявлений.

ДА является классическим медиатором, так как удовлетворяет следующим требованиям:

1. Присутствует в пресинаптических терминалах.
2. Высвобождается в ответ на стимуляцию нерва.
3. Имеется сходство эффекта стимуляции нерва и прямой аппликации ДА в синапс.
4. Имеется механизм удаления ДА из синаптической щели.

ДА, как и другие катехоламины (НА, адреналин), образуется в организме человека и животных из аминокислоты фенилаланина в результате последовательных биохимических превращений: фенилаланин → тирозин → ДОФА → ДА → НА → адреналин. Каждый этап названных биохимических превращений осуществляется при участии специальных ферментов. Так, превращение тирозина в ДОФА происходит с помощью фермента тирозин-гидроксилазы; в свою очередь, ДОФА превращается в ДА благодаря ДОФА-декарбоксилазе и т. д.

Синтез ДА происходит в основном не в терминалах или аксоне, а в теле нейрона. Именно здесь происходит превращение тирозина в ДОФА с помощью тирозин-гидроксилазы, а ДОФА, в свою очередь, превращается путём декарбоксилирования с помощью ДОФА-декарбоксилазы в ДА.

Накопление ДА осуществляется в маленьких гранулах – пузырьках, которые называются гранулами хранения ДА. Указанные гранулы формируются в телах нейронов и транспортируются к терминалам через микротрубулы аксона со скоростью 3–4 мм в час.

Высвобождение ДА происходит под влиянием нервного импульса. Нервный импульс достигает терминальной части аксона и вызывает выход квантов медиатора из пресинаптического пространства в синаптическую щель. Медиатор взаимодействует с ДА-ергическим рецептором постсинаптической мембраны и вызывает её деполяризацию.

Внутрисинаптические медиаторные процессы представляют собой комплекс сложных явлений, знание которых необходимо для целенаправленного управления отдельными звеньями этих процессов с лечебной целью. Предполагается, что около 80 % выделившегося медиатора (т. е. его оставшаяся и неиспользованная часть) может поглощаться обратно в пресинаптическое пространство либо инактивироваться с помощью КОМТ (катехол-О-метилтрансферазы) или моноаминоксидазы (МАО). МАО инактивирует ДА внутри нейрона и в синаптической щели. Выявлены значительные различия в субстратной специфичности МАО. Согласно существующей классификации пяти изоэнзимов МАО, последние делят на две группы (МАО А и МАО В). Что касается ДА, то его метаболизм кон-

тролируется с помощью МАО В. Применение ингибиторов МАО приводит к накоплению ДА в нейронах и синапсах.

Обратный захват ДА осуществляется с помощью специального механизма, который представлен на всех участках поверхности нейрона и предназначен для экономизации и концентрации медиатора в микровезикулах для повторного использования.

Все этапы внутринейронной динамики ДА, так же как и процессы взаимодействия пресинаптических и постсинаптических структур, контролируются с помощью механизмов саморегуляции. Так, свободные пулы ДА в теле нейрона оказывают тормозное влияние на активность тирозин-гидроксилазы, что приводит к снижению синтеза ДОФА и ДА. Избыток ДА вызывает также стимуляцию так называемых «ауторецепторов» (705, 810) на теле того же нейрона, что приводит по механизму обратных связей к самоограничению активности ДА-ергического нейрона. За счёт этого механизма при микроионофоретической аппликации ДА в тела нейронов чёрной субстанции наблюдается торможение разрядов ДА-ергического нейрона. Локальные механизмы тормозной обратной связи, обнаруженные в телах нейронов чёрной субстанции, осуществляются при участии не только «ауторецепторов», но и ГАМК-рецепторов.

В настоящее время выделяют семь ДА-ергических церебральных систем:

- эфферентная среднего мозга;
- туберо-инфундибулярная;
- диэнцефально-спинальная;
- инсерто-гипоталамическая;
- перивентрикулярная;
- ольфакторная;
- ретинальная.

Внутри эфферентной системы среднего мозга выделяются 3 подсистемы – нигростриарная, мезолимбическая, мезокортикальная. Каждая из этих подсистем имеет важное значение в организации адаптивного поведения, обеспечивая его психические и двигательные составляющие, поэтому некоторые авторы выделяют их как самостоятельные системы и, таким образом, число ДАС возрастает до девяти.

После гистохимической идентификации КА-ергических нейронов, по локализации тел нейронов и направленности их проекций, были выделены А1–А17 группы (при этом А1–А7 относятся к НА-ергическим путям). Эти данные подтверждены также методами антероградной и ретроградной дегенерации, и радиоиммунного прослеживания.

В таблице 1 отражены основные зоны локализации различных групп ДА-ергических нейронов и их проекции.

Существует также классификация ДА-ергических нейронов в зависимости от длины аксонов:

- нейроны с очень короткими аксонами – ретинальные и ольфакторные;
- нейроны с аксонами средней длины или короткими – клетки перивентрикулярной, туберо-инфундибулярной и инсерто-гипоталамической систем;
- нейроны с аксонами большой длины – клетки эфферентной системы среднего мозга и диэнцефально-спинальной системы.

Можно также выделить восходящие и нисходящие ДАС, однако, по своей сути, это всегда эфферентные (т. е. реализующие, а не воспринимающие) системы.

Эфферентная система среднего мозга (ЭССМ). ЭССМ связывает старые мезенцефалические образования (с точки зрения филогенеза) с более новыми образованиями. ЭССМ характеризуется значительным перекрытием проекций разных зон, поэтому представленные в таблице 1 локализации нейронов и их проекций достаточно условны. В основном выделяются 3 подсистемы – нигростриарная (может быть названа мезостриарной), мезолимбическая, мезокортикальная. ДА-ергические нейроны, расположенные в вентральной области покрышки (А10), дают проекции к глубоким слоям фронтальной коры, аккумбенсу, латеральной перегородке, передней и вентральной части стриатума.

Компактная часть чёрной субстанции (ЧС) (А9) делится на 2 области: вентральная, содержащая большие мультиполярные клетки, аксоны которых идут к стриатуму, а дендриты имеют связи с ретикулярной частью ЧС; дорсальная, фузиформные нейроны которой дают проекции к верхним слоям цингулярной коры, бугорку, обонятельным ядрам и амигдале.

Нейроны ретро-рубальной области (А8), которая находится позади и латеральнее ЧС, дают проекции к вентральной части бледного шара, каудо-вентральной и дорзально-латеральной области стриатума, амигдале и ядрам конечной полости. Нередко ДА-ергические нейроны вышеописанной локализации могут организовывать коллатерали. С другой стороны, они могут иннервировать одновременно несколько структур, что и создает проблему перекрытия зон проекций. По-видимому, в силу витальной значимости адекватного функционирования ЭССМ, такое перекрытие зон проекций представляется оправданным.

Существует ещё несколько проблем, затрудняющих изучение деятельности ЭССМ – это сосуществование в одном нейроне нескольких медиаторов и наличие приблизительно 15 % недофаминергических нейронов в ЭССМ.

Таблица 1. Дофаминергические системы мозга (по А.Аlbанесе и соавт., 1986)

Название системы	Локализация ДА-ергических нейронов	Зоны проекции
Эфферентная среднего мозга	Ретрорубральная область (А8)	Хвостатое ядро, аккумбенс
	Чёрная субстанция (А9)	Хвостатое ядро, путамен, бледный шар, аккумбенс, обонятельная луковица, кора мозга, голубое пятно
	Вентральная область покрышки (А10)	Хвостатое ядро, путамен, аккумбенс, обонятельная луковица, кора мозга, гиппокамп, амигдала, латеральное ядро, уздечки, голубое пятно
Туберо-инфундибулярная	Аркуатное перивентрикулярное ядра гипоталамуса (А12 и А14)	Срединное возвышение, задняя и средняя доли гипофиза
Диэнцефально-спинальная	Дорзальный гипоталамус (А11)	Боковые рога грудного отдела спинного мозга
Инсерто-гипоталамическая	Зона инсерта, задний гипоталамус (А11 и А13)	Передний гипоталамус, ядра латеральной перегородки
Перивентрикулярная	Мезэнцефальное и диэнцефальное периакведуктальное и перивентрикулярное серое вещество (А11, А14 и А15)	Таламус, гипоталамус, уздечка, шов
Ольфакторная	Перигломерулярные клетки (А16)	Обонятельные клубочки
Ретинальная	Амакриновые клетки сетчатки (А17)	Клетки сетчатки

Восходящие эфферентные пути ЭССМ идут через один тракт – средний пучок переднего мозга. Нисходящие проекции изучены хуже, а существование пути А10 – голубое пятно некоторыми авторами отрицается.

ДА-ергические нейроны А9 и А10 дают небольшое количество проекций в заднее ядро шва и задний гипоталамус (к клеткам А11).

По образному выражению J.P. Tassin в процессе развития мозга формируются «дофаминовые островки» в мезэнцефалоне.

ЭССМ контролируют двигательную (нигростриарная система) и психическую (мезолимбическая и мезокортикальная системы) активность человека и животных.

Туберо-инфундибулярная система. Эта система происходит из околожелудочковых (А14) и аркуатных (А12) гипоталамических ядер. Их проекции представлены в таблице 1. Функциональная роль этой системы – регуляции секреции гормонов аденогипофиза, особенно пролактина, соматотропного гормона (СТГ). Некоторые исследователи считают, что секреция пролактина ингибируется двумя ДА-ергическими системами – туберо-инфундибулярной (с терминалями в срединном возвышении) и туберо-гипофизарной (с терминалями в задней доле гипофиза). Долевое участие этих систем в секреции пролактина не выяснено.

Диэнцефально-спинальная система. Эта система описана недавно. ДА-ергические нейроны (А11), расположенные в каудальной части диэнцефалона (возможно также участие А13 нейронов), дают нисходящие проекции к боковым рогам грудного отдела спинного мозга и осуществляют надсегментарный контроль сегментарных симпатических реакций.

Инсерто-гипоталамическая система. ДА-ергические нейроны, составляющие эту систему широко распределены в гипоталамусе и относятся к А11, А13 и А14 группам. Эта система связывает воедино задние и передние отделы гипоталамуса и ядра латеральной перегородки. Функциональное значение этой системы не изучено, однако можно предполагать, что она интегрирует деятельность гипоталамуса и образований диэнцефальной области, а с учётом того, что из группы А11 образуется диэнцефально-спинальная система (см. выше), возможно это главное связующее звено между надсегментарными и сегментарными отделами вегетативной нервной системы.

Перивентрикулярная система. Начало этой системе дают ДА-ергические нейроны, диссеминированные в сером периакведуктальном веществе, в мосту, мезэнцефалоне и диэнцефалоне. Проекция этих нейронов представлены в таблице 1. Функциональное назначение этой системы не определено, хотя не исключается её роль в восприятии боли, а точнее в поддержании активности ноцицептивных механизмов. Некоторые авторы считают, что перивентрикулярная и инсерто-гипоталамическая ДА-ергические системы могут принимать участие в процессах терморегуляции.

Вместе с тем, существует также точка зрения, что вышеназванные две системы вместе с туберо-инфундибулярной лишь контролируют секрецию гонадотропных гормонов.

Ольфакторная система. Эта система представлена ДА-ергическими нейронами с очень короткими аксонами и её функциональное значение определяется модулирующим влиянием на активность обонятельных нейронов.

Ретинальная система. ДА-ергические нейроны рассеяны во внутренней части сетчатки, а также среди ганглиозных клеток. Они, как правило,

окружают ГАМК-ергические нейроны сетчатки. ДА-ергические нейроны составляют не более 5 % нейронов сетчатки, однако их роль велика, т. к. они модулируют деятельность клеток сетчатки, воспринимающих свет, а также ингибируют боковые сигналы, потенцируя восприятие центральными областями сетчатки. ДА образно называют «биохимическим аналогом света».

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФИЛО- И ОНТОГЕНЕЗА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Становление церебральных катехоламинергических (КА-ергических) систем мозга, в которые входят НА- и ДА-ергические системы, начинается с третьего этапа развития ЦНС (амфибии, рептилии), когда происходит смена мозжечково-текстального уровня интеграции мезэнцефало-телэнцефальным и развиваются новые координаторные соотношения – локомоторные, условно-рефлекторные, дистантно-рецепторные и другие. Однако окончательно эти системы складываются на четвёртом этапе развития ЦНС – у млекопитающих. На определённом этапе изучения ДА-ергических систем создалось впечатление о «консервации топографии ДАС у разных видов млекопитающих»: крыса, кошка, обезьяна, человек. Сейчас эта позиция пересматривается, о чём речь пойдет несколько позже. Именно у млекопитающих организуются и восходящие и нисходящие ДАС.

ДА имеет большое значение для регуляции жизнедеятельности одноклеточных, тогда как НА – у многоклеточных с появлением примитивной нервной системы сетчатого типа. У рыб и рептилий КА аксоны при флуоресцентной микроскопии выявляются с трудом, что обусловлено низким содержанием моноаминов.

Сравнительное исследование концентрации ДА с НА в коре головного мозга человека, обезьян и кошек показало преобладание первого, и лишь у крыс они были равны. Проводились также онтогенетические исследования активности ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме КА. Активность этих ферментов обнаружена в мозге 2-недельных крысиных эмбрионов, причём распределение ферментов хорошо коррелировало с распределением НА и ДА в головном мозгу зрелых крыс. У молодых крыс наиболее высокая активность моноаминоксидазы наблюдается в таламусе и гипоталамусе, наиболее низкая – нижней части ствола; у взрослых крыс наоборот наибольшая активность фермента отмечена в нижней части ствола, коре больших полушарий и полосатом теле. Повышение активности ДОФА-декарбоксилазы наблюдается сразу после рождения и первые 6 месяцев в стволе, промежуточном мозге, но не полушариях. Концентрация ДА-бета-оксидазы возрастала с периода внутриутробной жизни до 3 месяцев после рождения.

У 3–4-месячных человеческих плодов обнаружены хорошо дифференцированные КА-ергические клеточные группы и аксональные пути. Однако терминали КА-содержащих волокон выявлялись только в уже развитых областях мозга – гипоталамусе, базальных ганглиях, обонятельной и слепой областях. К моменту рождения ДА-ергические системы у человека более сформированы, нежели НА-ергические.

Таким образом, ферменты обмена ДА проявляют свою активность уже на самых ранних этапах онтогенеза, включая пренатальный период развития.

У приматов выявлены холологические особенности кортикальных проекций ДАС. Они заключаются в том, что проекции ДА-ергических путей

Таблица 2. Некоторые характеристики D1 и D2 рецепторов

Характеристика	D1	D2
Селективный агонист	SKF 38393 (0922)	Quinpirole N-0437
Селективный антагонист	SCH 23390 (0925)	(-)-Sulpiride (0895) YM09151-2
Специфический радиолиганд	[3H]-SCH 23390	[3H]-YM09151-2 [3H]-Spiperone
Физиологические функции	Моторика Сердечно-сосудистая система	Моторика Психическая активность, Секреция пролактина и α -меланоцитстимулирующего гормона Сердечно-сосудистая система
Биохимическое влияние	Аденилатциклаза $\uparrow$ Фосфолипаза $\uparrow$	Аденилатциклаза $\downarrow$ K^+ каналы $\uparrow$ Ca^{2+} каналы $\downarrow$
Локализация	Хвостатое ядро, путамен, аккумбенс, обонятельный бугорок, лобная и теменная кора, кардиоваскулярная система	Хвостатое ядро, путамен, аккумбенс, обонятельный бугорок, лобная и теменная кора, передняя и средняя доли гипофиза, кардиоваскулярная система

заканчиваются в разных слоях коры – в глубоких (V и VI слои) передней коры и в поверхностных (I–III) цингулярной коры. У приматов, а особенно у человека, отмечается значительно более «плотные» проекционные связи мезэнцефалона и коры головного мозга, причём 1 слой коры практически во всех отделах коры имеет проекции ДА-ергических путей. Было выявлено низкое содержание ДОФА-декарбоксилазы в ДА-ергических нейронах, дающих проекции в V и VI слои коры головного мозга. Отсутствие или низкое содержание этого фермента, необходимого для синтеза ДА, при том что нейроны ДА содержат, позволяет сформировать представления о новой группе нейронов в системе КА.

Ещё одним важным отличием ДА-ергических систем млекопитающих является сосуществование в ДА-ергических нейронах холецистокинина (Х) и нейротензина (Н). Эта ситуация описывается и для нейронов мезэнцефалона и для нейронов гипоталамуса. Проведённые исследования показали, что большое число ДА-ергических нейронов в физиологических условиях могут синтезировать Х, но лишь в небольшом проценте они транспортируют его в аксон. Поэтому высказано предположение, что рецепторы Х и Н расположены на теле нейрона и ассоциируются с ДА-ергическими рецепторами на молекулярном уровне. Эта гипотеза позволяет предположить, почему аффинитет нейрорептиков различен для рецепторов D1, расположенных в стриатуме и во фронтальной коре, т. к. у вторых отсутствует сочетание ДА с Н.

Вполне возможно, что смешанные ДА/Н нейроны используют оба нейротрансмиттера для медиации, поэтому только комплексные воздействия могут нарушить их функцию. Все предыдущие исследования были выполнены на крысах и доказательство такого сосуществования медиаторов у человека впереди, однако если оно будет выявлено – это может быть базой для объяснения причин возникновения поздней дискинезии.

Не менее важным является то, что на теле ДА-ергических нейронов в мезэнцефалоне имеется, по меньшей мере, два вида рецепторов – нейротензиновые и подтип никотиновых (к ацетилхолину). Было показано, что активация ацетилхолиновых рецепторов увеличивает синтез ДА. Никотиновые рецепторы, находящиеся на ДА-ергических нейро-

нах, в чёрной субстанции и вентральной области покрышки по своим фармакологическим характеристикам приближаются к тем, которые находятся в ганглиях вегетативной нервной системы. Введение никотина экспериментальным животным стимулировало двигательную активность.

РЕЦЕПТОРЫ ДА

Важнейшим компонентом медиаторной системы является рецепция. В нервной системе насекомых все КА – А, НА и ДА – в больших дозах вызывают одинаковые эффекты возбуждения. У пиявки эти эффекты уже дифференцируются – ДА вызывает торможение, а НА в тех же дозах – возбуждение. На нейронах улитки получены доказательства существования специального тормозного ДА рецептора.

В 1963 Carlsson постулировал, что эффекты нейрорептиков являются следствием блокады рецепторов ДА. В 1979 Keababian и Calne показали, что существуют, по крайней мере, два вида ДА-ергических рецептора – ДА1 и ДА2, их локализация и функции представлены в таблице 2. С появлением техники генного клонирования были выявлены 5 подтипов рецепторов ДА: D1, D2, D3, D4, D5. Они могут быть объединены в 2 семейства D1-подобные (D1 D5) и D2-подобные (D2, D3 и D4) рецепторы.

ДА-ергические рецепторы относятся к «медленным» G-протеин-связанным (G – от *guanine*) рецепторам, использующим вторичные внутриклеточные медиаторы (в данном случае циклический 3–5-аденозинмонофосфата – цАМФ). «Быстрые» рецепторы (например ГАМК-рецепторы) напрямую связываются с лиганд-пропускающими каналами.

Все ДА рецепторы сходны по структуре, состоят из приблизительно 400 аминокислот, их эффекты опосредуются через G-протеины. Рецептор имеет внеклеточную, внутримембранную и внутриклеточную компоненты. Каждый рецептор содержит семь гидрофобных сегментов, распределённых на мембране. Внутриклеточно ДА рецепторы взаимодействуют со стимуляторными или ингибиторными G-протеинами. Это взаимодействие стимулирует или тормозит аденилатциклазу (АЦ), фермент, катализирующий продукцию цАМФ, который в свою очередь, влияет на открытие и закрытие кальциевых и калиевых каналов. Оба типа рецепторов функционируют по типу синергии. D1 и D2-рецепторы имеются во всех областях мозга, где обнаружены ДА-ергические нейроны и в структурах, куда проецируются ДАС.

D1-подобные рецепторы

D1 или D1A. D1 рецептор – это наиболее распространённый в мозге подтип ДА-рецепторов. Этот рецептор связывается со стимуляторными G-протеинами и это приводит к активации АЦ. Локализация и функция D1 рецепторов представлена в таблице 3. До настоящего времени роль D1-подобных рецепторов в психических заболеваниях неясна. Возможно, что они косвенно могут в этом участвовать, синергично влияя на D2-подобные рецепторы.

D5 или D1B. D5 рецептор также связывается со стимуляторными G-протеинами и это приводит к активации АЦ. Они подобны D1 рецепторам, но имеют в 10 раз большее сродство к ДА, что определяет их участие в поддержании тонуса и реактивности ДАС. Их локализация представлена в таблице 3.

D2-подобные рецепторы

D2. D2 рецепторы связываются с ингибиторными G-протеинами и тормозят АЦ. D2 рецепторы

Таблица 3. Некоторые характеристики подтипов ДА рецепторов

Характеристика	Д1-подобные		Д2-подобные		
	Д1 или Д1А	Д5 или Д1b	Д2 короткие/длинные	Д3	Д4
Количество аминокислот	446	477	414/443	400	387
Подобие (%)					
с Д1 рецептором	100	82	44	44	42
с Д2 (коротким) рецептором	44	49	100	76	54
Локализация	Хвостатое ядро, путамен, аккумбенс, обонятельный бугорок, лобная кора	гиппокамп, гипоталамус, лимбическая система, кора	Хвостатое ядро, путамен, аккумбенс, обонятельный бугорок, лобная кора,	аккумбенс, стриатум, обонятельный бугорок, лобная кора, чёрная субстанция, гипоталамус	Лобная кора, средний мозг, миндалина, спинной мозг, кардиоваскулярная система, сетчатка
Биохимическое влияние	Аденилатциклаза ↑	Аденилатциклаза ↑	Аденилатциклаза ↓	?	?
Карбоксильное окончание	Длинное	Длинное	Короткое	Короткое	Короткое

локализованы как пресинаптически, так и постсинаптически. Исследователи определили две молекулярные формы Д2 рецепторов – Д2-длинную и Д2-короткую (см. табл. 3). Эти рецепторы имеют высокое сродство для многих лекарств, как, например, апоморфин, бромокриптин и допамин. Локализация Д2 рецепторов представлена в таблице 2. Антипсихотическое действие нейролептиков зависит в значительной степени от блокады Д2-подобных рецепторов. Сила нейролептиков определяется способностью блокировать Д2 рецепторы. Способность блокировать Д2 рецепторы не одинакова для всех ДАС. Например, клозапин имеет умеренное сродство для Д2 рецептора в стриатуме, но значительно большее для Д2 рецептора в обонятельном бугорке, структуре тесно связанной с лимбической системой.

Д3. Д3 рецептор имеет в 2–5 раз меньшее сродство к классическим нейролептикам. Для него не показано какого-либо влияния на АЦ и он расположен пресинаптически. Анатомическое распределение, представленное в таблице 3, демонстрирует широкую представленность Д3 рецептора во всех областях, где расположены ДА-ергические нейроны, что в сочетании с высоким сродством к ДА и пресинаптическим расположением, делает его главным претендентом на роль ауторецептора, контролирующего количество синаптического ДА.

Д4. Д4 рецептор фармакологически подобен Д2 и Д3 рецепторам, но имеет в 10 раз большее сродство для атипичного нейролептика клозапина. Предполагается, что влияние на Д4 рецептор может быть основой антипсихотического действия этого препарата. Анатомическое распределение этого рецептора представлено в таблице 2; его наименьшая плотность отмечается в базальных ганглиях.

Гетерогенность рецепторов к ДА важна с точки зрения воздействия типичных (в одинаковой степени являющихся антагонистами и Д1 и Д2-подобных рецепторов) и атипичных (в значительно большей степени являющихся антагонистами Д2-подобных рецепторов, например, рисперидон, риссет) нейролептиков, а также проблемы частичного агонизма.

Заклучая раздел, посвящённый современным представлениям о церебральных дофаминергических системах, следует подчеркнуть следующее. ДАС играют важнейшую роль в регуляции жизнедеятельности всего живого – от одноклеточных организмов до человека, причём их значение в процессе филогенетического усложнения центральной нервной системы постоянно возрастает. Имеется, по меньшей мере, семь ДАС, функциональное назначение которых различно. ДАС участвуют в регуляции: психического статуса, двигательной ак-

тивности; секреции тропных гормонов; сегментарных симпатических вегетативных реакций; терморегуляции; восприятия света, запахов, боли.

Наличие такого широкого спектра функций существенно затрудняет изучение ДАС и создание единых представлений об этих системах. Дополнительные трудности возникают из-за: наличия различных типов ДА-ергических рецепторов; сосуществования нескольких типов рецепторов на ДА-ергическом нейроне; сосуществование в ДА-ергическом нейроне нескольких медиаторов.

ДАС системы находятся под контролем (или сами контролируют) НА-ергические, серотонинергические, ГАМК-ергические, холинергические, медаторинергические, глутаматергические, пептидергические системы. Отметим лишь, что практически всегда (имеются ввиду физиологические условия) ГАМК-ергические и серотонинергические системы имеют антагонистические взаимоотношения с ДАС, а НА-ергические системы и ДАС в различных функциональных состояниях функционируют однонаправленно: это относится и к периоду бодрствования и к периоду сна. Взаимоотношения ДАС и холинергической системы сложны, в условиях патологических процессов активность этих систем неоднозначна.

Таким образом, церебральные ДАС контролируют психические и моторные процессы, эндокринные и вегетативные функции, восприятие света и запахов и многое другое. Многообразие функций ДАС делает проблему их изучения мультидисциплинарной. Поэтому патологию ДАС изучают клиницисты разных специальностей – неврологи, эндокринологи, психиатры. Вполне логично предположить, что нарушение их функций выливается в многообразие клинических проявлений.

Вот какие клинические модели патологии церебральных ДАС рассматривают в настоящее время:

- паркинсонизм;
- гиперкинезы;
- шизофрения и другие психотические состояния;
- депрессия;
- осложнения нейролептиков и других психотропных препаратов;
- синдром персистирующей лактореи-аменореи
- импотенция;
- акромегалия;
- синдром беспокойных ног и периодических движений в конечностях.

Оценке состояния ДАС при этих клинических синдромах и будет посвящена следующая наша статья.