

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО НЕВРОЛОГИИ II

Под редакцией В.Л.Голубева

УДК 616.8
ББК 56.1
ИЗ2

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

ИЗ2 **Избранные лекции по неврологии II** / под ред.
В.Л.Голубева. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 480 с. : ил.
ISBN 978-5-98322-866-5

Книга представляет собой сборник лекций для врачей-неврологов, который разработан сотрудниками кафедры нервных болезней ФУВ I МГМУ им. И.М.Сеченова, и является дополнением к первой книге, опубликованной в 2006 г. под тем же названием. В этот сборник включены лекции, которые не вошли в первую книгу и посвящены таким разным и актуальным проблемам, как абוזная головная боль, боль в спине, миастения, головокружения, коматозные состояния, миоклонус, парасомнии, фибромиалгия, ботулинотерапия, моторная мультифокальная нейропатия и многие другие.

Лекции адресованы прежде всего практическим врачам-неврологам и содержат наиболее полную современную информацию по указанным проблемам, которая может быть интересной не только неврологам, но и врачам смежных специальностей. Книга рассчитана также на студентов медицинских вузов и всех интересующихся последними достижениями в области неврологии.

УДК 616.8
ББК 56.1

ISBN 978-5-98322-866-5

© Оформление и оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2012

АВТОРЫ

- Артеменко** Ада Равильевна, д.м.н.
Воробьева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., доцент
Данилов Андрей Борисович, д.м.н., профессор
Дюкова Галина Михайловна, д.м.н., профессор
Корабельникова Елена Александровна, д.м.н., профессор
Коржавина Виктория Борисовна, к.м.н., ассистент
Куренков Алексей Львович, д.м.н.
Латышева Нина Владимировна, к.м.н., ассистент
Левин Яков Иосифович, д.м.н., профессор
Меркулова Дина Мироновна, д.м.н., профессор
Мингазова Лениза Рифкатовна, к.м.н.
Мозолевский Юрий Васильевич, к.м.н., доцент
Орлова Ольга Ратмировна, д.м.н., профессор
Пилипович Анна Александровна, к.м.н., ассистент
Полуэктов Михаил Гурьевич, к.м.н., доцент
Саксонова Елена Владимировна, аспирант
Суровых Светлана Викторовна, к.м.н., ассистент
Тимербаева София Леонидовна, к.м.н.
Филатова Елена Глебовна, д.м.н., профессор
Хатькова Светлана Евгеньевна, к.м.н.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	6
Предисловие	7
Часть I. Общая неврология	9
Нейрохимическая медицина <i>(Я.И.Левин)</i>	11
Коматозные состояния. Неврологические аспекты <i>(В.Л.Голубев)</i>	40
Транквилизаторы в неврологии <i>(Г.М.Дюкова)</i>	65
Ботулинотерапия в клинической практике <i>(О.Р.Орлова, С.Л.Тимербаева, С.Е.Хатькова, А.Р.Артеменко, А.Л.Куренков)</i>	81
Диагностика и терапия невропатической боли <i>(Анд.Б.Данилов)</i>	104
Головокружение: от симптома к болезни <i>(Е.Г.Филатова)</i>	116
Головная боль напряжения. Эволюция представлений <i>(В.Б.Коржавина)</i>	134
Абузусная головная боль <i>(Е.Г.Филатова)</i>	148
Хроническая мигрень <i>(Н.В.Латышева)</i>	162
Боль в спине <i>(Анд.Б.Данилов)</i>	179
Фибромиалгия <i>(Анд.Б.Данилов)</i>	193
Виртуальная реальность – метод лечения боли и аффективных нарушений <i>(Ал.Б.Данилов)</i>	212
Современные подходы к лечению хронической боли: биопсихосоциокультурная модель <i>(Ал.Б.Данилов)</i>	222

Часть II. Частная неврология	233
Астенический синдром: мифы и реальность (<i>Г.М.Дюкова, О.В.Воробьева</i>)	235
Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты тревожных расстройств	258
(<i>Е.А.Корабельникова</i>)	
Панические атаки (клиника, диагностика, принципы лечения)	272
(<i>О.В.Воробьева</i>)	
Депрессия у пациентов, страдающих эпилепсией. Особенности феноменологии и подходы к лечению	289
(<i>О.В.Воробьева</i>)	
Радости и печали сна	303
(<i>Я.И.Левин</i>)	
Хронобиология сна	326
(<i>М.Г.Полуэктов</i>)	
Нарушения сна у детей	345
(<i>Е.А.Корабельникова</i>)	
Парасомнии	360
(<i>Е.А.Корабельникова</i>)	
Невропатия лицевого нерва (паралич Белла)	381
(<i>О.Р.Орлова, Ю.В.Мозолевский, Л.Р.Мингазова, С.В.Суровых, Е.В.Саксонова</i>)	
Опоясывающий герпес: взгляд невролога	395
(<i>Е.Г.Филатова</i>)	
Миоклонус	413
(<i>В.Л.Голубев</i>)	
Тикозные гиперкинезы	440
(<i>В.Л.Голубев</i>)	
Алгоритмы диагностики и лечения кризовых состояний у больных <i>myasthenia gravis</i>	464
(<i>Д.М.Меркулова</i>)	
Дисфункция желудочно-кишечного тракта при болезни Паркинсона	476
(<i>А.А.Пилипович</i>)	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DSM	Руководство по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
FDA	Управление по контролю качества продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration)
NMDA	N-метил-D-аспартат
АД	артериальное давление
ГАМК	γ-аминомасляная кислота
ДОФА	диоксифенилаланин
ИМАО	ингибиторы моноаминоксидазы
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
(С)ИОЗС	(селективные) ингибиторы обратного захвата серотонина
(С)ИОЗСН	(селективные) ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СТГ	соматотропный гормон
ТЦА	трициклические антидепрессанты
ФБС	фаза быстрого сна
ФМС	фаза медленного сна
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ	циклооксигеназа
ЭМГ	электромиография
ЭНМГ	электронейромиография
ЭЭГ	электроэнцефалография

ПРЕДИСЛОВИЕ

Название книги «Избранные лекции» само по себе не всегда является достаточно красноречивым и мало что говорит о содержании книги, если ее автор плохо известен читателю или когда автор не один и представлена группа соавторов. Но в данном случае такое название оправдано тем, что авторами предлагаемого читателю сборника являются сотрудники единого коллектива, а именно кафедры нервных болезней ФППОВ Первого московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова. Педагогическая и научная деятельность кафедры представляют сегодня сформировавшуюся неврологическую школу, созданную в свое время профессором Александром Моисеевичем Вейном.

Вот уже более 20 лет кафедра проводит курсы повышения квалификации для неврологов Москвы и других регионов России. На каждом цикле курсантам предлагается прослушать около 100 оригинальных лекций. Большинство лекций читают профессора кафедры (их 9 человек); это – признанные профессионалы, обладающие уникальным опытом и индивидуальным стилем чтения лекций. В последние годы почти на каждом цикле основным и постоянным пожеланием курсантов является просьба опубликовать эти лекции и сделать их более доступными для широкой неврологической общественности.

Следуя этим многократным пожеланиям, в 2006 г. была опубликована первая книга избранных лекций, которая была посвящена основателю кафедры, академику А.М.Вейну. Тогда для участия в ней были приглашены не только сотрудники кафедры, но и многие другие известные в России неврологи, хорошо знавшие профессора А.М.Вейна и в разное время сотрудничавшие с ним. Естественно, в книгу не вошли все читаемые на кафедре лекции, книга лишь отчасти отражает неврологическую проблематику, разрабатываемую на кафедре, и оставляет в тени значительную часть других ее научных интересов.

Предлагаемая читателю вторая книга избранных лекций призвана восполнить дефицит информации, вызывающей постоянный

интерес у слушателей, и не нашла полного отражения в наших предшествующих монографических публикациях.

Кроме того, за 5 лет, прошедшие после издания первой книги избранных лекций, неврология обогатилась новыми знаниями во всех ее разделах, что также служит стимулом для обсуждения новых данных в данном сборнике, предназначенном для практического врача. В написании книги участвуют сотрудники кафедры, и в ней освещаются те проблемы, в разработке которых кафедра принимает непосредственное участие. Некоторые из них знакомы читателю по тематике периодических конференций, организуемых кафедрой нервных болезней, таких как «Вейновские чтения», «Расстройства движений» и др. Некоторые лекции публикуются впервые, ни одна из них не повторяет тематику первого издания. Большинство лекций по своему содержанию и форме выглядят как эксклюзивный авторский продукт. В целом вторая книга избранных лекций является важным дополнением к ранее опубликованной и дает более полное представление о научной, педагогической и клинической работе кафедры. Уверен, что каждая лекция найдет заинтересованных читателей, а также вызовет желание прослушать полный курс лекций на кафедре и ближе познакомиться с ее работой.

В своей работе мы стараемся следовать старому и мудрому принципу «docendo discimus» («обучая, мы сами учимся») и поэтому будем искренне рады любым откликам на эту книгу и с благодарностью примем все критические замечания и пожелания от наших коллег, слушателей и читателей.

В.Л.Голубев

ЧАСТЬ I.
ОБЩАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Нейрохимическая медицина

Я.И.Левин

В последней трети XX в. неврология и психиатрия разошлись в разные стороны, и создалось впечатление, что это окончательно и бесповоротно. Но, как известно, Земля круглая и, путешествуя, казалось бы, в диаметрально противоположные стороны, вы попадаете в одну и ту же точку. Это точка встречи 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 терапевтическое направление появилось 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 (при помощи позитронно-эмиссионной томографии [ПЭТ] и функциональной МРТ) и психофармакологией. С исторической точки зрения первыми в таком аспекте стали изучаться церебральные дофаминергические системы (ДАС), которые уникальны (не считая серотонинергических) еще тем, что при их поражении возможно выделение отдельных клинических синдромов. Более того, изучение деятельности этих систем демонстрирует нарастающее сближение современной неврологии и психиатрии. Вот почему мы начинаем с описания этих мозговых систем.

Современные представления о дофаминергических системах

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

Интерес к ДАС был обусловлен также еще рядом факторов: изучение патогенеза паркинсонизма и выявление роли нигростриарной ДАС в развитии этого заболевания; применение леводопы для лечения паркинсонизма и, наконец, все более нарастающее применение в психиатрической практике нейролептиков. Все это, вместе взятое, вывело изучение ДАС на одно из первых мест, по отношению к другим непептидным медиаторным системам (серотонинергическим, холинергическим, ГАМКергическим и др.). Несмотря на огромное число публикаций по этой проблеме, до сих пор не существует единой концепции ДАС: некоторые авторы считают, что существует несколько ДАС с локализацией дофаминергических нейронов на разных уровнях, другие описывают единую ДАС с разными проекциями в структуры мозга. Концепцию множественных ДАС подтверждает дифференцированность поведенческих и клинических эффектов при раздражении (или разрушении) ДАС разного уровня. Концепция единой ДАС верифицируется позитивным влиянием дофаминергических препаратов на различные по клиническим проявлениям состояния – паркинсонизм и галакторею-амеорею – 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.

Дофамин является классическим медиатором, так как удовлетворяет следующим требованиям:

- 1) присутствует в пресинаптических терминалях;
- 2) высвобождается в ответ на стимуляцию нерва;
- 3) имеется сходство эффекта стимуляции нерва и прямой аппликации дофамина в синапс;
- 4) имеется механизм удаления дофамина из синаптической щели.

Дофамин, как и другие катехоламины (норадреналин, адреналин), образуется в организме человека и животных из аминокислоты фенилаланина в результате последовательных биохимических превращений: фенилаланин → тирозин → диоксифенилаланин (ДОФА) → дофамин → норадреналин → адреналин. Каждый этап

названных биохимических превращений осуществляется при участии специальных ферментов. Так, превращение тирозина в ДОФА происходит при помощи фермента тирозингидроксилазы; в свою очередь, ДОФА превращается в дофамин благодаря ДОФА-декарбоксилазе и т.д.

Синтез дофамина происходит в основном не в терминалях или аксоне, а в теле нейрона. Именно здесь происходит превращение тирозина в ДОФА при помощи тирозингидроксилазы, а ДОФА, в свою очередь, превращается путем декарбоксилирования при помощи ДОФА-декарбоксилазы в дофамин.

Накопление дофамина осуществляется в маленьких гранулах – пузырьках, которые называются *гранулами хранения дофамина*. Указанные гранулы формируются в телах нейронов и транспортируются к терминалям через микротрубулы аксона со скоростью 3–4 мм/ч.

Высвобождение дофамина 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 дофаминергическим рецептором постсинаптической мембраны и вызывает ее деполяризацию.

Внутрисинаптические медиаторные процессы представляют собой комплекс сложных явлений. Предполагается, что около 80% выделившегося медиатора (т.е. его оставшаяся и неиспользованная часть) может поглощаться обратно в пресинаптическое пространство либо инактивироваться при помощи КОМТ (катехол-*O*-метилтрансферазы) или моноаминоксидазы (МАО). МАО инактивирует дофамин внутри нейрона и в синаптической щели. Выявлены значительные различия в субстратной специфичности МАО. Согласно существующей классификации пяти изоэнзимов МАО, последние делят на 2 группы (МАО-А и МАО-В). Что касается дофамина, то его метаболизм контролируется при помощи МАО-В. Применение ингибиторов МАО (ИМАО) приводит к накоплению дофамина в нейронах и синапсах.

Обратный захват дофамина осуществляется при помощи 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 дофамина, так же как и процессы взаимодействия пресинаптических и постсинаптических структур, контролируются при помощи механизмов саморегуляции. Так, свободные пулы дофамина в теле нейрона оказывают тормозное влияние на активность тирозингидроксилазы, что при-

водит к снижению синтеза ДОФА и дофамина. Избыток дофамина вызывает также стимуляцию так называемых ауторецепторов на теле того же нейрона, что приводит по механизму обратной связи к самоограничению активности дофаминергического нейрона. За счет этого механизма при микроионофоретической аппликации дофамина в тела нейронов черной субстанции наблюдается торможение разрядов дофаминергического нейрона. Локальные механизмы тормозной обратной связи, обнаруженные в телах нейронов черной субстанции, осуществляются при участии не только ауторецепторов, но и ГАМК-рецепторов.

В настоящее время выделяют 7 дофаминергических церебральных систем:

- 1) эфферентная система среднего мозга;
- 2) тубероинфундибулярная система;
- 3) диэнцефально-спинальная система;
- 4) инсертогипоталамическая система;
- 5) перивентрикулярная система;
- 6) ольфакторная система;
- 7) ретинальная система.

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 катехоламинергических нейронов по локализации тел нейронов и направленности их проекций были выделены группы А1–А17 (при этом А1–А7 относятся к норадренергическим путям). Эти данные подтверждены также методами антероградной и ретроградной дегенерации и радиоиммунного прослеживания.

В таблице 1.1 отражены основные зоны локализации различных групп дофаминергических нейронов и их проекции.

Существует также классификация дофаминергических нейронов в зависимости от длины аксонов:

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

Таблица 1.1

Дофаминергические системы мозга (по А. Albanese и соавт., 1986)

Название системы	Локализация дофаминергических нейронов	Зоны проекции
Эфферентная среднего мозга	Ретрорубральная область (A8)	Хвостатое ядро, nucleus accumbens
	Черная субстанция (A9)	Хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, nucleus accumbens, обонятельная луковица, кора мозга, голубоватое место
	Вентральная область покрышки (A10)	Хвостатое ядро, скорлупа, nucleus accumbens, обонятельная луковица, кора мозга, гиппокамп, миндалевидное тело, латеральное ядро, уздечка, голубоватое место
Тубероинфундибулярная	Аркуатное и перивентрикулярное ядра гипоталамуса (A12 и A14)	Срединное возвышение, задняя и средняя доли гипофиза
Диэнцефально-спинальная	Дорсальный гипоталамус (A11)	Боковые рога грудного отдела спинного мозга
Инсертогипоталамическая	Zona incerta, задний гипоталамус (A11 и A13)	Передний гипоталамус, ядра латеральной перегородки
Перивентрикулярная	Мезэнцефальное и диэнцефальное периакведуктальное и перивентрикулярное серое вещество (A11, A14 и A15)	Таламус, гипоталамус, уздечка, шов
Ольфакторная	Перигломерулярные клетки (A16)	Обонятельные клубочки
Ретинальная	Амакриновые клетки сетчатки (A17)	Клетки сетчатки

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 (с точки зрения филогенеза) мезэнцефалические образования с более новыми. ЭССМ характеризуется значительным перекрытием проекций разных зон, поэтому

представленные в таблице 1.1 локализация нейронов и их проекции достаточно условны. В основном выделяются 3 подсистемы – нигростриарная (может быть названа мезостриарной), мезолимбическая, мезокортикальная. Дофаминергические нейроны, расположенные в вентральной области покрышки (A10), дают проекции к глубоким слоям фронтальной коры, nucleus accumbens, латеральной перегородке, передней и вентральной части полосатого тела.

Компактная часть черной субстанции (A9) делится на 2 области: вентральную, содержащую большие мультиполярные клетки, аксоны которых идут к полосатому телу, а дендриты имеют связи с ретикулярной частью черной субстанции; дорсальную, фузиформные нейроны которой дают проекции к верхним слоям поясной коры, обонятельному бугорку, обонятельным ядрам и миндалевидному телу.

Нейроны ретрорубальной области (A8), которая находится позади и латеральнее черной субстанции, дают проекции к вентральной части бледного шара, каудовентральной и дорсально-латеральной области полосатого тела, миндалевидному телу и ядрам конечной полоски. Нередко дофаминергические 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 перекрывание зон проекций представляется оправданным.

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

Восходящие эфферентные пути ЭССМ идут через один тракт – средний пучок переднего мозга. Нисходящие проекции изучены хуже, а существование пути A10 – голубоватое место некоторыми авторами отрицается.

Дофаминергические нейроны A9 и A10 дают небольшое количество проекций в заднее ядро шва и задний гипоталамус (к клеткам A11).

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

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

Тубероинфундибулярная система

Эта система происходит из перивентрикулярных (A14) и аркуатных (A12) гипоталамических ядер. Их проекции представлены в таблице 1.1. Функциональная роль этой системы – регуляция секреции гормонов аденогипофиза, особенно пролактина, соматотропного гормона. Некоторые исследователи считают, что секреция пролактина ингибируется двумя дофаминергическими системами – тубероинфундибулярной (с терминалями в срединном возвышении) и туберогипофизарной (с терминалями в задней доле гипофиза). Доля участия этих систем в секреции пролактина не выяснена.

Диэнцефально-спинальная система

Эта система описана недавно. Дофаминергические нейроны (A11), расположенные в каудальной части промежуточного мозга (возможно также участие A13 нейронов), дают нисходящие проекции к боковым рогам грудного отдела спинного мозга и осуществляют надсегментарный контроль сегментарных симпатических реакций.

Инсертогипоталамическая система

Дофаминергические нейроны, составляющие эту систему, широко распределены в гипоталамусе и относятся к группам A11, A13 и A14. 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 учетом того, что из группы A11 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 дофаминергические нейроны, диссеминированные в сером периакведуктальном веществе, в мосте, среднем и промежуточном мозге. Проекция этих нейронов представлена в таблице 1.1. Функциональное назначение этой системы не определено, хотя не исключается ее роль в восприятии боли, а точнее, в поддержании активности ноцицептивных механизмов. Некоторые авторы считают, что перивентрикулярная и инсертогипоталамическая ДАС могут принимать участие в процессах терморегуляции.

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

Ольфакторная система

Эта система представлена дофаминергическими нейронами с очень короткими аксонами, и ее функциональное значение определяется модулирующим влиянием на активность обонятельных нейронов.

Ретинальная система

Дофаминергические нейроны рассеяны во внутренней части сетчатки, а также среди ганглиозных клеток. Они, как правило, окружают ГАМКергические нейроны сетчатки. Дофаминергические нейроны составляют не более 5% нейронов сетчатки, однако их роль велика, так как они модулируют деятельность клеток сетчатки, воспринимающих свет, а также ингибируют боковые сигналы, потенцируя восприятие центральными областями сетчатки. Дофамин образно называют «биохимическим аналогом света».

Некоторые особенности фило- и онтогенеза церебральных дофаминергических систем

Становление церебральных катехоламинергических систем мозга, в которые входят норадренергические и дофаминергические системы, начинается с третьего этапа развития ЦНС (амфибии, рептилии), когда происходит смена мозжечково-тестального уровня интеграции мезэнцефалотелэнцефальным и развиваются новые координаторные соотношения – локомоторные, условнорефлекторные, дистантно-рецепторные и др. Однако окончательно эти системы складываются на четвертом этапе развития ЦНС – у млекопитающих. На определенном этапе изучения дофаминергических систем создалось впечатление о «консервации топографии ДАС у разных видов млекопитающих»: крыса, кошка, обезьяна, человек. Сейчас эта позиция пересматривается, о чем речь пойдет несколько позже. Именно у млекопитающих организуются и восходящие, и нисходящие ДАС.

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

Сравнительное исследование концентрации дофамина и норадреналина в коре головного мозга человека, обезьян и кошек показало преобладание первого, и лишь у крыс эти уровни были равны. Проводились также онтогенетические исследования активности ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме катехоламинов. Активность этих ферментов обнаружена в мозге 2-недельных крысиных эмбрионов, причем распределение ферментов хорошо коррелировало с распределением норадреналина и дофамина в головном мозге зрелых крыс. У молодых крыс наиболее высокая активность MAO наблюдается в таламусе и гипоталамусе, наиболее низкая – в 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 в первые 6 месяцев в стволе, промежуточном мозге, но не в полушариях. Концентрация дофамин- β -оксидазы возрастала с периода внутриутробной жизни до 3 мес. после рождения.

У 3–4-месячных человеческих плодов обнаружены хорошо дифференцированные катехоламинергические клеточные группы и аксональные пути. Однако терминали катехоламинсодержащих волокон выявлялись только в уже развитых областях мозга – гипоталамусе, базальных ганглиях, обонятельной и септальной областях. К моменту рождения дофаминергические системы у человека сформированы в большей степени, нежели норадренергические.

Таким образом, ферменты обмена дофамина 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 дофаминергических путей заканчиваются в разных слоях коры: в глубоких (V и VI слои) слоях передней коры и в поверхностных (I–III) – поясной коры. У приматов, а особенно у человека, отмечаются значительно более «плотные» проекционные связи между средним мозгом и корой головного мозга, причем I слой коры практически во всех отделах коры имеет проекции дофаминергических путей. Было выявлено низкое содержание ДОФА-декарбоксилазы в дофаминергических нейронах, дающих проекции в V и VI слои коры головного мозга. Отсутствие или низкое содержание этого фермента, необходимого для синтеза дофамина, при том, что нейроны дофамин содержат, позволяет сформировать представления о новой группе нейронов в катехоламиновой системе.

Еще одним важным отличием ДАС млекопитающих является сосуществование в дофаминергических нейронах холицистоки-

нина и нейротензина. Эта ситуация описывается и для нейронов среднего мозга, и для нейронов гипоталамуса. Проведенные исследования показали, что большое число дофаминергических нейронов в физиологических условиях могут синтезировать холецистокинин, но лишь в небольшом проценте случаев они транспортируют его в аксон. Поэтому высказано предположение, что рецепторы холецистокинина и нейротензина расположены на теле нейрона и ассоциируются с дофаминергическими рецепторами на молекулярном уровне. Эта гипотеза позволяет предположить, почему аффинитет нейролептиков различен для D₁-рецепторов, расположенных в полосатом теле и во фронтальной коре: у вторых отсутствует сочетание дофамина с нейротензином.

Вполне возможно, что смешанные дофамин/нейротензинергические 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 дофаминергических нейронов в среднем мозге имеется по меньшей мере два вида рецепторов – нейротензиновые и подтип никотиновых (к ацетилхолину). Было показано, что активация ацетилхолиновых рецепторов увеличивает синтез дофамина. Никотиновые рецепторы, находящиеся на дофаминергических нейронах, в черной 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 дофамина

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

В 1963 г. Carlsson постулировал, что эффекты нейролептиков являются следствием блокады рецепторов дофамина. В 1979 г. Keababian и Calne показали, что существует по крайней мере два вида дофаминергических рецепторов: D₁ и D₂, их локализация

Таблица 1.2

Некоторые характеристики D₁- и D₂-рецепторов

Рецептор	D ₁	D ₂
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-меланокортicotстимулирующего гормона Сердечно-сосудистая система
Биохимическое влияние	Аденилатциклаза ↑ Фосфолипаза ↑	Аденилатциклаза ↓ K ⁺ -каналы ↑ Ca ²⁺ -каналы ↓
Локализация	Хвостатое ядро, скорлупа, nucleus accumbens, обонятельный бугорок, лобная и теменная кора, сердечно-сосудистая система	Хвостатое ядро, скорлупа, nucleus accumbens, обонятельный бугорок, лобная и теменная кора, передняя и средняя доли гипофиза, сердечно-сосудистая система

и функции представлены в таблице 1.2. С появлением техники генного клонирования были выявлены 5 подтипов рецепторов дофамина: D₁, D₂, D₃, D₄, D₅. Они могут быть объединены в 2 семейства: D₁-подобные (D₁, D₅) и D₂-подобные (D₂, D₃ и D₄) рецепторы.

Дофаминергические рецепторы относятся к «медленным» G-протеин-связанным (G – от *guanine*) рецепторам, использующим вторичные внутриклеточные медиаторы (в данном случае циклический аденозин-3',5'-монофосфат – цАМФ). «Быстрые» рецепторы (например ГАМК-рецепторы) напрямую связываются с лигандпропускающими каналами.

Все дофаминергические рецепторы сходны по структуре, состоят из приблизительно 400 аминокислот, их эффекты опосредуются через G-протеины. Рецептор имеет внеклеточный, внутримембранный и внутриклеточный компоненты. Каждый рецептор содержит 7 гидрофобных сегментов, распределенных на мембране. Внутриклеточно дофаминергические рецепторы взаимодействуют со стимуляторными или ингибиторными G-протеинами. Это взаимодействие стимулирует или тормозит аденилатциклазу, фермент,

катализирующий продукцию цАМФ, который, в свою очередь, влияет на открытие и закрытие кальциевых и калиевых каналов. Оба типа рецепторов функционируют по типу синергии. D_1 - и D_2 -рецепторы имеются во всех областях мозга, где обнаружены дофаминергические нейроны, и в структурах, куда проецируются ДАС.

D₁-подобные рецепторы

D₁, или ***D_{1A}***. D_1 -рецептор – это наиболее распространенный в мозге подтип дофаминергических рецепторов. Этот рецептор связывается со стимуляторными G-протеинами, что приводит к активации аденилатциклазы. Локализация и функция D_1 -рецепторов представлена в таблице 1.3. До настоящего времени роль D_1 -подобных рецепторов в патогенезе психических заболеваний неясна. Возможно, что они косвенно могут в нем участвовать, синергично влияя на D_2 -подобные рецепторы.

D₅, или ***D_{1B}***. D_5 -рецепторы также связываются со стимуляторными G-протеинами, и это приводит к активации аденилатциклазы. Они подобны D_1 -рецепторам, но имеют в 10 раз большее сродство к дофамину, что определяет их участие в поддержании тонуса и реактивности ДАС. Их локализация представлена в таблице 1.3.

D₂-подобные рецепторы

D₂. D_2 -рецепторы связываются с ингибиторными G-протеинами и тормозят аденилатциклазу. D_2 -рецепторы локализованы как пресинаптически, так и постсинаптически. Исследователи определили две молекулярные формы D_2 -рецепторов – D_2 -длинную и D_2 -короткую (см. табл. 1.3). Эти рецепторы имеют высокое сродство ко многим препаратам, таким как, например, апоморфин, бромкриптин и дофамин. Локализация D_2 -рецепторов представлена в таблице 1.3. От блокады D_2 -подобных рецепторов в значительной степени зависит антипсихотическое действие нейролептиков. Их сила определяется способностью блокировать D_2 -рецепторы. Способность блокировать D_2 -рецепторы не одинакова для всех лекарственных средств. Например, клоzapин имеет умеренное сродство к D_2 -рецепторам в полосатом теле, но значительно большее – к D_2 -рецепторам в обонятельном бугорке – структуре, тесно связанной с лимбической системой.

D₃. D_3 -рецептор имеет в 2–5 раз меньшее сродство к классическим нейролептикам. Для него не показано какого-либо влияния на аденилатциклазу, и он расположен пресинаптически. Анатомическое распределение, представленное в таблице 1.3, демонстрирует широкую представленность D_3 -рецепторов во всех областях,

Таблица 1.3

Некоторые характеристики подтипов дофаминовых рецепторов

	D ₁ -подобные		D ₂ -подобные		
	D ₁ , или D _{1A}	D ₃ , или D _{1B}	D ₂ короткие/длинные	D ₃	D ₄
Количество аминокислот	446	477	414/443	400	387
Подобие, %					
с D ₁ -рецептором	100	82	44	44	42
с D ₂ (коротким)-рецептором	44	49	100	76	54
Локализация	Хвостатое ядро, скорлупа, nucleus accumbens, обонятельный бугорок, лобная кора	Гипокамп, гипоталамус, лимбическая система, кора	Хвостатое ядро, скорлупа, nucleus accumbens, обонятельный бугорок, лобная кора	Nucleus accumbens, полосатое тело, обонятельный бугорок, лобная кора, черная субстанция, гипоталамус	Лобная кора, средний мозг, миндалевидное тело, спинной мозг, серая дечно-сосудистая система, сетчатка
Биохимическое влияние	Аденилатциклаза ↑	Аденилатциклаза ↑	Аденилатциклаза ↓	?	?
Карбоксильное окончание	Длинное	Длинное	Короткое	Короткое	Короткое

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ ПО НЕВРОЛОГИИ II

Под ред. В.Л.Голубева

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*

Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*

Корректоры: *О.В.Заглубоцкая, Е.В.Мышева*

Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, А.Ю.Кишканов*

ISBN 978-5-98322-866-5



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 16.05.12. Формат 84×100/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 23,79

Гарнитура Таймс. Тираж 1000 экз. Заказ №7196

Издательство «МЕДпресс-информ».

119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3

e-mail: office@med-press.ru

www.med-press.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс»
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2
e-mail: idelpress@mail.ru