

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ ГИППОКАМПАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕССОРНОГО
ПОВЕДЕНИЯ И РЕАКЦИЙ ИЗБЕГАНИЯ

А.Е. УМРЮХИН

*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,
НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН*

Аннотация: среди лимбических структур мозга важную роль в механизмах поведения играет гиппокамп. Известные экспериментальные данные свидетельствуют об участии гиппокампа в регуляции функций организма, однако остаются неясными многие внутри и внегиппокампальные механизмы этого участия. В обзоре представлены современные данные о нейроанатомических особенностях гиппокампа и его нейрохимической организации, лежащих в основе диффузной нейротрансмиссии, регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и глутаматергических механизмов поведения избегания. Раскрытие участия гиппокампа в стрессорных реакциях позволяет расшифровать новые механизмы корково-подкорковых взаимодействий, составляющих первичные реакции в условиях стресса.

Ключевые слова: гиппокамп, стресс, поведение, диффузная нейротрансмиссия, нейромедиаторы, глутамат, ГАМК.

NEUROCHEMICAL HIPPOCAMPAL MECHANISMS OF STRESS BEHAVIOR
AND ESCAPE REACTIONS

A.E. UMRUYKHIN

*Sechenov First Moscow State Medical University
Anokhin Institute of Normal Physiology of RAMS*

Abstract: among other limbic brain structures hippocampus plays prominent role in mechanisms of behavior. Known experimental data show that hippocampus participates in regulation of distinct body functions. Nevertheless there is unclarity among some key points of intra and extrahippocampal organization of its functions. In this review the author describes current knowledge of neuroanatomical and neurochemical hippocampal organization which underlies nonsynaptic diffusive neurotransmission, regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and behavioral defensive reactions. Further investigation of mechanisms of hippocampal participation in stress reactions will further disclose new ways of brain subcortical communication which are primarily underlying emotional reactions, autonomic body functions and behavior.

Key words: hippocampus, stress, behavior, diffusive neurotransmission, neuromediators, glutamate, GABA.

В условиях конфликтных ситуаций, порождающих эмоциональный стресс, первичные реакции развиваются в структурах головного мозга с последующим вовлечением в процессы адаптации периферических механизмов [1]. Среди различных лимбико-ретикулярных структур головного мозга в реализации стресс индуцированных реакций центральное значение занимает гиппокамп [18]. Гиппокамп, как показывают экспериментальные факты, принадлежит важная роль в процессе отбора и закрепления эмоционально значимых событий, регуляции двигательной и исследовательской активности, в контроле состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма адаптации к стрессогенным воздействиям [13]. Гиппокамп занимает центральное значение в механизмах таких функций как обучение, пространственное ориентирование, эпизодическая память и нейроиммуномодуляция. При иммунном ответе нейромедиаторные изменения в гиппокампе имеют существенное значение для развертывания гуморального иммунного ответа. При повреждении дорсального гиппокампа выявлено транзиторное повышение числа спленоцитов и тимоцитов, а также усиленный ответ иммунных клеток на Т-клеточные митогены. Выявлены различные изменения активности гуморального звена иммунитета при повреждении различных отделов гиппокампа. Электрическая стимуляция гиппокампа приводила к увеличению числа нейтрофилов и росту фагоцитарного индекса, хотя сопровождалась снижением числа лимфоцитов и уровня кортикостерона в крови у крыс. Вызванное каиновой кислотой повреждение гиппокампа вызывало повышение уровня иммуноглобулинов, в частности IgM и IgG классов.

Нейроанатомические связи гиппокампа с другими отделами мозга. Главные афферентные проекционные пути в гиппокамп исходят из энторинальной коры, ипсилатеральных и контрлатеральных субгиппокампальных нейронных областей, отростки нейронов которых образуют синапсы на дендритах главных клеток гиппокампа. Так, гиппокампальные комиссуральные ассоциативные отростки нейронов образуют синапсы с проксимальной третью дендритного поля гранулярных нейронов вблизи тел нейронов. Отростки перфорантных путей оканчиваются на наружных двух третях дендритного поля.

Важной особенностью строения гиппокампа является упорядоченность проводящих путей внутри этой структуры головного мозга с формированием замкнутых кругов циркуляции возбуждения. Потoki возбуждения циркулируют из зубчатой извилины к полям CA3, затем в поле CA1, откуда в субикулюм, форми-

руя главный внутренний гиппокампальный круг, т.н. трисинаптическую дугу. CA2 поле представляет собой лишь небольшую порцию гиппокампальных нейронов и это поле часто игнорируют в функциональной активности гиппокампа, хотя отмечено, что нейроны именно этого поля гиппокампа более устойчивы к некрозу при состояниях, сопровождающихся массивной гибелью нейронов гиппокампа, таких как например эпилепсия [23].

Более 70% синаптической передачи гиппокампа находится под контролем возбуждающих аминокислот. Глутаматергические афферентные входы в гиппокамп организованы в виде трех основных проекционных путей:

1) медиальный и латеральный пучки перфорантного пути (энторинальная кора – гранулярные клетки зубчатой фасции с проекциями в CA3 и CA1 поля гиппокампа);

2) мшистые волокна (гранулярные клетки зубчатой фасции – проксимальные апикальные дендриты CA3 пирамидных нейронов);

3) коллатерали Шаффера (нейроны CA3 – пирамидные клетки CA1 поля).

Глутаматергические проекции префронтальных областей коры больших полушарий в подкорковые структуры принимают участие в регуляции тонического и быстрого (фазного) высвобождения дофамина в полосатом теле, вентральной покрывке головного мозга и в других структурах лимбического мозга. Есть экспериментальные основания полагать, что стресс индуцированные изменения глутаматергической нейротрансмиссии в префронтальной коре и в гиппокампе могут лежать в основе нарушений дофаминергической нейротрансмиссии в подкорковых ядрах лимбического мозга, обнаруживаемых при ряде психических нарушений. Стресс сопровождается двойной волной изменения глутаматергической нейротрансмиссии в префронтальной коре. Первый быстрый ответ характеризуется увеличением быстрой глутаматергической нейротрансмиссии. В происхождении этого вида быстрого ответа ведущую роль играет сенсорный вход по таламокортикальным проекционным путям в области префронтальной коры и к участкам лимбической коры. Вслед за быстрыми изменениями глутаматергической нейротрансмиссии следует отставленное длительное увеличение высвобождения глутамата и моноаминов в областях префронтальной коры, в лимбической коре и в гиппокампе. Вторая длительная волна сопровождается изменением экспрессии генетического аппарата и продукцией новых белковых соединений.

Вторая, медленная волна увеличения глутаматергической нейротрансмиссии в гиппокампе после стресса может быть опосредована глюкокортикоидными механизмами, в то время как первая немедленная волна по всей вероятности не зависит от глюкокортикоидных механизмов и вызвана прямым высвобождением глутамата из синаптических терминалей нейронов префронтальной коры или проекционных путей [15].

Гиппокамп наряду с префронтальной корой и амигдалой имеет выраженные глутаматергические проекционные пути в прилежащее ядро, при этом гиппокампальные пути выполняют роль воротного, фильтрующего механизма в регуляции входа из префронтальной коры в прилежащее ядро, причем это опосредуется дофаминовыми механизмами. В многочисленных исследованиях показано, что дофаминергические и глутаматергические механизмы прилежащего ядра вовлечены в механизмы нарушений поведения и высших когнитивных функций при ряде патологических состояний мозга.

Нейрохимические механизмы гиппокампа. Подавляющее большинство гиппокампальных нейронов являются глутаматергическими [22]. У крыс максимальная концентрация NMDA рецепторов характерна для зоны CA1 гиппокампа. Для CA1 поля гиппокампа характерна также высокая плотность других рецепторов возбуждающих аминокислот – а именно метаботропных mGluR1 рецепторов [2]. Главные гиппокампальные пирамидальные и гранулярные нейроны представляют подавляющее большинство нейронов и составляют около 90% всех нейронов гиппокампа. Оставшиеся 10% представлены ГАМКергическими вставочными нейронами [5]. Вставочные нейроны формируют организованную сеть, которая контролирует и регулирует функционирование пирамидных и гранулярных нейронов. Группы ГАМКергических вставочных нейронов получают ГАМКергическую иннервацию из внегиппокампальных областей мозга, в то время как другие группы вставочных нейронов посылают аксональные проекции в другие внегиппокампальные области мозга [22].

Гиппокампальная область содержит множество норадренергических, серотонинергических и холинергических аксональных окончаний из областей голубого пятна, ядер шва и области перегородки мозга. Большая часть, 80-90%, окончаний этих афферентных проекций не образует синаптических контактов, таким образом, выделяемые из них медиаторы играют важную роль в так называемой диффузной, несинаптической передаче [22].

Получены экспериментальные свидетельства о том, что нейрохимическая передача между элементами нервной системы осуществляется тремя основными способами: путем синаптической передачи, юкстасинаптической передачи между соседними синапсами (кросс взаимодействие, или спилловер) и несинаптической, или диффузной, передачи [10].

Передача сигнала посредством юкстасинаптических влияний (т.н. кросс взаимодействия, или спилловер) осуществляется посредством ограниченной диффузии медиатора, секретируемого в синаптическом окончании, в соседний синапс, отдаленным на расстояние от синапса-источника не более 1 мкм. Полагают, что феномен такой юкста синаптической передачи информации в головном мозгу может играть важную роль в механизмах долговременной потенциации и долговременной депрессии [10].

В возбуждающих синапсах на пирамидных нейронах CA1 поля гиппокампа присутствует белок транспортер глутамата, а в нейронах таламуса – белок транспортер ГАМК, которые экспрессируются в больших количествах астроглиальными клетками, что указывает на факт участия глии в контроле данного механизма информационного обмена между нейронами [22].

Механизм диффузной, или несинаптической, нейротрансдачи основан на диффузии медиатора, секретиремого из аксональных или дендритических утолщений, не образующих синаптических контактов. Показано, что медиаторы, секретиремые из аксональных или дендритических утолщений в околонеуронное пространство, не оказывают быстрого действия, но влияют тонически, долговременно изменяя функции окружающих нейронов. При этом возможна диффузия и действие веществ на достаточно большие группы окружающих нейронов. Эффективность такого способа нейротрансдачи определяется расстоянием между нейронами и выраженностью диффузии, а также аффинностью рецепторов к медиатору. Показано, что подавляющее около 80-90% холинергических, адренергических и серотонинергических окончаний в гиппокампе не образуют синаптических контактов и секретиремые из них медиаторы действуют путем диффузии к окружающим нейронам. Имеются основания в пользу предположения, что важнейшие функции центральной нервной системы, такие как настроение, уровень тревожности и др., основаны в большей степени не на быстрой синаптической импульсной активности нейронов в составе нейронных структур, а на диффузно действующих в определенных объемах образованиях внесинаптических медиаторах, влияющих на синаптические и внесинаптические рецепторы. Такой тип нейротрансдачи получил название несинаптической, или объемной, нейротрансдачи [22].

Важной особенностью такой несинаптической, или диффузной, нейротрансдачи является факт того, что для изменения содержания нейротрансмиттера в определенном объеме мозговой области необходимо однотипное сочетание характеристик импульсации многих нейронов, имеющих внесинаптические аксональные или дендритические утолщения, секретирющие медиатор. В случае асинхронной импульсной активности нейронов секреция медиатора из их внесинаптических аксональных или дендритических утолщений может существенно не измениться [22].

Подавляющее большинство – 85% – норадренергических проекций нейронов голубого пятна в гиппокампе не образуют прямых синаптических контактов. Исследования показали, что плотность утолщений, из которых происходит секреция медиатора, составляет около 2,1 миллиона на 1 мм³, что означает, что при равномерном распределении утолщений они были бы удалены друг от друга на расстояние около 10 мкм. Учитывая, что их распределение может не быть равномерным, это означает, что в местах их большего скопления возможно создание достаточно высокого уровня концентрации медиатора для его диффузного действия на нейроны других химических модальностей.

Внеклеточное пространство представляет собой канал, через который осуществляется внесинаптическая, или диффузная, нейротрансдача. Объем внеклеточного пространства в головном мозгу в среднем составляет около 15-25%. В области CA1 поля гиппокампа объем внеклеточного пространства составляет около 12%, что существенно отличается от объема в других областях гиппокампа, где он составляет в среднем 21%. Это является одной из причин высокой чувствительности CA1 поля гиппокампа к гипоксии. Во время аноксии этой области при температуре 33-34°C объем внеклеточного пространства сокращается до 6%. Также с этим связано, что при однотипном уровне секреции глутамата его концентрация в два раза выше в CA1 поле гиппокампа по сравнению с уровнем в CA3 поле.

Диффузное действие медиатора на рецепторы нейронов зависит от аффинности рецепторов. В этой связи были проанализированы величины концентраций медиаторов на постсинаптической мембране внутри синаптических контактов и во внесинаптических областях наряду со значениями аффинности соответствующих рецепторов. Концентрация глутамата в синаптических везикулах составляет около 60-210 мМ. Каждая синаптическая везикула может секретировать в составе одиночного кванта медиатора около 5 000-15 000 молекул медиатора, приводя к локальному возрастанию концентрации медиатора в синаптической щели до миллимолярного уровня. Постсинаптические глутаматные рецепторы подвергаются пульсовому действию глутамата продолжительностью в 10-50 мкс, во время которого концентрация медиатора возрастает до уровня выше 1 мМ, после чего через 2 мкс уровень падает уже до 250 мкМ. Таким образом, концентрация медиатора в синаптической щели варьирует в значениях около 100 мкМ-10 мМ. Соответственно постсинаптические рецепторы обладают низкой аффинностью к медиатору. Константа диссоциации AMPA рецепторов находится в районе 100 мкМ концентраций агониста. Сходные низкие значения аффинности были выявлены также для постсинаптических серотониновых рецепторов. Таким образом, в данных условиях медиатор оказывает направленное действие на ограниченный участок постсинаптической мембраны, в районе которого достигается высокая концентрация медиатора. Низкая чувствительность рецепторов постсинаптической мембраны ограничивает время действия медиатора при быстром снижении его концентрации миллисекундными интервалами.

Концентрация медиатора во внесинаптическом околонеуронном пространстве в 100-1 000 раз ниже [22]. Было показано, что концентрация дофамина в околонеуронном пространстве составляет около 3 мкМ. Данные, полученные с помощью микродиализа, свидетельствуют, что содержание других нейротрансмиттеров – норадреналина, серотонина, ацетилхолина – находится в сходных значениях: 0,1-5 мкМ. Это означает,

что аффинность внесинаптических рецепторов существенно выше по сравнению с внутрисинаптическими рецепторами.

Учитывая высокую чувствительность внесинаптических рецепторов к медиатору и их доступность для внесинаптических веществ, предполагается важная роль этих рецепторов в модуляции гиппокампальной нейротрансмиссии при действии различных факторов. Имеются также основания полагать, что диффузная нейротрансмиссия, осуществляемая через внесинаптические рецепторы, может лежать в основе взаимодействия адренергических, ГАМКергических, серотонинергических и холинергических нейротрансмиттерных механизмов гиппокампа на уровне дендритных и аксональных утолщений нейронов гиппокампа [22].

В соответствии с современными данными, среди различных нейромедиаторов в механизмах гиппокампальной нейротрансмиссии ГАМК занимает важную роль. Известно, что 70% синаптической передачи в гиппокампе находится под контролем возбуждающих аминокислот. При этом главным медиатором вставочных нейронов гиппокампа является ГАМК [22]. Внеклеточное содержание ГАМК в гиппокампе имеет внесинаптическое происхождение, выделяясь в околонеурное пространство из нейрон-глиальных комплексов, и участвует в механизмах диффузной нейротрансмиссии с длительным периодом действия.

Анализ нейрохимических взаимодействий гиппокампа усложняется установленными особенностями организации глутамат- и ГАМКергических механизмов: i) одновременного синтеза ГАМК и глутамата одними и теми же глутаматергическими окончаниями мшистых волокон в гиппокампе, ii) наличием преходящих периодов экспрессии и секреции ГАМК глутаматергическими нейронами зубчатой извилины гиппокампа, iii) экспрессией ГАМК_A субъединицы ГАМК рецептора на окончаниях мшистых волокон в СА3 области гиппокампа, iv) функциональным сходством транспортеров глутамата (VGluT3) и ГАМК (VIAAT) [19].

На ранних стадиях постнатального онтогенеза ГАМКергические рецепторы колокализуются на постсинаптических мембранах вместе с NMDA рецепторами в одних и тех же синапсах, относящихся как к ГАМК-, так и NMDAергическим. Возбуждение NMDA рецепторов в таких синапсах возможно за счет спилловера – вымывания и диффузии глутамата из соседних синапсов. Также возможно высвобождение глутамата из ГАМКергических терминалей, экспрессирующих транспортер глутамата vGluT3 [17]. Экспрессия транспортера глутамата vGluT3 обнаружена в гиппокампе. Кроме того, было обнаружено, что из ГАМКергических терминалей секретируется аспартат, являющийся также агонистом NMDA рецепторов наряду с глутаматом [6]. В соответствии с предложенной на основании экспериментальных данных моделью, колокализующиеся совместно с NMDA рецепторами в общих синапсах ГАМКергические рецепторы участвуют в генерации деполяризующего потенциала, достаточного для достижения порога деполяризации NMDA рецепторов в соседних глутаматергических синапсах, которые без такого перmissive влияния ГАМКергических рецепторов не проявляют активности.

Гиппокампальные механизмы регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Важную роль в интегрированной реакции организма при психоэмоциональном стрессе занимает активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма образования глюкокортикоидных гормонов: кортизола у человека, кортикостерона у крыс [20]. Регуляция активности этого механизма осуществляется паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, выделяющими кортикотропин рилизинг гормон, который стимулирует выработку глюкокортикоидных гормонов надпочечниками. Активность паравентрикулярных ядер гипоталамуса по выделению кортикотропин рилизинг гормона регулируют ряд структур головного мозга, которые относят к надгипоталамическим центрам регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма. К таким надгипоталамическим центрам относят гиппокамп, медиальную префронтальную кору и миндалевидный комплекс [7].

Гиппокамп оказывает подавляющее действие на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма выработки кортикостерона [14]. При стимуляции гиппокампа было обнаружено снижение уровня глюкокортикоидных гормонов у крыс и у человека. При повреждении различных отделов гиппокампа было отмечено возрастание активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового оси при стрессорных воздействиях. Разрушение или удаление гиппокампа приводит к повышению уровня кортикостерона и АКТГ, причем этот эффект вызывает также локальное разрушение дорсального гиппокампа.

Изменение уровня кортикостерона в крови при разрушении гиппокампа были наиболее выражены в восстановительную фазу стресса [7]. Гиппокамп занимает одно из первых мест среди различных отделов головного мозга по плотности кортикостероидных рецепторов.

Полагают, что через минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы гиппокампа реализуется торможение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма при повышенном уровне глюкокортикоидных гормонов в крови [3]. В условиях низких концентраций глюкокортикоидных гормонов их связывание происходит преимущественно с высокоаффинными минералокортикоидными рецепторами гиппокампа, в то время как высокие концентрации кортикостерона насыщают высокоаффинные глюкокортикоидные рецепторы. Связывание кортикостерона с минералокортикоидными рецепторами гиппокампа поддерживает возбуждение нейронов СА1 поля гиппокампа и обеспечивает эфферентную импульсацию из гиппокампа. В отличие от этого, связывание глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа в условиях повышенной концентрации кортикостерона, например во время стрессорных воздействий, подавляет эфферентную импульсацию СА1 поля гиппокампа. Экспериментальные данные свидетельствуют о подавле-

нии гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма при активации глюкокортикоидных рецепторов гиппокампа. В отличие от глюкокортикоидных рецепторов, активация минералокортикоидных рецепторов опосредует поддержание исходного уровня активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового звена. Точные механизмы такого влияния не известны, однако можно предположить важную роль в указанных механизмах тонического возбуждения гиппокампальными нейронами ГАМКергических влияний паравентрикулярных ядер гипоталамуса [3].

Адреналэктомия приводит к снижению уровня глюкокортикоидных гормонов в крови, что снижает ингибирующее действие кортикостерона на выделение АКТГ. У адреналэктомированных животных при отсутствии глюкокортикоидных гормонов, тем не менее, обнаруживается подавление секреции АКТГ. Это свидетельствует о существовании механизмов регуляции выделения АКТГ, не зависящих от уровня периферических глюкокортикоидных гормонов.

В то время как по мнению ряда исследователей дорсальный гиппокамп играет ключевую роль в механизмах памяти, вентральному гиппокампу преимущественно отводится значение в регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма [4]. Среди различных отделов вентрального гиппокампа особое внимание в исследованиях уделяется вентральному субикулуму – структуре вентрального гиппокампа, имеющей нейрональные связи с паравентрикулярными ядрами гипоталамуса, непосредственно регулирующими активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма. Глутаматергические проекции вентрального субикулума регулируют активность ГАМКергических нейронов переднего прилежащего ядра терминальной полоски – структуры, которая непосредственно осуществляет регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового механизма [18].

Гиппокамп в механизмах условной реакции пассивного избегания. Гиппокампальные механизмы играют важную роль в обеспечении нейрональной пластичности, фиксации индивидуального опыта, эмоциональной реактивности, судорожной готовности, оценке размерности временной шкалы. Гиппокамп является ключевой структурой, с которой связывают процессы формирования ранней памяти при небольших интервалах времени между предъявляемыми стимулами [9]. При этом нейромедиатор ГАМК – основной нейромедиатор, вовлеченный в этот процесс [16].

Ключевую роль играет гиппокамп также в механизмах отставленного обучения, т.н. trace conditioning, при формировании отставленных во времени условно-рефлекторных навыков избегания при одновременном предъявлении условного и безусловного раздражителей [11].

С помощью fMRI метода была обнаружена активация метаболизма в гиппокампе при отставленном предъявлении условного нейтрального звукового и безусловного аверсивного звукового стимулов. При этом в случае одновременного предъявления стимулов активации гиппокампа не выявлялось. Выдвинуто предположение о том, что гиппокамп специфически участвует в формировании временной связи между нейтральным условным и аверсивным безусловным стимулами.

Аналогичные свидетельства вовлечения гиппокампа в формирование поведения избегания при действии безусловного стимула, отставленного во времени от условно рефлекторного сигнала, были получены в электрофизиологических экспериментах на кроликах и в исследованиях методом позитронно эмиссионной томографии у людей.

Полагают, что вовлечение гиппокампа в формирование аверсивных форм поведения при условно рефлекторном кондиционировании связано с фиксацией обстановочных стимулов, включающих наряду с характеристиками условного раздражителя также свойства временного интервала между условным и безусловным раздражителями.

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие об участии гиппокампальных NMDA рецепторов в консолидации памяти. Предполагают, что в регуляции генетической активности, лежащей в основе памяти, участвуют NMDA рецепторы, локализующиеся в гиппокампе.

Поведение в тесте УРПИ выражено изменяется при модуляции активности нейромедиаторных возбуждающих аминокислот [8]. Антагонист NMDA рецепторов МК-801 вызывает дозозависимые нарушения памяти [21] Было обнаружено нарушение памяти в модифицированном приподнятом крестообразном лабиринте у мышей при введении МК-801 [8]. Введение блокатора перед тестированием транзитивно нарушало воспроизведение следа памяти о конфигурации крестообразного лабиринта. Крысы, получившие высокую дозу МК-801, медленнее обучались находить скрытую под водой платформу по сравнению с контрольными особями [12]. У бодрствующих обезьян хроническое введение МК-801 приводило к снижению уровня глутамата и дофамина, сопровождавшемуся повышением сродства дофаминовых D1 рецепторов к дофамину в префронтальной коре. Также у обезьян введение МК-801 нарушало формирование зрительно-пространственных рефлекторных навыков, требующих дифференцирования цветовых объектов.

Данные о влиянии МК-801 на процессы памяти однако противоречивы. Имеются ряд экспериментальных работ, в которых введение антагонистов NMDA рецепторов сопровождалось улучшением обучения в тестах пассивного избегания и социального распознавания. При этом улучшение процессов памяти в указанных исследованиях было отмечено только у животных с исходно низкими показателями обучения.

Введение NMDA блокирует развитие нарушений памяти, вызванные введением блокатора МК-801. Введение NMDA улучшает когнитивные процессы у крыс [8]. Важно отметить, что улучшение процессов

памяти при введении NMDA было отмечено только при введении небольших доз NMDA, не приводящих к его эксайтотоксическому или конвульсивному действию. При введении больших доз NMDA активация рецепторов возбуждающих аминокислот вызывала снижение способности к фиксации и воспроизведению памяти. Введение блокатора NMDA рецепторов МК-801 предотвращало этот эффект NMDA. Исследования, выполненные *in vitro*, показали, что указанные взаимодействия опосредуются нейронами CA1 поля гиппокампа.

Заключение. Гиппокамп играет важную роль в реализации различных физиологических функций и типов поведения. Известные нейроанатомические и нейрохимические свойства гиппокампальной передачи раскрывают некоторые механизмы его участия в стрессорных реакциях и в поведении избегания аверсивных раздражителей. Гиппокамп выполняет функции надгипоталамического центра, контролирующего активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Механизмы его действия на паравентрикулярные ядра гипоталамуса включают как глюкокортикоид зависимые пути, так и глюкокортикоид независимые влияния. В реализации глюкокортикоид независимого действия гиппокампа на паравентрикулярные ядра гипоталамуса важную роль играют ГАМКергические механизмы гиппокампа. Гиппокамп выполняет функцию отбора и фиксации эмоционально значимых событий. С его участием происходит фиксация обстановочных стимулов, включающих наряду с характеристиками действующих раздражителей также свойства временно-го интервала между сигнальным и подкрепляющим воздействиями.

Основные медиаторные механизмы гиппокампа основаны на процессах глутаматергической и ГАМКергической нейротрансмиссии. Они теснейшим образом взаимосвязаны механизмами котрансмиссии и взаимного модулирующего влияния. Важную роль в обеспечении тонических длительных функций мозга и состояний организма играют механизмы несинаптической, или диффузной нейротрансмиссии. При этом для изменения содержания нейромедиаторов в определенном объеме необходимо однотипное сочетание характеристик импульсации многих нейронов, секретирующих медиатор. Внесинаптические рецепторы и диффузная нейротрансмиссия могут лежать в основе гиппокампального взаимодействия адренергических, ГАМКергических, серотонинергических и холинергических механизмов.

Изучение механизмов участия гиппокампа в стрессорных реакциях и поведении делает возможной расшифровку корково-подкорковых взаимодействий, первично реагирующих в условиях стрессорных воздействий и определяющих индивидуальные органические и поведенческие реакции в условиях психоэмоциональных стрессорных нагрузок. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №13-04-01908.

Литература

1. *Судаков, К.В.* Системные основы эмоционального стресса. / К.В. Судаков, П.Е. Умрюхин.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.– 112 с.
2. Phenylglycine derivatives as new pharmacological tools for investigating the role of metabotropic glutamate receptors in the central nervous system / E.F. Birse [et al.] // *Neuroscience*.– 1993.– Vol. 52, № 3.– P. 481–488.
3. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease / E.R. De Kloet [et al.] // *Endocr Rev*.– 1998.– Vol. 19, № 3.– P. 269–301.
4. *Fanselow, M.S.* Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? / M.S. Fanselow, H.W. Dong *Neuron* // *j.neuron*.– 2010.– Vol. 65, № 1.– P. 7–19.
5. *Freund, T.F.* Interneurons of the hippocampus / T.F. Freund, G. Buzsáki // *Hippocampus*.– 1996.– Vol. 6, № 4.– P. 347–470.
6. *Gundersen, V.* GABAergic synapses in hippocampus exocytose aspartate on to NMDA receptors: quantitative immunogold evidence for co-transmission / V. Gundersen, A.T. Holten, J. Storm-Mathisen // *Mol Cell Neurosci*.– 2005.– Vol. 21, № 6.– P. 156–165.
7. *Herman, J.P.* Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis / J.P. Herman, M.M. Ostrander, N.K. Mueller, H. Figueiredo // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.– 2005.– Vol. 29, № 8.– P. 1201–1213.
8. *Hlíňák, Z.* MK-801 induced amnesia for the elevated plus-maze in mice / Z. Hlíňák, I. Krejčí // *Behav Brain Res*.– 2002.– Vol. 131, № 1.– P. 221–225.
9. *Ji, J.* Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction / J. Ji, S. Maren // *Hippocampus*.– 2007.– Vol. 17, № 9.– P. 749–758.
10. *Kullmann, D.M.* LTP of AMPA and NMDA receptor-mediated signals: evidence for presynaptic expression and extrasynaptic glutamate spill-over D.M. Kullmann, G. Erdemli, F. Asztely // *Neuron*.– 1996.– Vol. 17, № 3.– P. 461–474.
11. *LaBar, K.S.* Conditioning, awareness, and the hippocampus / K.S. LaBar, J.F. Disterhoft // *Hippocampus*.– 1998.– Vol. 8, № 6.– P. 620–606.
12. *Lukoyanov, N.V.* A single high dose of dizocilpine produces long-lasting impairment of the water maze performance in adult rats / N.V. Lukoyanov, M.M. Paula-Barbosa *Neurosci Lett*.– 2000.– Vol. 285, № 2.– P. 139–142.
13. *Maier, S.F.* Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition / S.F. Maier // *Brain, Behavior, and Immunity*.– 2000.– Vol. 17, № 2.– P. 69–85.
14. *McEwen, B.S.* Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load / B.S. McEwen // *Ann N Y Acad Sci*.– 2001.– Vol. 933.– P. 265–277.

15. *Moghaddam, B.* Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders / B. Moghaddam // *Biol Psychiatry.*– 2002.– Vol. 51, № 10.– P. 775–87.
16. *Myers, K.M.* Behavioral and neural analysis of extinction / K.M. Myers, M. Davis // *Neuron.*– 2002.– Vol. 36, № 4.– P. 567–584.
17. Glutamate co-release at GABA/glycinergic synapses is crucial for the refinement of an inhibitory map / J. Noh, R.P. Seal, J.A. Garver [et al.] // *Nature Neuroscience.*– 2010.– Vol. 13, № 2.– P. 232–238.
18. *Radley, J.J.* A common substrate for prefrontal and hippocampal inhibition of the neuroendocrine stress response / J.J. Radley, P.E. Sawchenko // *J Neurosci.*– 2011.– Vol. 31, № 26.– P. 9683–9695.
19. *Somogyi, J.* Functional significance of co-localization of GABA and Glu in nerve terminals: a hypothesis / J. Somogyi // *Curr Top Med Chem.*– 2006.– Vol. 6, № 10.– P. 969–973.
20. *Swaab, D.F.* The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration / D.F. Swaab, A.M. Bao, P.J. // *Lucassen Ageing Res Rev.*– 1992.– Vol. 4, № 2.– P. 141–194.
21. *Van der Staay, F.J.* Effects of the cognition impairer MK-801 on learning and memory in mice and rats / F.J. Van der Staay, K. Rutten, C. Erb, A. Blokland // *Behav Brain Res.*– 2011.– Vol. 220, № 1.– P. 215–229.
22. *Vizi, E.S.* Neurochemistry and Pharmacology of the Major Hippocampal Transmitter Systems: Synaptic and Nonsynaptic Interactions / E.S. Vizi, J.P. Kiss // 1998. *Hippocampus.*– 1998.– Vol. 8, № 6.– P. 566–607.
23. *Xiong, H.* Hippocampus and Spatial Memory. In *Neuroimmune Pharmacology.* / Ed. by Ikezu T. and Gendelman H.E.– USA: Springer US, 2008.– 827 p.