Содержание

[Введение 3](#_Toc451890230)

[Глава 1. Норадреналин 6](#_Toc451890231)

[1.1. Норадреналин – понятие, происхождение, механизм, функции 6](#_Toc451890232)

[1.2. Норадреналин: рецепторы 13](#_Toc451890233)

[Глава 2. Роль норадреналина в эмоциональном состоянии человека 23](#_Toc451890234)

[2.1. Трехмерная модель эмоций 23](#_Toc451890235)

[2.2. Норадреналиновая подсистема 28](#_Toc451890236)

[Заключение 34](#_Toc451890237)

[Список использованной литературы 37](#_Toc451890238)

[Приложение 1 38](#_Toc451890239)

[Приложение 2 39](#_Toc451890240)

[Приложение 3 40](#_Toc451890241)

[Приложение 4 41](#_Toc451890242)

[Приложение 5 42](#_Toc451890243)

[Приложение 6 43](#_Toc451890244)

# Введение

Последнее время все большее внимание ученых привлекает новое направление исследований — эмоциональные вычисления. Роль эмоций в эволюции естественного интеллекта велика, искусственный интеллект пока многое упускает в этом отношении, в нем невозможно воплотить многие явления, связанные с эмоциональной картиной, с эмоциональным состоянием человека.

И все-таки, что такое эмоции? По мнению американского специалиста в области эмоций считает, что эмоции – это нечто, что переживается как чувство, которое мотивирует, организует и направляет восприятие, мышление и действия. Без всего этого невозможно построить более сложное сознание, сложное поведение в социальной и окружающей среде. В ходе эволюции эмоции развивались для достижения целей, определения специфических функций, которые необходимы, чтобы выжить в условиях реального мира, для общения и многого другого.

Ученые считают, что возможно провести аналогию между вычислительными и мыслительными процессами, поэтому ученым из области искусственного интеллекта активно помогают когнитивные нейробиологи, психологи и философы. Нейробиологам удалось показать связь нейромодуляторов, принимающих активное участие в эмоциях человека, с принятием решений. Оказалось, что способность человека быстро принимать решения связана с тем, что информация в нашем мозге эмоционально «расцвечена», мы часто принимаем решения просто под воздействием того или иного эмоционального импульса. Однако это совсем не так в современных вычислительных системах. В результате роботизированные системы или системы искусственного интеллекта оказываются нежизнеспособными в условиях реального мира.

Просто выходя на улицу, мы принимаем громадное количество решений: повернуть голову в сторону громкого звука или не поворачивать; переходить улицу или не переходить, если там едут автомобили. Эти решения принимаются сознательно и бессознательно, процессы носят эмоциональную окраску и вовлекают множество структур мозга. Как результат, эмоции (нейромодуляторы) сильно влияют на мыслительный процесс, другими словами, на вычислительные функции нейронов. Так, например, считается, что нейромедиатор дофамин отвечает за награду, мотивацию, серотонин – радость, норадреналин – гнев, ярость.

Было замечено, что в мозге присутствуют так называемые контуры. Например, основной таламо-кортикальный контур выглядит так: кора мозга влияет на подкортикальные структуры (таламус, полосатое тело и так далее), вызывая положительную или отрицательную эмоциональную обратную связь, которая, в свою очередь, влияет на кору. Другими словами, сознательные процессы влияют на неосознанные эмоциональные процессы, и эмоциональные процессы влияют на осознанные — мы постоянно находимся в эмоциональном цикле.

Объектом данного исследования являются норадреналиновые подсистемы, а предметом исследования – нейромедиаторы, объясняющие поведение человека при определенной концентрации норадреналина.

Целью данной работы является воспоризвести психоэмоциональные состояния: злость, горе, интерес, удивление в вычислительных системах, путем нейробиологических симуляций.

Сформулированная цель предполагает решение следующих задач:

* изучить основные понятия, связанные с норадреналином;
* выявить основные рецепторы норадреналина, их функции;
* понять, как норадреналин влияет на эмоции;
* разобрать основные пути норадреналина;
* изобразить модель норадреналиновой подсистемы и показать его связь с различными нейромедиаторами.

Методологической основой исследования послужили такие методы исследования, как метод моделирования, теоретический анализ психологической литературы, научных изданий по нейробиологии, нейрофизиологии.

Работа состоит из введения, двух глав, заключения, а также списка использованной литературы и приложений. Первая глава посвящена обзору норадреналина, его механизму, функциям и подсистемам, вторая – роли норадреналина в эмоциональном состоянии мозга человека.

# Глава 1. Норадреналин

## Норадреналин – понятие, происхождение, механизм, функции

Человеческое тело опирается на ряд химических веществ, чтобы выполнять все свои необходимые функции. Нейромедиаторы и гормоны – это химические вещества, которые контролируют все системы и процессы в организме. Норадреналин или норэпинефрин – нейромедиатор и гормон. Он относится к биогенным аминам, к группе катехоламинов; образуется в симпатических нервных окончаниях, мозговом веществе надпочечников, центральной нервной системе; участвует в адренергической регуляции функций органов и тканей со стороны симпатической нервной системы; выполняет функции нейромедиатора в центральной нервной системе; является вторым гормоном мозгового вещества надпочечников; действует во многом синергично с адреналином.

Норадреналин синтезируется из аминокислоты тирозина путем ряда ферментативных шагов в веществе надпочечников и постганглионарных нейронов в симпатической нервной системе. В то время как превращение тирозина в дофамин происходит преимущественно в цитоплазме, превращение дофамина в норадреналин путем дофамин-β-монооксигеназы происходит преимущественно внутри везикулы нейротрансмиттера. Этот метаболический путь выглядит следующим образом:

Фенилаланин → Тирозин → ДОФА → Дофамин → Норадреналин.

Таким образом, непосредственным предшественником норадреналина является дофамин, который синтезируется косвенно из незаменимой аминокислоты фенилаланина и незаменимой аминокислоты тирозина. Эти аминокислоты содержатся почти в любом белке и попадают в организм вместе с белковосодержащими продуктами питания.

Фенилаланин превращается в тирозин под действием фермента фенилаланин-гидроксилазы при помощи кислорода и тетра-гидро-био-птерина в качестве кофакторов. Тирозин превращается в дигидроксифенилаланин (ДОФА) под действием тирозингидроксилазы. В качестве кофакторов тирозингидроксилаза выступают тетрагидроптерин и кислород, и не является субстрат-зависимым ферментом – увеличение концентрации тирозина не приводит к увеличению продукции ДОФА. Ее активность регулируется по принципу отрицательной обратной связи – повышенные концентрации катехоламинов ингибируют активность тирозингидроксилазы. Впоследствии декарбоксилирование ДОФА под действием цитозольной ДОФА-декарбоксилазы (декарбоксилазы ароматических аминокислот) приводит к образованию дофамина. При этом повышение концентрации ДОФА увеличивает продукцию дофамина. Благодаря везикулярному транспортеру моноаминов дофамин поступает в синаптические везикулы. Дофамин под действием дофамин-β-гидроксилазы превращается в норадреналин. Этот фермент является специфическим маркером адренергических нейронов, позволяя отличать их от дофаминсодержащих клеток при помощи иммуногистохимических методов. Дофамин-β-гидроксилаза может быть ассоциирована с мембраной синаптических пузырьков. В этом случае синтез норадреналина происходит после поступления дофамина в везикулы. В этом случае синтез норадреналина происходит после поступления дофамина в везикулы за счет дофамин-β-гидроксилазы, если этот фермент будет в дефиците, то синтез норадреналина не произойдет и в синаптическую щель будет выделяться дофамин. В противоположность этому норадреналин, синтезированный в цитозоле, переносится в синаптические пузырьки посредством транспортера. В некоторых клетках норадреналин может подвергаться дальнейшему превращению в адреналин под действием фенилэтаноламин-N-метил-трансферазы (донором метильной группы выступает S-аденозилметионин). В качестве комедиатора катехоламинергические везикулы могут содержать АТФ (Приложение 1)[[1]](#footnote-1).

Норадреналин находится в нервных окончаниях в виде трех фракций:

* стабильная фракция (депонированная), прочно связанная с АТФ;
* лабильная фракция, связанная с белком непрочно;
* свободная фракция.

Между фракциями существуют динамическое равновесие: при использовании одной из них пополнение идет за счет двух других. Импульс, идущий по симпатическим нервным волокнам, возбуждает затравочную порцию ацетилхолина, которая приводит к повышению проницаемости клеточной мембраны, благодаря чему в клетку устремляются ионы кальция. Ионы кальция являются модуляторами адренергической передачи, с другой стороны увеличение проницаемости способствует выделению медиаторов в симпатическую щель, выделяется свободная фракция, пополнение в нее идет за счет лабильной, а в нее из стабильной, а в стабильную – за счет синтеза норадреналина. Синтез продолжается 12 дней.

Норадреналин быстро перерабатывается в пресинаптическом нейроне для переиздания. Большинство норадренлина удаляется из синаптической щели активным транспортом с помощью транспортера норадреналина (NET). NET является членом NA+/ Cl-, зависимым транспортером. Транспортеры исторически считаются статическими белками, присущими поверхности клетки. Однако Последние данные показали что, как правило, NET привязан к нейронным пузырькам до освобождения передатчика и что фосфорилирование имеет решающее значение для выражения клеточной поверхности. NET динамически регулируется как внутри, так и внеклеточными сигнальными молекулами. Эндогенные NET регулируют норадреналин, ацетилхолин, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), ангиотензин, инсулин, натрийуретический пептид, фактор роста нервов, эстрогены.

Часть выделенного медиатора вступает в связь с биохимическими структурами, чтобы импульс перешел на исполнительный орган, вторая часть возвращается на пресинаптическую мембрану и депонируется там, третья взаимодействует с ферментами моноаминооксидазой (МАО) и катехол-О-метил-трансферазой (КОМТ) – это ферменты, ингибирующие медиатор и разрушающие его. Моноаминоксидаза (МАО) находится в наружной митохондриальной мембране, где происходит окислительное дезаминирование нейроактивных, вазоактивных аминов. МАО-А и МАО-В кодируются двумя соседними генными продуктами на Х-хромосоме с различными молекулярными весами и иммунологическими свойствами. Они разделяют около 70% гомологии, и нейроны обычно содержат обе формы. Серотонин и норадреналин являются предпочтительными субстратами для МАО-А, в то время как дофамин, фенилэтиламин, бензиламин метаболизируются МАО-В (Приложение 2).

Норадреналин является основным нейромедиатором, используемый симпатической нервной системой, которая состоит из около двух десятков симпатических цепочек ганглиев, расположенных ближе к спинному мозгу, а также набора превертебральных ганглиев, расположенных в области груди и живота.Эти симпатические ганглии связаны с многочисленными органами, в том числе глазами, слюнными железами, сердцем, легкими, печенью, желчным пузырем, желудком, кишечником, почками, мочевым пузырем, половыми органами, мышцами, кожей и надпочечниками.Симпатическая активация надпочечников происходит в мозговом веществе надпочечников для освобождения норадреналина, функционирующего как гормон, в кровь, получает доступ к широкому разнообразию тканей.[[2]](#footnote-2)

Грубо говоря, эффект норадреналина на каждый орган-мишень – изменить свое состояние таким образом, чтобы сделать ее более благоприятной для активного движения тела, при этом часто увеличивается энергопотребление, и повышается износ.Это может быть противопоставлено ацетилхолину – опосредованные эффекты парасимпатической нервной системы, которые изменяют органы в состояния более благоприятные для отдыха, восстановления и переваривания пищи и, как правило, менее затратные в плане расхода энергии.

Симпатические эффекты норадреналина включают:

* В глазах – повышение производства слезы, делая глаза более влажными.
* В области сердца – увеличение объема крови.
* В бурой жировой ткани – увеличение калорий, необходимые для получения тепла тела.
* Множественные эффекты на иммунную систему. Симпатическая нервная система – это основной путь взаимодействия между иммунной системой и мозгом, а также симпатическими входами, включая тимус, селезенку и лимфатические узлы. Однако сложность вызывает то, что некоторые иммунные процессы активируются, а другие тормозятся.
* В артериях – сужение кровеносных сосудов, вызывая повышение артериального давления.
* В почках – высвобождение ренина и задержку натрия в крови.
* В печени – увеличение производства глюкозы путем гликогенолиза после еды или путем глюконеогенеза, когда еда в последнее время не потреблялась.Глюкоза является для организма основным источником энергии в большинстве случаев.
* В поджелудочной железе – увеличение выпуска глюкагона, гормон который необходим для повышения продукции глюкозы печенью.
* В скелетных мышцах, увеличение усвоения глюкозы.
* В жировой ткани – увеличение липолиза, то есть преобразование жиров в вещества, которые могут быть непосредственно использованы в качестве источников энергии в мышцах и других тканях.
* В желудке и кишечнике – снижение пищеварительной активности. Это объясняется в целом ингибирующим влиянием норадреналина на энтеральную нервную систему, вызывая уменьшение желудочно-кишечной подвижности, кровотока и секреции пищеварительных веществ.[[3]](#footnote-3)

Норадренергические нейроны в мозге образуют нейромедиаторные системы, что при активации оказывает воздействие на большие участки мозга. Эффект проявляется в бдительности, возбуждении и готовности к действиям. Норадренергические нейроны, то есть нейроны, чей основной нейротрансмиттер норадреналин, сравнительно немногочисленны, и их клеточные тела приурочены к несколько сравнительно небольшим областям мозга, но они посылают проекции во многие другие области мозга и оказывают сильное влияние на их цели. Эти норадренергические клетки впервые были сопоставлены в 1964 году Анникой Дальстрем и Кьелл Фукс, которые назначили им метки, начинающиеся с буквы «А». В их схеме районы от А1 до А7 содержат нейромедиаторы норадреналин. Норадренергические клетки группы А1 находятся в вентролатеральной каудальной части мозгового вещества и играют важную роль в контроле баланса жидкости в организме, в обмене веществ.Норадренергические клетки группы А2 находятся в стволе мозга в области, называемой одиночным ядром. Эти клетки были вовлечены в разнообразные реакции, в том числе в контроль потребления пищи и реакцию на стресс. Группы А5 и А7 главным образом влияют на спинной мозг. Наиболее важным источником норадреналина в мозге является голубоватое пятно, которое содержит норадренергические клетки группы А6 и к которому примыкает группа А4. Голубоватое пятно совсем небольшое в абсолютном выражении — у приматов оно содержит около 15 000 нейронов, менее одной миллионной нейронов в мозге, но оно посылает проекции в каждую крупную часть мозга, а также в спинной мозг.

Уровень активности в очаге голубоватого пятна коррелирует с чрезмерной бдительностью и скоростью реакции. Во время сна активность в голубоватом пятне является низкой, а в фазе быстрого сна падает практически до нуля. Оно работает на минимально необходимом уровне во время бодрствования, но, когда человеку предоставляется какой – либо стимул, который привлекает его внимание, активность в голубоватом пятне повышается. Также активность возрастает при таких раздражителях, как боль, затруднение дыхания, отек, жар или холод. Крайне неприятны такие состояния, как сильный страх или сильная боль, связанные с очень высоким уровнем деятельности голубоватого пятна.

Норадреналин влияет на функции головного мозга несколькими способами. Это улучшает обработку сенсорных входов, повышает внимание, улучшает восстановление в долгосрочной и рабочей памяти и повышает способность мозга реагировать на входные сенсоры, изменяя активность в префронтальной коре и других областях. Контроль уровня возбуждения становится достаточно сильным.

Существует большое сходство между ситуациями, которые активируют голубоватое пятно в мозге, и ситуациями, активирующими симпатическую нервную систему на периферии: голубоватое пятно, по сути, мобилизует мозг для действий, в то время как симпатическая система мобилизует организм. Утверждалось, что это сходство возникает потому, что обе системы в значительной степени контролируются одними и теми же структурами мозга.

## Норадреналин: рецепторы

Норадреналин выполняет свои действия на клетки-мишени, связываясь и активируя адренергические рецепторы. Сначала он устанавливает подтип рецепторов и в конечном итоге определяет его клеточный эффект. Таким образом, адреналин имеет различные действия на различные типы клеток. Рецепторы норадреналина подразделяются на два главных типа: α-адренорецепторы, через которые опосредуются возбуждающие эффекты катехоламинов, тогда как их тормозные эффекты в основном связаны со стимуляцией β-адренорецепторов. Альфа-рецепторы делятся на подтипы α1 и α2; бета-рецепторы – на подтипы β1, β2и β3.

Aльфа-1 – адренорецепторы широко распространены в центральных и периферийных участках, они активируются либо норадреналином, освобожденным из симпатических нервных окончаний, либо путем адреналина, выделяемого из мозгового вещества надпочечников и некоторых адренергических нейронов центральной системы. Периферийные альфа -1 – адренорецепторы выполняют различные функции, в том числе сокращение гладких мышц, сердечная стимуляция клеточной пролиферации, активация глюконеогенеза и гликогенолиза.

Aльфа-1 – адренорецепторы широко распространены в ЦНС, где их активация обычно приводит к деполяризации и повышенной нейронной стрельбе. Большинство периферийных действий альфа – адренорецепторов опосредуется через инозитол фосфатный путь, хотя есть свидетельство для активации аденилатциклазы в ЦНС. Три различных белка альфа-1 – адренорецепторов были клонированы. Было установлено, что эти три рекомбинантных альфа-адренорецептора соответствуют определенным фармакологическим альфа1A, альфа1B и альфа1D адренорецепторам в нативных тканях. Селективные антагонисты доступны для каждого из альфа-1 – адренорецепторов подтипа. Были определены несколько вариантов соединений в альфа-1A – адренорецепторов. Однако, они, кажется, имеют одинаковые фармакологические характеристики. Сокращение нескольких сосудистых и мочеполовых тканей имеет отличную от других фармакологических альфа-1A опосредованную реакцию. Этот рецептор не был клонирован, и в настоящее время представляется вероятным, что альфа-1A – адренорецепторы могут иметь либо альфа-1A, либо альфа-1L фармакологию. Например, преобладающим альфа-1 – адренорецептором в селезенке крысы является aльфа-1b подтип, и функциональный фармакологический профиль агонистов альфа-1 – адренорецепторов (например, сжатие) в этой ткани имеет aльфа-1b – адренорецепторные характеристики, как определено с использованием подтипа селективных антагонистов. Хотя все aльфа-1 – адренорецепторы подтипы присутствуют в большинстве сосудов, фармакологические характеристики агонист-индуцированного сжатия могут варьироваться.

Альфа-1 – адренорецепторы дифференциально распределены в ЦНС. Исследования, проведенные в головном мозге крыс показали, что aльфа-1b-адренорецепторы мРНК сконцентрированы в коре головного мозга, таламусе, ядре шва, черепно-мозговых и спинальных двигательных нейронов, а также в шишковидной железе. мРНК для альфа-1D – адренорецепторов локализуется в обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, зубчатой извилине, ретикулярном ядре таламуса, двигательных нейронах. Высокие уровни альфа-1A – адренорецепторов мРНК находятся в регионах обонятельной системы, ядрах гипоталамуса, в регионах ствола и спинного мозга, связанные с двигательной функцией. Гораздо меньше информации доступно о распределении а1-адренорецепторов в мозге человека.

Функциональные роли каждого aльфа-1 – адренорецептора подтипа в ЦНС определены не полностью. Было предложено, что и aльфа-1B – и альфа-2A – адренорецепторы присутствуют на клеточных телах нейронов пресинаптических ганглиозных в столбце клеток грудного спинного мозга, выполняющих возбуждающее и ингибирующее действие соответственно. Это взаимодействие согласуется с наблюдением, что центральная стимуляция aльфа1 – адренорецепторов будет ослабевать седативное действие агониста альфа2 – адренорецептора у мыши. Мыши, лишенные альфа1B – адренорецепторов показывают различные поведенческие эффекты от мышей дикого типа, в которой наблюдается повышенная реактивность к новым ситуациям. Обучение поведения в водном лабиринте была нарушена, хотя способность бежать на видной платформе не пострадал.

Избыточная активность дикого типа или конститутивно активных альфа1B – адренорецепторов приводит нейродегенерацией, начиная в областях мозга, выражающего высокие уровни альфа-1B – адренорецепторов (кора, мозжечок, гипоталамус) и прогрессирующих в других областях мозга с возрастом. Эти мыши показали признаки, совместимые с повреждениями нейронов, в том числе симптомы паркинсонизма задних конечностей, связанные с параличом. Тем не менее, выталкивание норепинефрина транспортера, который приводит к увеличению в центральной норадренергической активности, уменьшает уязвимость мышей к судорогам, вызванных несколькими судорожными агентами. Наличие aльфа1 – адренорецепторов в слоях человеческого гиппокампа, имеющего концентрацию глутаминергических синапсов предполагает возможность для норадренергической модуляции глутаминергической передачи.

Альфа2 – адренорецепторы также широко распространены во всем теле. Пожалуй, наиболее широко характеризуется действием, выполняющим ингибирование высвобождения нейромедиатора из многих периферических и центральных нейронов. Демонстрация того, что этот эффект был другого фармакологического профиля, нежели эффект от действий посредничества постсинаптических альфа – адренорецепторов, таких как сокращение сосудов, первоначально привела к разделению альфа – адренорецепторов на альфа1- и альфа2-подтипы. Активация пресинаптических aльфа2 – ауторецепторов на симпатических нейронах приводит к симпатолитическим действиям. Альфа2 – адренорецепторы также присутствуют в постсинаптических участках, где они выполняют действия, такие как агрегация тромбоцитов и ингибирование секреции инсулина. Многие ответы, полученные от агонистов альфа2 – адренорецепторов, опосредованы ингибированием аденилатциклазы, как следствие взаимодействия агониста рецептора в комплексе с Gi. Три белка альфа2 – адренорецепторов были клонированы. Эти рекомбинантные рецепторы привели к четырем дискретным фармакологическим профилям, поскольку aльфа-2A – адренорецепторы, по-видимому, существуют как виды ортологов.

Исследования на крысах, свидетельствуют о существовании мРНК для всех трех альфа2 – адренорецепторов подтипа, присутствующих в ЦНС. Альфа-2A – адренорецепторы мРНК наиболее широко распространены, были найдены в коре головного мозга, голубоватого пятна, миндалины, гипоталамуса паравентрикулярного ядра, вентролатеральной ретикулярной формации, спинного мозга и спинальных ганглий. Сообщение для альфа-2B – адренорецепторов находится почти исключительно в таламусе. Aльфа-2c – адренорецепторы находятся в обонятельной луковице, острова Кальеха, головного мозга и мозжечка, гиппокампа, и спинальных ганглий. В человеческом мозге, анализы связывания радиолиганда демонстрируют наличие альфа-2A – адренорецепторов белка в лобной коре мозжечка, и гиппокампа, другой подтип (2В или 2c) преобладанием в неостриатум. Альфа2-адренорецепторы в ЦНС уже давно известно, что они участвует в антигипертензивном действии клофелина и других агонистов альфа-2 – адренорецепторов.

В дополнение к ингибированию симпатической нервной системы, анестезирующее и обезболивающее действия агонистов альфа2 – адренорецепторов, по-видимому, опосредуется альфа-2A – адренорецепторы. Гипертензивные действий агонистов aльфа2 –адренорецепторов вероятно результаты активации сосудистых альфа-2В – адренорецепторов. В соответствии с очевидной роли альфа-2В – адренорецепторов в поддержании сосудистого тонуса, мыш, лишенные этого рецептора подтипа удалось разработать сальтационную гипертонию. Следовательно, селективный aльфа-2A – адренорецептор агонист может быть предпочтительным в качестве активного лекарственного средства в центре, хотя седативные и гипотензивные действия могут быть, по-видимому, не диссоциируют подтип селективности. Aльфа-2A – или альфа-2D – адренорецепторы подтипа (в зависимости от вида), кажется, отвечают за многие другие опосредованных реакций, в том числе основного компонента пресинаптических модуляции симпатической нейротрансмиссии.

В то время как мутация aльфа-2A – адренорецепторов подтипа производит только частичное ослабления aльфа-2с-адренорецепторов опосредованного ингибирования высвобождения трансмиттера, устранение обоих aльфа-2A – и альфа-2c – адренорецепторов приводит к полной потере пресинаптических модуляции адренергических синапсов. Следовательно, альфа-2c – адренорецепторы могут также участвовать в пресинаптических нервных импульсов модуляции. Aльфа-2c – адренорецепторы могут также участвовать в увеличении альфа-адренорецепторов-опосредованной вазоконстрикции. Aльфа-2c – адренорецепторы, по-видимому, участвуют в рефлексе, испуге и агрессии, поскольку выталкивание альфа-2c – адренорецепторов у мышей привело к усилению реакции вздрагивания и сокращение времени ожидания атаки, в то время как избыточная экспрессия этого рецептора произвело противоположный эффект на обоих параметров. Избыточная экспрессия альфа-2C – адренорецепторов снижает производительность мышей в водном лабиринте. В дополнение к их использованию в качестве гипотензивных средств, селективные агонисты центрального действия альфа2 – адренорецепторов используются в качестве дополнения к общей анестезии при лечении абстинентного синдрома Туретта.

Альфа-1 рецепторы вызывают высвобождение Ca2+ от внутренних запасов. Они влияют на функцию астроцитов путем ингибирования щелевых связяй с помощью PLC. Это в соответствии с выводом, что механически индуцированные Ca2+ волны в гиппокампе астроглиальных клеток подавляется после стимуляции aльфа-1 – рецепторов. Кроме того, активация рецептора альфа-1b стимулирует поглощение глутамата в культивируемых астроцитов. Рецепторы альфа-1 регулируют экспрессию рецепторов альфа-2 и, таким образом, образуют сложную цепь обратной связи. Aльфа-1 рецепторы экспрессируются постнатально в гиппокампе. Также альфа-2 рецепторы расположены в гиппокампе на астроглиальных процессах, вблизи терминалов, образующих асимметричных возбуждающих синапсов.

Важными физиологическими последствиями активации бета – адренорецепторов являются стимуляция сердечного ритма и силы, релаксация сосудистой, мочеполовой и гладких мышц бронхов, стимуляция секреции ренина юкстагомерулярного аппарата, стимуляция секреции глюкагона и инсулина из эндокринной поджелудочной железы, стимуляция гликогенолиза в печени и скелетных мышцах и стимулирование липозы.

Альфа-1 адренорецепторы активируют Gq/11 семейства G-белков, что приводит к диссоциации альфа и бетагамма субъединиц и последующей стимуляции фермента фосфолипазы С. Этот фермент гидролизует фосфатидилинозит в мембране, производя инозитолтрифосфат (IP3) и диацилглицерин. Эти молекулы действуют как вторичные мессенджеры, опосредующие внутриклеточный выпуск Ca2+ через рецептор IP3 и активацией протеинкиназы С. Другие сигнальные пути, чтобы активировать альфа-1 рецепторы включают Ca2+ приток через потенциал-зависимые и независимые кальциевые каналы, выпуск арахидоновой кислоты и активацию фосфолипазы А2.

Альфа-2 адренергические рецепторы активируют Gi/0 семейства G-белков и изменения активности фермента аденилатциклазы, которая, в свою очередь, снижает концентрацию вторичного мессенджера цАМФ. Кроме того, стимуляция альфа-2 – рецепторов может регулировать несколько других систем, включая эффекторную активацию К+ каналов, ингибирование или активацию Ca2+ каналов и активацию фосфолипазы А2.

Пресинаптические бета – адренорецепторы присутствуют на некоторых центральных и периферических нервных терминалах, где их активация приводит к упрощению стимуляции, которая вызывает высвобождение нейромедиаторов. Тем не менее, в отличие от пресинаптических aльфа-2 – адренорецепторов, эти пресинаптические рецепторы, кажется, не имеют важную физиологическую значимость. Большинство бета – адренорецепторов опосредованного действия включают в себя стимуляцию аденилатциклазы путем взаимодействия агониста-рецепторного комплекса с Gs. Три белка бета – адренорецептора были клонированы, и характеристики этих рекомбинантных рецепторов соответствуют тем из трех хорошо охарактеризованных бета – адренорецепторов на родных тканей, обозначенных как бета-1, бета-2, бета-3. Многие полезные фармакологические инструменты доступны для характеристики б-адренорецепторов. Эти агонисты способны селективно активировать b1, b2 или b3-адренорецепторы, а также антагонисты селективны для каждого из трех подтипов. Хотя несколько подтипов бета – адренорецепторов могут участвовать в стимуляции сердца, создаваемого катехоламином, эксперименты показывают, что бета-1 – адренорецепторы играют важную роль. Ренин-релизе также опосредуется бета-1 – адренорецептором. Бронхи опосредованы главным образом бета-2 – адренорецептором. Бета-3 – адренорецептор несет ответственность за липолиз в белой жировой ткани и термогенезе в бурой жировой ткани, найденной у грызунов. Межвидовые различия кажутся важными для бета-3 – адренорецепторов, так как несколько селективных агонистов бета-3 – адренорецепторов может активировать грызунов, но не человека. В головном мозге крыс мРНК для бета-1 – адренорецепторов широко распространен, в то время как сообщения для бета-2 – адренорецепторов сосредоточены в обонятельной луковице, гиппокампе, грушевидной коре и коре мозжечка. Бета-3 – адренорецепторы, по-видимому, не присутствуют в ЦНС. Анализы радиолигандов, для которых используется расчлененный мозг крысы, показали, что бета-1 – адренорецепторы, как правило, связаны со структурой переднего мозга (корой головного мозга, полосатым телом, гиппокампом), в то время как бета-2 – адренорецепторы – в мозжечке. Бета – адренорецепторы из коры головного мозга крыс могут быть локализованы в основном на глиальных клетках. Центральные бета – адренорецепторы играют роль в двигательных расстройствах. Хорошо известно, что длительный прием трициклических антидепрессантов приводит к понижающей регуляции центральных бета – адренорецепторов, по-видимому, как следствие усиление синаптических уровней катехоламинов нейротрансмиттеров в результате блокады обратного захвата нейронов. Другие функции, приписываемые центральным бета – адренорецепторам включают в себя адаптацию к стрессу, памяти и обучению, контролю дыхания. Мыши, лишенные бета-1 и бета-2 – адренорецепторов, не имеют никаких фенотипических изменений, отражающих дефицит функций в ЦНС. Бета-1 – адренорецепторы оказывают заметное влияние на эмбриональные жизнеспособности. Мыши, лишенные бета-1 – адренорецепторов, не реагировали на инотропные действия агонистов бета – адренорецепторов, подтверждая важность данного подтипа в контроле сократительной способности сердечной мышцы. Мыши, лишенные бета-2 – адренарецепторов, имеют нормальную реакцию на экзогенные агонисты бета – адренорецепторов и имеют еще больший потенциал, чем у мышей дикого типа. Тем не менее, эти животные имеют низкий коэффициент обмена дыхания. Мыши, лишенные бета-1 и бета-2 – адренорецептора, имеют нормальные базальные сердечно-сосудистые параметры и нормальную физическую нагрузку, хотя способность к физическим упражнениям или контролировании экзогенных агонистов увеличили частоту сердечных сокращений. Мыши, лишенные бета-3 – адренарецепторы, показывают увеличение жировых запасов и не показывают метаболических ответов к селективному бета-3 – адренорецепторному агонисту. Повышенная чувствительность к одному из бета – адренорецепторов наблюдается, когда один из подтипов выбит. Эти наблюдения поддерживают концепцию, что многие физиологические функции могут быть опосредованы несколькими подтипами бета – адренорецепторов.

Селективная сверхэкспрессия бета-2 – адренорецепторов в эпителии дыхательных путей или результатов гладких мышц в пониженной чувствительности к метахолину бронхоспазма, вызванного и повышенного чувствительностью к бета – адренорецепторов агонистов. Избыточная экспрессия бета-2 – адренорецепторов в сердце мыши повышает базальную сердечную функцию за счет конститутивной активности выраженных рецепторов. Фиброзные кардиомиопатии наблюдаются у мышей, экспрессирующих высокие уровни бета-2 – адренорецепторов, в зависимости от тяжести и скорости будучи зависимой от уровня экспрессии рецептора. Избыточная экспрессия сердечных бета-2 – адренорецепторов усиливает функциональное понижения давления в результате аортального стеноза.

В астроцитах крыс зрительной коры, бета – рецепторы появляются после второй послеродовой недели. В потерпевшем мозгу, адренорецепторы дифференциально регулируются. В то время как aльфа-1 рецепторы уменьшают области дегенерации нейронов и глиозом, бета рецепторы активируются, о чем свидетельствуют анализы связывания. Изменение плотности бета рецепторов и астроглиоза, кажется, функционально связаны. Блокада бета рецепторов подавляется образованием глиальных рубцов, указывая, что адренергические рецепторы являются частью каскада и приводят к активации астроцитов. Это предположение подтверждается находкой, что бета-2 рецепторы активируются в естественных условиях, подтверждая, что бета – адренергические сигналы являются важной особенностью реакции астроцитов на повреждение. Дальнейшее подтверждение приходит из того, что стимуляция бета рецепторов приводит к астроглиозу и пролиферации клеток в зрительном нерве в естественных условиях. Этот эффект может быть опосредован через контроль экспрессии фактора роста. Участие бета рецепторов в патологических процессах дополнительно подтверждается открытием, что их стимуляция приводит к производству белка-предшественника амилоида, изменению в морфологии, и увеличению глиальных фибриллярного кислого белка.

Бета-адренергические рецепторы активируют Gs семейства G-белков и активируют аденилатциклазу, тем самым увеличивая концентрации циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Бета адренорецепторы взаимодействуют со многими другими сигнальными белками, в том числе фосфопротеинкиназы. Традиционно предполагалось, что внутренняя эффективность лиганда для адренергических рецепторов является свойством лиганда.

# Глава 2. Роль норадреналина в эмоциональном состоянии человека

## Трехмерная модель эмоций

Модель системы моноаминов представляет собой ортогональную ось и восемь основных эмоций, которые размещены на каждой из восьми возможных экстремальных значений, представленных в виде углов куба.

Модель может помочь в понимании человеческих эмоций, психических заболеваний и последствий психотропных наркотиков.

Для начала рассмотрим систему моноаминоксидазы нейротрансмиттеров. Наиболее важными моноаминовыми медиаторами являются серотонин, дофамин и норадреналин. Они являются производными от одной аминокислоты моноаминов и производятся относительно небольшими нейронами в небольших районах в верхней части ствола мозга. Основными областями мозга для производства этих нейротрансмиттеров являются ядра шва для серотонина, вентральная область покрышки для дофамина и голубоватое пятно для норадреналина. Большинство рецепторов моноаминов являются возбуждающими, то есть они увеличивают вероятность действия потенциала, начиная с постсинаптической клетки.

Моноамины участвуют в поведенческом контроле различных видов, таких как омары, пустынная саранча, мыши, зебры, зяблики и куры. Этот контроль поведения сохраняется на протяжении эволюции и указывает, что он является большим преимуществом для выживания, если организм способен изменить свое поведение. Среда организма является очень сложной, поэтому система поведенческого контроля не может быть специфической для каждой возможной ситуации. Система моноаминов, вероятно, динамична также как модификация поведения, и эмоции должны быть достаточно быстрыми и способными приспособиться к изменениям окружающей среды.

Моноамины в организме человека играют важную роль в регулировании эмоций и поведения, иллюстрируется это тем, что многие психотропные препараты, например, антидепрессанты, действуют, вмешиваясь в систему моноаминов. Томкинс предположил, что моноаминергические системы участвуют в работе человеческого поведения и в ряде психических расстройств, таких как депрессия, психоз, дефицит внимания и гиперактивность, тревожность и поведенческие расстройства среди людей с деменцией.

Исследователи в разных областях считают, что все три моноамина (серотонин, дофамин и норадреналин) имеют важное значение в определении поведения и эмоций. Кроме того, каждый из моноаминов участвует в различных аспектах эмоций или поведения. Люди, страдающие от большой депрессии, имеют низкие уровни серотонина. Низкий уровень серотонина также связан с агрессией. Поэтому ось серотонина представляет такие аспекты, как уверенность в себе, внутреннюю силу и удовлетворение, ось дофамина отвечает за награду, мотивацию и подкрепление, а норадреналин связан со стрессом и тревогой. [[4]](#footnote-4)

Поскольку каждая из этих трех систем моноаминов представляет разный аспект эмоций, гипотетически образуется трехмерное пространство для возможных комбинаций. Важно отметить, что ни один из моноаминов не передает точно такую же информацию, как любой другой.

Ученые долго спорили по поводу конечного количества базовых эмоций. До сих пор они не достигли окончательного консенсуса относительно того какие эмоции являются основными и точного числа базовых эмоций. Тем не менее, они придерживаются мнения, что количество базовых эмоций лежит в диапазоне 5 – 10.

Психологи изучают эмоции через мимику. Исследуя выражение лица у новорожденных детей и взрослых, а также мимику людей разных культур, они нашли общие черты, которые представляют собой врожденную палитру эмоций, общую для всех людей. Последние данные в поддержку идеи основных эмоций также были собраны из исследований визуализации мозга и исследований вегетативных реакций, демонстрируя уникальные схемы активации, связанные с определенными эмоциями.

Психолог Сильван Томкинс посвятил свою жизнь изучению эмоций и разработал сложную и всеобъемлющую теорию основных эмоций. Согласно его теории это восемь основных эмоций:

* две положительные: интерес/возбуждение и наслаждение / радость;
* одна нейтральная: сюрприз/испуг;
* пять отрицательных: бедствие/тоска, страх/ужас, стыд/унижение, презрение/отвращение и гнев/ярость.

Обе базовые эмоции – страх/ужас, гнев/ярость – являются содержанием высокого уровня дофамина. Это кажется логичным, если учесть большое эволюционное значение изучения опасных ситуаций, которыми эти негативные базовые эмоции вызываются. Наличие этих основных эмоций объясняет, почему некоторые люди продолжают искать так называемый выброс адреналина.

Страх/ужас и гнев/ярость сопровождаются содержанием низкого уровня серотонина, так как эти эмоции вызываются, когда чувствуется угроза. Гнев является довольно распространенным симптомом у пациентов с депрессией, что придает дополнительную поддержку идее, что гнев обладает низким уровнем серотонина.

Эмоции с высоким уровнем норадреналина – это эмоции, при которых человек является активным, внимательным, бдительным. Основная эмоция страха/ужас была помещена в углу куба с низким уровнем серотонина, норадреналина, высоким уровнем дофамина.

Дарвин писал, что страх выражается как дрожь в теле, холодный пот (испарина), бледность, широко открытые глаза, расслабление большей части мышц, съеживание всего тела или неподвижность.

Как уже упоминалось, Томкинс отмечал основные эмоции двумя словами, первое – для высокой интенсивности, второе – для низкой интенсивности. В моделе угол следует понимать как крайнее состояние, и это соответствует максимальной интенсивности.

Основная эмоция стыд/унижение была помещена в углу, где все три моноамина низкие. Томкинс писал, что позор поражает глубоко в сердце человека.[[5]](#footnote-5)

Бедствие/тоска находится в углу рядом со стыдом/унижением, там, где норадреналин предположительно высокого уровня, а дофамин и серотонин – низкого. Приступ паники может рассматриваться в качестве модели для основной эмоции бедствия/тоски.

Эмоция интерес/возбуждение была помещена в углу куба, где все три моноамина высокие. Наслаждение/радость обуславливается низким уровнем норадреналина. Другими словами эту базовую эмоцию можно назвать гармонией, в сравнении с основной эмоцией интереса/возбуждения индивид испытывает наслаждение, радость, он спокоен и расслаблен. Эти две основные эмоции рассматриваются как положительные основные эмоции и в зависимости от модели определяются высоким уровнем серотонина и дофамина.

Эмоция презрение/отвращение располагается в углу с высоким содержанием серотонина. Если вы будете есть, когда уже удовлетворены, то в конечном итоге будете испытывать отвращение к пище. У крыс было обнаружено, что вкусовое отвращение приводит к значительному уменьшению дофамина в прилежащем ядре.

Сюрприз был помещен в углу с высоким серотонином, низким дофамином, высоким норадреналином, и, возможно, его можно рассматривать как неармированный аналог волнения, это кажется логичным с учетом того, что сюрприз был описан в качестве нейтральной основной эмоции.

Даже если моноаминергические оси могут быть представлены в ортогональной системе координат, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить связь между комбинациями уровней моноаминов и различными эмоциональными состояниями. Также существует необходимость дальнейшего выяснения свойств каждого нейромедиатора. Есть предположение, что бесконечное число промежуточных состояний, расположенных внутри модели куба, соответствуют определенным внутренним состояниям. Следовательно, эта модель может объяснить образование сложных или смешанных эмоциональных состояний, а так же почему некоторые эмоции являются «основными». В 1897 году Вильгельм Макс Вундт, отец современной психологии, предложил три аспекта эмоций: «удовольствие по сравнению с неприятным», «вызывает или подчиняет» и «напряжение или расслабление». Позже, Шлосберг назвал три измерения: «приятность – неприятность», «внимания – отказ» и «уровень активации». Эти две теории обладают некоторыми очевидными сходствами с моделью. Плутчик также разработал своего рода трехмерную модель эмоций, в которой эмоции в основном упорядочены по кругу на основе сходства.

## Норадреналиновая подсистема

Активность норадренаргической системы широко исследованы в различных поведенческих состояниях. На самом деле норэпинефрин (NE) регулирует многие физиологические и патологические состояния, в том числе цикл сна-бодрствования, двигательных расстройств, изменение настроения, судорожных припадков, а также последствия таких препаратов, как психостимуляторы и опиоиды.[[6]](#footnote-6)

Норадренаргическая система состоит из 2 восходящих путей. Они были подтверждены с помощью иммуногистохимических методов и состоят из:

1) спинного пути, иннервирующих всю кору головного мозга, особенно двигательную и премоторную области, обонятельную, септум, слой ядра бороздки на терминале, гиппокампа и миндалевидного тела;

2) вентральный или промежуточный путь, иннервирующий гипоталамус, перекрещивающийся с проекциями, поступающих из областей A1 и A2. [[7]](#footnote-7)

Основной источник норадреналина в мозге находится в голубоватом пятне (LC). Он расположен в верхней части дна четвертого желудочка. Локус представляет собой ядерный комплекс, который расположен на двусторонней основе в рамках бокового мостовой центрального серого вещества, и включает в себя разбросанные нейроны группы катехоламинов. Это ядро получило известность в 1960-ые годы, когда в новых анатомических подходах его показали как основной источник норадреналина в головном мозге с проекциями на протяжении большинства областей центральной нервной системы (ЦНС). Значительные данные показывают, что эти нейроны имеют важное значение для когнитивных, аффективных, возбуждающих и других поведенческих функций, а также для связанных с ними клинических расстройств.

Комплекс локуса имеет форму трубки, а его основные типы клеток средние нейроны, несущие частицы гранул меланина в цитоплазму. У молодых взрослых людей комплекс содержит около 60 000 нейронов, которые уменьшаются до 40000 во время нормального старения. Большинство нейронов норадреналина рассеиваются в голубом пятне, в то время как одна треть находятся внутри основного мостового ядра локуса. В соответствии с плотностью нейронов, в спинно-медиальном отсеке комплекса локуса нейроны расположены плотно друг к другу, в то время как в вентролатеральном отсеке нейроны рассредоточены.

Ветви аксонов голубого пятна обильные, что позволяет норадреналиновым аксонам отправление импульса по всей коре головного мозга. Почти все уровни центральной нервной системы, таким образом, иннервируются аксонами LC, которого в свою очередь обеспечивает исключительную иннервации изокортекса, мозжечковой коры головного мозга, в то время как они каудально иннервируют костный мозг и спинной мозг.[[8]](#footnote-8)

Группы волокон норадреналиновой подсистемы проецируются от локуса до субталамического ядра, черной субстанции, и вентральной области покрышки. И, наконец, другие афферентные волокна проходят через верхний мозжечок, а каудальная проекция была прослежена к ретикулярной формации и спинного мозга. Стриатум имеет только небольшое количество норадреналина, получая только разбросанные волокна от LC. Тем не менее, эти афференты, кажется, обладают высокой оборачиваемостью.

Один из основных афферентов к локусу включает входы из префронтальной коры (PFC), латерального гипоталамуса, мозжечка, ядра шва, и миндалины. Кроме того, голубое пятно получает афференты дофамина от VTA.[[9]](#footnote-9) Вентральный стриатум получает прямую иннервацию норадреналина от локуса на уровне каудальной части к прилежащему ядру оболочки. Эти норадреналиновые аксоны происходят из А2.[[10]](#footnote-10)

Взаимодействие между норадреналином и дофамином было предметом интенсивных исследований в нейроанатомии систем катехоламинов, которые, как представляется взаимно связаны между собой. На самом деле, голубое пятно получает дофамин-афференты от VTA на рецепторы D1, D2. Два десятилетия назад было показано, что стимуляция вентральной области покрышки нейронов повышает активность локуса. Аналогичным образом, ядра A1, A2 обеспечивают возбуждающую стимуляцию VTA нейронов дофамина. Кроме того, были предоставлены ​​авторадиографические и иммуногистохимические исследования, которые показывают наличие альфа – 1 и альфа – 2 - адренергических рецепторов в вентральной области покрышки.

С помощью ретроградной трассировки, было показано, что афференты норадреналина к VTA происходят в основном из локуса. Среди мезокортикальных целевых областей дофамина, префронтальная кора плотно иннервируются голубым пятном, исходящим терминалами норадреналина. Знание функциональных эффектов этой иннервации добавляет дополнительные детали к "функциональной анатомии" взаимодействий локуса – префронтальной коры. Например, Хертел показал, что адренергические рецепторы альфа – 2 расположенные в VTA увеличивают базальный выход дофамина в медиальной префронтальной коре через прямое влияние. Также установлено наличие норадреналина в дорсальном стриатуме. Это объясняет, почему повреждение голубого пятна уменьшает высвобождение дофамина.[[11]](#footnote-11)

Одними из известных афферентов к голубому пятну являются ядро ​​paragigantocellularis (PGI) и вентромедиальный аспект prepositus hypoglossi (PrH), которые расположены в ростровентродорсальном и дорсомедиальном отделе мозга соответственно. Эти ядра обеспечивают сильное возбуждающее и тормозное влияние на нейроны локуса, а также являются источниками входов нескольких нейромедиаторов. Тем не менее, дендриты голубого пятна, что выходят за пределы обеспечивают восприимчивую поверхность для входа в локус. Также существует несколько дополнительных сильных входов от околоводопроводного серого вещества, медиального преоптического ядра, префронтальной коры и гипоталамуса. Прямые контакты на дендриты локуса исходят из миндалевидного тела и ядра солитарного тракта (NTS). Эти дендритные входы играют важную роль в выявлении дополнительных функциональных схем (лимбической, вегетативной и когнитивной функций). Множество иммуногистохимических волокон были найдены в афферентах к голубому пятну. Источниками некоторых из этих входов определены. Сильный глутамат и эпинефрин берут свое начало в PGI, аминомасляная кислота (ГАМК) возникает из PrH. Особенно плотная иннервация серотонина на волокна исходит от ядра шва.

Сильная иннервация к локусу, при помощи нейропиптида гипокретина, происходит преимущественно у крыс и обезьян, эта проекция предположительно берет свое начало в гипоталамусе (единственное место нахождения гипокретин-продуцирующих клеток) и отвечает за регулирование сна. Этот вывод подтверждает давнюю убежденность в том, что система голубого пятна играет важную роль в процессах сна бодрствования и указывает на то, что нарушения сна могут быть связаны с аномалией проекции гипокретина на локус. Функции различных входов к нейронам гулобого пятна или их дендритов раскрывается в поведенческих и нейрофизиологических исследований. Стимуляция PGI сильно возбуждает нейроны локуса. PGi имеет сильные вегетативные функции, найденные между голубым пятном и симпатической деятельности. Эти результаты, вместе с сильными корковыми проекциями, позволяют предположить, что локус является когнитивным компонентом глобальной симпатической системы. В противоположность этому, сильное торможение вырабатывается при стимуляции PrH, функциональное значение этого входа остается неясным. Тормозящее действие на адренергические нейроны также возникает из PGI и происходит, когда сильный входной глутамат противодействует фармакологически.[[12]](#footnote-12)

Норадренаргические нейроны в группе A2 (каудальной NTS) отвечают за поведенческие функции. Сильные восходящие проекции этих норадреналиновых клеток наблюдаются в области переднего мозга, такие как гипоталамус, cлой ядра терминальной бороздки (BNST), прилежащее ядро и миндалевидное тело, которые имеют важное значение при аффективных и когнитивных процессов. Каудальные нейроны норадреналина отделены от голубого пятна и являются «дополнительным» источником для локуса. Играют важную роль в регуляции вегетативных функций и управления нейроэндокринной системы.

Помимо сильных восходящих проекций от группы клеток А2, слой ядра терминальной бороздки получает норадреналин от А1. Функциональные и электрофизиологические исследования показали наличие глутаматергических терминалов в BNST. Источником глутаматергической иннервации к BNST не полностью установлено. Однако имеющиеся биохимические и электрофизиологические результаты свидетельствуют о том, что глутаматергические входы к BNST происходят из нейронов, расположенных в префронтальной коре. Несколько исследований показали, что местное BNST глутаматергической нейротрансмиссии является важным нейрохимическим механизмом, участвует в модуляции функции сердечно-сосудистой системы. Активность BNST нейронов регулируется входами аминомасляной кислотой от внутренних и внешних источников. Подавляющее большинство MEA и CEA нейронов положительны для GABA и декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD), фермент, который превращает глутамат в ГАМК. После превращения аминомасляная кислота ингибирует моторную кору через «посредника». Исследования показывают что роль этого посредника играет паравентикулярное ядро (PVN). Нейроанатомические результаты также показали, что ГАМКергических входы от миндалевидного тела иннервируют весь BNST. Активность нейронов в пределах BNST также регулируется локальным высвобождением ацетилхолина. Действительно, холинергические терминалы были идентифицированы в BNST и расположены по всей BNST. Кроме того, ацетилхолин играет возбуждающую роль в деятельности BNST нейронов. Данные указывают на то, что холинергической иннервацией к BNST исходит от латеро-спинного тегментального ядра (LDT), в тоже время происходит возбуждение миндалевидного тела.

Иммуноцитохимические исследования установили, что латерально-спинное ядро покрышки (LDT) содержит холинергических нейронов. Эти холинергические нейроны проекта иннервируют подкорковые структуры, таких как таламус, голубое пятно, а также префронтальную кору. Холинергические нейроны в стволе головного мозга уже давно ассоциируется с системой восходящей активирующей и могут быть вовлечены в регуляции активности.

# Заключение

Моноаминами называются три важных нейромедиатора, входящих в одну аминогруппу – норепинефрин (норадреналин), дофамин и серотонин. Как и ацетилхолин, норадреналин был открыт давно, потому что он тоже находится за пределами мозга. Это главное химическое вещество, регулирующее физические изменения, сопровождающие эмоциональный подъем. Норадреналин является катехоламином с двойной ролью гормона и нейромедиатора.

Норадреналин синтезируется из тирозина в качестве прекурсора и упаковывается в синаптические пузырьки. Он выполняет свои действия по освобождению в синаптическую щель, где воздействует на адренорецепторы, сопровождаемый сигналом прекращения путем деградации норадреналина или путем поглощения окружающие клетки.

Норадреналин выделяется из мозгового вещества надпочечников в кровь в виде гормонов. Нейроны, содержащие норадреналин, сконцентрированы в области моста заднего мозга. Основное место залегания – голубоватое пятно, в котором сосредоточена примерно половина (3000) всех норадреналинергических нейронов мозга. Они также представлены в locus subcoeruleus (A5, A6, A7), ретикулярной формации (А1), ядрах солитарного тракта (А2). Аксоны клеток голубоватого ядра направляются в кору больших полушарий, гиппокамп, таламус, гипоталамус, мозжечок и спинной мозг, при этом ипсилатеральные проекции преобладают над контрлатеральными. Терминалы групп А1 и А2 направляются в таламус и миндалину. Большинство симпатических постганглионарных волокон выделяет норадреналин.

Норепинефрин выполняет свои действия на клетки-мишени, связываясь и активируя определенные адренергические рецепторы, а именно альфа и бета – рецепторы. Сначала выявляется подтип рецептора, а затем определяется клеточный эффект, и таким образом норадреналин оказывает различные действия на различные типы клеток.

Норадреналиновая система имеет две подсистемы: дорсальную и ветральную. Дорсальная подсистема проецирует на всем протяжении переднего мозга, включая неокортекс и гиппокамп, а также лимбическую систему, которая участвует в эмоциях. Вентральная подсистема расположена в основном в гипоталамусе и в других висцеральных частях мозга.

Основным источником норадреналина является голубое пятно. Дополнительным источником являются группы клеток А1, А2, расположенные в ядре одиночного пути. Основные компоненты мозга, задействованные в модели (Приложение 1):

1. Двигательная кора (Motor cortex). Двигательная кора проецируется на рецепторы норадреналина, расположенных в голубоватом пятне, при помощи глутамата.
2. Слой ядра бороздки на терминале (BNST). Холинергические иннервации в BNST обеспечиваются из латерально-спинной покрышки (LDT). Глутаматергические входы к BNST происходят из нейронов, расположенных в префронтальной коре и регулируют активность ингибирования ГАМК. Активность BNST нейронов регулируется при помощи ГАМК входов, имеющих внутренний источник.
3. Ядра шва (RN). Рецепторы α₁ и α₂, расположенные в ядрах шва, получают норадреналиновые иннервации, исходящие от голубоватого пятна (LC) и отвечают за регулирование высвобождения нейронов серотонина.
4. Ядра paragigantocellular (PGI) и perirhinal кора (PrH). Эти ядра обеспечивают сильное возбуждающее и тормозящее влияние на нейроны голубоватого пятна (LC), и являются источниками γ-аминомасляной и глутаминовой кислоты. При стимуляции PGI сильно возбуждает нейроны LC, в противоположность этому из PrH происходит высвобождении тормозящих нейронов. При переизбытке глутамата, выделяющегося из PGI, происходит внутреннее высвобождение ГАМК, который после проецируется на голубоватое пятно (LC).
5. Латерально - спинное ядро покрышки (LDT). Рецепторы α₁ и α₂, расположенные в LDT, получают возбуждающий сигнал, исходящий из голубоватого пятна (LC). В свою очередь, выделяющиеся внутри холинергические нейроны, поступают напрямую в LC, тем самым активируя нейроны норадреналина.
6. Ядро одиночного пути (NTS). Является одним из источников выделения нейронов норадреналина. В основном проецируется в голубоватое пятно, а также в передний мозг, а именно в BNST.
7. Голубоватое пятно (LC). Является основным источником норадреналина. Основными афферентами к LC включают проекции из префронтальной коры (активирует норадренергические нейроны LC через глутамат), латерального гипоталамуса, ядра шва. Кроме того, LC получает нейроны норадреналина из низших медуллярных А1 и А2 регионов, а также проекции от VTA через дофамин на рецепторы D1 и D2, которые активируют высвобождение норадреналина.

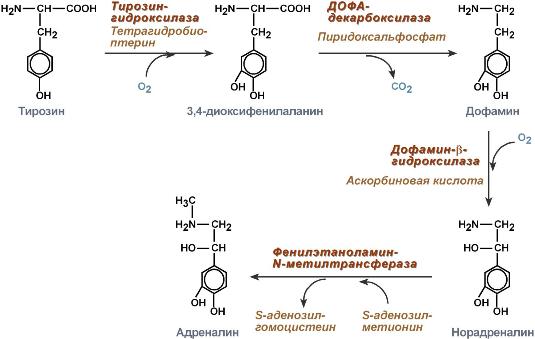
Таким образом, мы получили модель норадреналиновой подсистемы, описывающей нейробиологические процессы, отвечающие за психоэмоциональные состояния, а именно злость, горе, удивление, интерес и на основе которой мы можем провести аналогию для вычислительных систем.

# Список использованной литературы

1. Кичигина В.Ф. Механизмы регуляции и функциональное значение тета-ритма: роль серотонической и норадренергической системы / В.Ф. Кичигина // Журнал высшей нервной деятельности, 2004. – С. 101-109.
2. Сидоров С.А. Физиология межклеточной коммуникации: учебное пособие / С.А. Сидоров // БГУ, 2008. – 215 с.
3. Emotional regulation of pain: the role of noradrenaline in the amygdale / С. Strobel, S. Hunt, R. Sullivan, J. Sun, P. Sah // Sci China Life Sci, 2014. – 390 p.
4. Keith T. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity / T. Keith, V. Bolshakov // Molecular Brain, 2010. – P. 1 – 9.
5. Lövheim H. A new three-dimensional model for emotions and monoamine neurotransmitters / H. Lövheim // Medical Hypotheses, 2012. – P. 341-348.
6. Viljoen M. The central noradrenergic system: an overview / M. Viljoen, P. Panzer // African Journal of Psychiatry, 2007. – 141 p.
7. Gregory A. O. Brain Norepinephrine: Neurobiology and Therapeutics / А. О. Gregory, A. S. Michael, A. Frazer. – New York: Cambridge University Press, 2007. – 642 p.
8. Aston-Jones G. Norepinephrine / G. Aston-Jones. – Pennsylvania: University of Pennsylvania School of Medicine, 2008. – P. 47-57.
9. Berridge C. W. T he locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes / C. W. Berridge, B. D. Waterhouse. – Philadelphia: MCP-Hahnemann University, 2013. – P. 33-84.
10. Ferrucci M. The Effects of Locus Coeruleus and Norepinephrine in Methamphetamine Toxicity / M. Ferrucci,F. S. Giorgi,A. Bartalucci, C. L. Busceti,F. Fornai, - Pisa: University of Pisa, 2013. – P. 80-94.
11. Wilcox K. S. In Vitro Electrophysiology of Neurons in the Lateral Dorsal Tegmental Nucleus / S. J. Grant, B. A. Burkhart, G. R. Christoph, - Newark: University of Delaware, 1988. – P. 557-560.

# Приложение 1

**синтез норадреналина**



# Приложение 2

**высвобождение норадреналина в синаптическую щель**

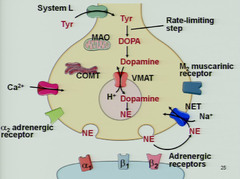
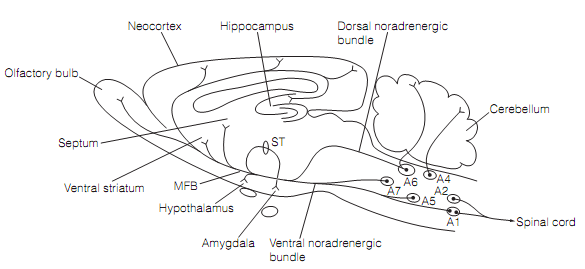


Схема высвобождения норадреналина в синаптическую щель. Tyr – Tyrosine, MAO - Monoamine oxidase, COMT - Catechol-O-methyltransferase, NE – Noradrenaline, VMAT - Vesicular monoamine transporter, NET – Noradrenaline transporter.

# Приложение 3

**схема норадреналиновых путей дорсальной и вентральной подсистем в мозге крысы**



# Приложение 4

**норадреналиновая подсистема**

C:\Users\Денис\Downloads\NoradrenalineSystemWithNumeric_main (1).png

LC – голубоватое пятно, VTA - вентральная область покрышки, NTS – ядро одиночного пути, PGI - ядра paragigantocellular, PrH - perirhinal кора, LDT – латерально- спинное ядро покрышки, RN – ядра шва, BNST - слой ядра бороздки на терминале, Striatum – стриатум, Prefrontal cortex – префронтальная кора, Motor cortex – двигательная кора, Amy – миндалевидное тело, Thalamus – таламус, PVN – паравентикулярное ядро.

# Приложение 5

**Вентральный пучок норадреналина**

**C:\Users\Денис\Downloads\Ventral noradrenergic bundle(VNAB).png**

NTS – ядро одиночного пути, LDT – латерально- спинное ядро покрышки, BNST - слой ядра бороздки на терминале, Motor cortex – двигательная кора, Amy – миндалевидное тело, Thalamus – таламус, PVN – паравентикулярное ядро.

# Приложение 6

**Дорсальный пучок норадреналина** **C:\Users\Денис\Downloads\Dorsal noradrenergic bundle(DNAB).png**

LC – голубоватое пятно, VTA - вентральная область покрышки, PGI - ядра paragigantocellular, PrH - perirhinal кора, RN – ядра шва, Striatum – стриатум, Motor cortex – двигательная кора.

1. Сидоров С.А. Физиология межклеточной коммуникации: учебное пособие. – Минск: БГУ, 2008. – С. 175. [↑](#footnote-ref-1)
2. Emotional regulation of pain: the role of noradrenaline in the amygdale/Strobel C., Hunt S., Sullivan R., Sun J., Sah P. // Queensland, Beijing: Sci China Life Sci, 2014. – P. 132. [↑](#footnote-ref-2)
3. Кичигина В.Ф. Механизмы регуляции и функциональное значение тета-ритма: роль серотонической и норадренергической системы. – Пущино: Журнал высшей нервной деятельности, 2004. – С. 101-109. [↑](#footnote-ref-3)
4. Keith T. Emotional enhancement of memory: how norepinephrine enables synaptic plasticity/Keith T., Bolshakov V. – Massachusetts: Molecular Brain, 2010. – P. 1 – 9. [↑](#footnote-ref-4)
5. Lövheim H. A new three-dimensional model for emotions and monoamine neurotransmitters. – Umeå: Medical Hypotheses, 2012. – P. 341-348. [↑](#footnote-ref-5)
6. В. Ф. Кичигина Механизмы регуляции и функциональное значение тета-ритма: роль серотонической и норадренергической системы - Журнал высшей нервной деятельности, 2004. – С. 103-104 [↑](#footnote-ref-6)
7. С. А. Сидоров Физиология межклеточной коммуникации: учебное пособие - БГУ, 2008. – 142 с. [↑](#footnote-ref-7)
8. М. Viljoen The central noradrenergic system: an overview - African Journal of Psychiatry, 2007. – 51 p. [↑](#footnote-ref-8)
9. A. O. Gregory Brain Norepinephrine: Neurobiology and Therapeutics – New York: Cambridge University Press, 2007. – 232 p. [↑](#footnote-ref-9)
10. G. Aston-Jones Norepinephrine – Pennsylvania: University of Pennsylvania School of Medicine, 2008. – P. 47-57. [↑](#footnote-ref-10)
11. C. W. Berridge T he locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive – Philadelphia: MCP-Hahnemann University, 2013. – P. 63-65. [↑](#footnote-ref-11)
12. M. Ferrucci The Effects of Locus Coeruleus and Norepinephrine in Methamphetamine Toxicity - Pisa: University of Pisa, 2013. – P. 89-91. [↑](#footnote-ref-12)