

Тимеркаева Диана Марсельевна, Студентка,
Уральский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ДОФАМИНОВАЯ СИСТЕМА МОЗГА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОШИБКИ ПРЕДСКАЗАНИЯ, ТОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЕДЕНИЯ

Аннотация. Представлен взгляд на роль дофаминовой системы в физиологии целенаправленного поведения и нейропластичности. Дофамин кодирует ошибку предсказания и мотивационный тонус. Модуляция рецепторов D1/D2 лежит в основе долговременной пластичности в стриатуме и префронтальной коре, выполняя функцию «биологического компаса».

Ключевые слова: Дофамин, нейропластичность, целенаправленное поведение, система вознаграждения, мезолимбический путь, ошибка предсказания.

Понимание того, как мозг принимает решения, учится на опыте и поддерживает мотивацию к достижению цели, остаётся одной из фундаментальных задач нормальной физиологии. Центральным звеном в решении этих задач является дофаминовая система – совокупность нейронов, использующих дофамин в качестве нейромедиатора. Долгое время считалось, что дофамин кодирует исключительно «удовольствие» от награды. Однако экспериментальные работы последних двух десятилетий радикально пересмотрели эту концепцию: дофамин оказался молекулярным субстратом ошибки предсказания вознаграждения, механизмом, который позволяет организму непрерывно сравнивать ожидаемый и полученный результат и корректировать поведение. Более того, тоническая активность дофаминовых нейронов определяет общую «энергию» поведения, а фазовая активность – выбор конкретных действий. Нарушения в работе дофаминовой системы лежат в основе болезни Паркинсона, шизофрении, синдрома дефицита внимания и химических зависимостей, что делает её изучение критически важным не только для физиологии, но и для клинической практики [1,11].

В мозге млекопитающих выделяют три ключевых дофаминергических пути, каждый из которых берёт начало в компактных ядрах ствола мозга. Первый – нигростриарный путь (от компактной части чёрной субстанции к хвостатому ядру и скорлупе) – классически связан с контролем произвольных движений, однако его роль шире: он модулирует сенсомоторное обучение и формирование привычек. Второй – мезолимбический путь (от вентральной покрышки к прилежащему ядру, миндалевидному телу и гиппокампу) – рассматривается как основа системы вознаграждения и аффективного компонента поведения. Третий – мезокортикальный путь (от вентральной покрышки к префронтальной коре, передней поясной коре и орбитофронтальной коре) – регулирует исполнительные функции, рабочую память и когнитивный контроль. Физиологический эффект дофамина опосредован через пять типов рецепторов (D1–D5), которые подразделяются на D1-подобные (D1, D5, активирующие аденилатциклазу) и D2-подобные (D2, D3, D4, ингибирующие аденилатциклазу). Пространственное распределение этих рецепторов и их разная аффинность к дофамину создают основу для сложной, дозозависимой модуляции нейронных сетей [2,9].

Ключевой прорыв в физиологии дофамина произошёл после работ В. Шульца и соавторов, регистрировавших активность дофаминовых нейронов у приматов в условиях условного подкрепления. Оказалось, что нейроны вентральной покрышки реагируют не на



саму награду, а на расхождение между ожидаемой и полученной наградой. Если награда наступает неожиданно, регистрируется мощный фазовый всплеск активности. Если награда предсказывается условным стимулом, то всплеск смещается к этому стимулу, а сама награда уже не вызывает реакции. Если же ожидаемая награда отсутствует – активность нейронов резко падает ниже базального уровня. Этот сигнал ошибки предсказания служит универсальным обучающим сигналом, который распространяется на стриатум и префронтальную кору, изменяя синаптические веса. Важно, что аналогичный механизм работает не только для первичных подкреплений (пища, вода), но и для социальных вознаграждений, денежных выигрышей и даже новой информации. Таким образом, дофамин не кодирует гедоническое качество, а выполняет роль «учителя» в обучении с подкреплением [3,4].

Физиология дофаминовой системы различает два режима работы: тонический (медленные колебания внеклеточного дофамина, порядка минут–часов) и фазовый (быстрые транзиторные всплески, длительностью 100–200 мс). Тоническая активность определяется количеством активно работающих нейронов и скоростью обратного захвата через дофаминовый транспортер. Она создаёт фоновую концентрацию дофамина, которая модулирует чувствительность рецепторов и задаёт «мотивационный тонус» – общую склонность к поиску вознаграждения, двигательную активность и устойчивость к стрессу. Низкий тонический дофамин характерен для апатии и ангедонии. Фазовая активность, напротив, возникает в ответ на дискретные события и кодирует ошибку предсказания, направляя внимание и действие к наиболее перспективным стимулам. Интересно, что эти два режима функционально разделены: тонический дофамин преимущественно действует на D1-рецепторы, расположенные экстрасинаптически, тогда как фазовый дофамин достигает высоких локальных концентраций в синаптической щели и активирует D2-рецепторы [5].

Способность дофамина изменять синаптическую эффективность является ключевым механизмом, связывающим сигнал ошибки предсказания с долговременной адаптацией поведения. В прилежащем ядре и дорсальном стриатуме дофамин, высвобождаемый в фазовом режиме, индуцирует долговременную потенциацию (LTP) или долговременную депрессию (LTD) в зависимости от того, на какие рецепторы он действует и какова предшествующая активность постсинаптического нейрона. Классическая модель предполагает, что активация D1-рецепторов на шипиковых нейронах прямого пути облегчает LTP, усиливая ответ на глутаматные входы из коры и таламуса. Напротив, активация D2-рецепторов на нейронах непрямого пути способствует LTD, ослабляя неадаптивные связи. В префронтальной коре дофамин действует по более сложным правилам, модулируя соотношение сигнал/шум и стабилизируя активность нейронных ансамблей, удерживающих информацию в рабочей памяти. Дисбаланс между D1- и D2-опосредованной пластичностью лежит в основе когнитивных нарушений при шизофрении и возрастных изменений [6,7,9].

Современные модели рассматривают дофаминовую систему не как изолированный детектор награды, а как интегратор ценности действия с учётом необходимого усилия и вероятности успеха. Эксперименты с прогрессивными соотношениями подкрепления (когда животное должно совершать всё большее число действий для получения награды) показали, что дофаминовые нейроны вентральной покрышки кодируют субъективную «полезность» предстоящего действия. Более того, дофамин в прилежащем ядре снижает чувствительность к затратам усилия, смещая выбор в сторону более сложных, но высокоценных вариантов. Это имеет прямое клиническое значение: при болезни Паркинсона, связанной с гибелью дофаминовых нейронов, наблюдается апатия и избегание действий, требующих усилий. Напротив, при зависимости гиперактивация дофаминовой системы приводит к иррациональному выбору наркотика в ущерб естественным наградам, что подробно рассмотрено в работах отечественных исследователей [11]. Таким образом, дофаминовая



система обеспечивает рациональное (в смысле максимизации полезности) поведение в условиях ограниченных ресурсов [8,10].

Таким образом, дофаминовая система мозга представляет собой универсальный физиологический механизм, объединяющий мотивацию, обучение и пластичность. Отказ от упрощённой гедонической концепции в пользу модели ошибки предсказания и тонического мотивационного тонуса позволил создать предсказательные теории целенаправленного поведения. Фазовая активность дофаминовых нейронов служит обучающим сигналом для базальных ганглиев и префронтальной коры, перестраивая синаптические связи в соответствии с ценностью результатов. Тоническая активность поддерживает готовность к действию и усилие. Нарушение баланса между этими режимами лежит в основе широкого круга нервных и психических заболеваний, что подтверждает фундаментальное значение нормальной физиологии дофаминовой системы для клинической практики. Перспективными направлениями остаются изучение дофаминовой модуляции социального поведения, роли астроцитов в клиренсе дофамина и разработка хомогенетических инструментов для селективного управления тонической и фазовой активностью. Понимание нормальной физиологии дофаминовой системы является необходимой основой для создания патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений поведения и когнитивных функций [1,9,10].

Список литературы:

1. Björklund, A. Dopamine neuron systems in the brain: an update / A. Björklund, S. B. Dunnett // Trends in Neurosciences. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 194–202.
2. Beaulieu, J. M. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors / J. M. Beaulieu, R. R. Gainetdinov // Pharmacological Reviews. – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 182–217.
3. Schultz, W. A neural substrate of prediction and reward / W. Schultz, P. Dayan, P. R. Montague // Science. – 1997. – Vol. 275, № 5306. – P. 1593–1599.
4. Schultz, W. Dopamine reward prediction error coding / W. Schultz // Dialogues in Clinical Neuroscience. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 23–32.
5. Grace, A. A. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors / A. A. Grace // Trends in Neurosciences. – 2007. – Vol. 30, № 5. – P. 220–227.
6. Surmeier, D. J. Dopamine and synaptic plasticity in dorsal striatum / D. J. Surmeier, S. L. Ding, M. Day, Z. Wang // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2007. – Vol. 1104, № 1. – P. 61–81.
7. Ott, T. Dopamine and cognitive control in prefrontal cortex / T. Ott, A. Nieder // Trends in Cognitive Sciences. – 2019. – Vol. 23, № 3. – P. 213–234.
8. Salamone, J. D. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine / J. D. Salamone, M. Correa // Neuron. – 2012. – Vol. 76, № 3. – P. 470–485.
9. Анохин, К. В. Нейропластичность и дофаминовая система: молекулярные механизмы обучения / К. В. Анохин // Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. – 2015. – Т. 65, № 2. – С. 131–145.
10. Угрюмов, М. В. Дофаминергическая система мозга: онтогенез, возрастные изменения, нейродегенерация / М. В. Угрюмов. – Москва : Наука, 2019. – 312 с.
11. Сапронов, Н. С. Роль дофамина в механизмах подкрепления и зависимости / Н. С. Сапронов, С. А. Федотова // Психофармакология и биологическая наркология. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 3–12.

