

ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.1134/S0869813918110018

**РОЛЬ ERK1/2 В НИГРОСТРИАРНОЙ СИСТЕМЕ
В РЕГУЛЯЦИИ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА**

© Н. А. Дорофеева, М. В. Глазова, Е. В. Черниговская

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия
E-mail: chern755@mail.ru

При судорожном припадке модуляция возбуждающих эпилептогенных сигналов, поступающих из ствола и других отделов мозга, происходит в нигростриарной системе, где определяется характер моторного ответа. Одной из основных причин повышенной судорожной готовности животных являются нарушения в работе ГАМК-, глутамат- и дофаминергических нейрональных систем, а также нарушение их взаимодействия, в том числе в нигростриарной системе. Регуляция этих взаимодействий может осуществляться на уровне синтеза и экспрессии нейромедиаторов, рецепторного связывания и на уровне их выведения за счет изменения в процессах экзоцитоза. Все эти процессы в той или иной степени могут регулироваться ERK1/2. На сегодняшний день неоспоримой считается важная роль этих киназ в различных заболеваниях, в том числе эпилепсии, а некоторые авторы рассматривают возможность использования ERK1/2 в качестве мишени для фармакологического воздействия. В представленном обзоре рассмотрены некоторые механизмы участия ERK1/2 в работе ГАМК-, глутамат- и дофаминергических нейрональных систем, а также нарушения нейромедиаторных взаимодействий в нигростриарной системе мозга при эпилептиформных состояниях.

Ключевые слова: ERK1/2, черная субстанция, стриатум, эпилепсия, ГАМК, глутамат, дофамин.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 11. С. 1257—1274. 2018

Dorofeeva N. A., Glazova M. V., Chernigovskaya E. V. ROLE OF ERK1/2 KINASES IN THE REGULATION OF EPILEPTIFORM ACTIVITY: THE NIGROSTRIATAL SYSTEM. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia; e-mail: chern755@mail.ru.

During seizure expression, the formation of the motor response occurs in the nigrostriatal system by modulating the excitation signals that come from the motor cortex and the midbrain. Imbalance in GABA-, glutamate- and dopamine ergic systems is the main factor of susceptibility to the seizure expression. Regulation of the interaction between these systems is based on the synthesis and expression of neurotransmitters, receptor binding as well as on the exocytosis machinery. All these processes can be regulated by ERK1/2. ERK1/2 kinases significantly contribute in the pathogenesis of epilepsy, suggesting ERK1/2 as a potential target for therapy. In the presented review, we discussed the mechanisms of disorders in the interactions of neurotrans-

mitters in the nigrostriatal system, which are associated with changes in ERK1/2 activity in epilepsy.

Key words: ERK1/2, Substantia Nigra, striatum, epilepsy, GABA, glutamate, dopamine.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 11. P. 1257—1274. 2018

Эпилептиформные состояния проявляются чрезвычайно разнообразно и могут быть вызваны различными факторами [1]. В настоящее время помимо клинических исследований эпилепсии используются также модельные объекты для изучения потенциальных механизмов возникновения и развития эпилептиформных состояний. В качестве моделей используются животные с генетической предрасположенностью к судорогам [2–4], эксперименты с применением различных хемоконвульсантов [5, 6] и электроконвульсивного воздействия [2], точечным возбуждением отдельных структур мозга [7], модели многократного предъявления эпилептогенного стимула [8].

И в случае заболеваний, сопровождающихся судорожными припадками, и на различных моделях эпилепсии показано, что эпилептиформные состояния сопровождаются нарушением механизмов, которые обеспечивают баланс между возбуждающими и тормозными системами мозга — ГАМК-, глутамат- и дофаминергической [1, 9]. Эти нарушения могут проявляться не только в работе конкретных нейрональных систем, но и в результате ошибок их взаимодействия, в том числе врожденных. В норме существует стабильная система контроля, которая предотвращает возникновение чрезмерной активности нейронов, но есть также механизмы, которые облегчают их активацию. При эпилептиформных состояниях в результате ослабления торможения возбуждающих сигналов или усиления возбуждающих стимулов может произойти судорожный припадок [1, 3, 10]. Генерация и развитие судорожного припадков — многоступенчатый процесс, характеризующийся сложными иерархическими взаимоотношениями между структурами мозга [11, 12]. При этом значительную роль в регуляции двигательной активности, в том числе эпилептиформных припадков, играет комплекс структур базальных ганглиев [3, 13–16]. И особое значение имеют стриатум и черная субстанция, формирующие nigrostriарную систему. Здесь происходит сбор и обработка сигналов от других отделов мозга, например, коры, таламуса, стволовых структур, и дальнейшая модуляция полученного сигнала (рис. 1) [3, 16–20].

Одной из причин возникновения судорожной активности являются изменения в работе ионных каналов на мембране нейронов различной эргичности. Однако эти изменения связаны с многоступенчатой регуляцией внутриклеточными каскадами [1]. Рассматривая структурную организацию про- и противосудорожной активности мозга, необходимо выделить ключевые моменты контроля судорожной активности на молекулярном уровне. Одним из путей регуляции ионных каналов является ERK1/2 (Extracellular signal-regulated kinases 1 and 2) сигнальный каскад [21]. При этом важнейшим компонентом путей, через которые сигналы, получаемые от мембранных рецепторов, преобразуются в изменения функций белков и экспрессии генов, являются также ERK1/2 киназы [22–24]. ERK1/2 могут непосредственно влиять на экспрессию генов за счет фосфорилирования таких транскрипционных факторов, как Ets, Elk1, Мус, CREB, а также опосредованно, за счет связывания других субстратов, таких как семейство киназ p90-RSK, которые могут модифицировать транскрипционные факторы и гистоны [25]. Каскад киназ, регулируемых ERK1/2, контролирует также рост и дифференцировку клеток, а также задействован в процессы воспаления и апоптоза [24, 26, 27]. В составе

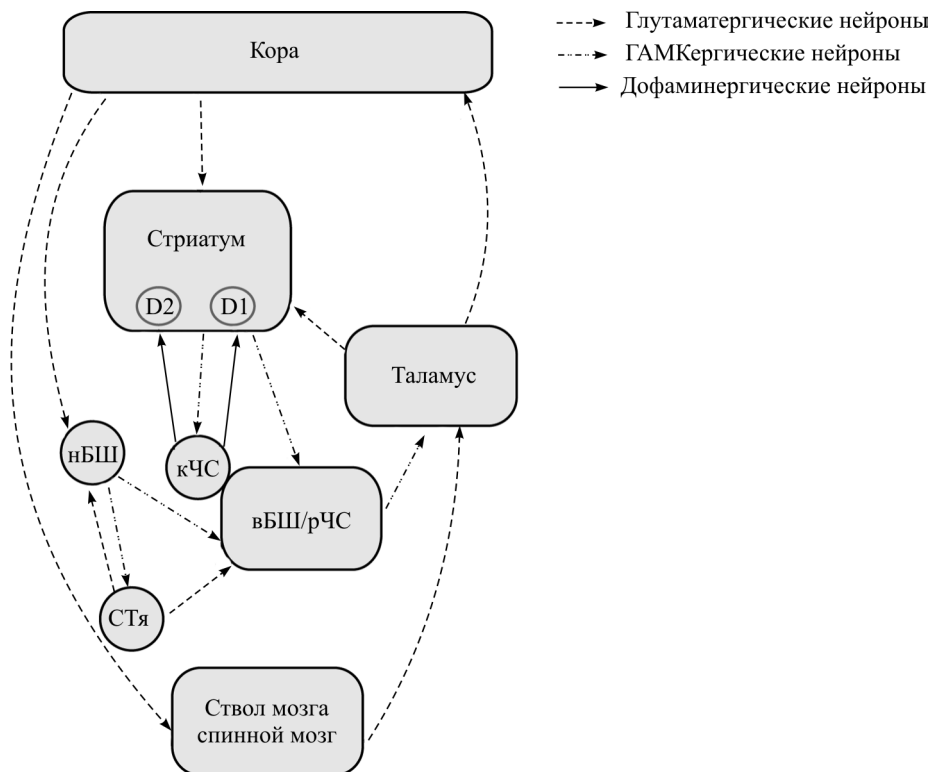


Рис. 1. Схема нейрональных взаимодействий внутри системы базальных ганглиев и взаимодействующих с ними структур мозга, участвующих в регуляции эпилептиформной активности.

кЧС — компактная часть черной субстанции, рЧС — ретикулярная часть черной субстанции, СТя — субталамическое ядро, нБШ — наружный сегмент бледного шара, вБШ — внутренний сегмент бледного шара.

TrkB—ERK1/2—CREB/Elk-1 сигнального пути они могут принимать участие в посттравматической реорганизации и восстановлении ткани, что показано на модели височной эпилепсии [28]. С другой стороны, показано, что ингибирование нейротрофинового рецептора TrkB приводит к торможению запуска ERK1/2-CREB сигнального пути и таким образом оказывает противоэпилептогенное действие, что указывает на вклад ERK1/2 в эпилептогенез [29–31]. Практически во всех экспериментах, где был проведен анализ активности ERK1/2, показано увеличение содержания фосфорилированной формы ERK1/2 в различных отделах мозга при экспериментах на моделях судорожной активности [2, 6, 7, 32–36]. Однако однозначного мнения о причинах и функциях этого явления не существует. При этом на различных моделях эпилепсии показано, что пул нефосфорилированных ERK1/2 является стабильным показателем, несмотря на изменяемые условия экспериментов [21, 29, 31, 34–36]. Закономерности механизмов участия ERK12 в регуляции нейронов различной эргичности характерны, вероятно, и для всех отделов мозга — коры, гиппокампа, стволовых структур, однако в нашем обзоре мы остановимся на nigrostriарной системе, где происходит модуляция сигналов, поступающих из других отделов мозга.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ СТРУКТУРАМИ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

Значительную роль в регуляции двигательной активности, в том числе эпилептиформных припадков, играет комплекс структур базальных ганглиев [14]. Центральным звеном системы базальных ганглиев является стриатум, в котором происходит сбор и анализ информации, приходящей из других отделов мозга: коры, гиппокампа, черной субстанции, таламуса [20, 37, 38]. Большинство клеток стриатума являются длинноаксонными умеренно-шипиловыми ГАМКергическими нейронами (MSNs — medium spiny neurons). В настоящее время принято различать две субпопуляции этих нейронов, различающихся по направлению эфферентных проекций и преобладанию рецепторов дофамина различных типов. Первая субпопуляция нейронов, которая иннервирует ретикулярную часть черной субстанции и характеризуется экспрессией рецептора дофамина первого типа (D1), и дает начало прямому «просудорожному» nigrostriатному пути базальных ганглиев, который за счет торможения ГАМКергических нейронов черной субстанции осуществляет растормаживание глутаматергических нейронов вентролатерального таламуса [39, 40]. В то же время вторая субпопуляция нейронов стриатума экспрессирует в основном рецептор дофамина второго типа (D2) и направляет аксоны к наружному сегменту бледного шара, образуя «противосудорожный» стриопаллидарный путь базальных ганглиев [39, 40]. Снижение плотности D2-рецепторов активирует ГАМКергические нейроны наружного сегмента бледного шара, входящие в состав прямого пути и приводит к торможению моторных отделов таламуса. Баланс этих двух путей обеспечивает нормальную работу моторных центров головного мозга [39, 41].

Таким образом, прямые и не прямые проекции стриатума осуществляют тонкую настройку работы черной субстанции. Не менее важное значение в осуществлении регуляции эпилептиформной активности играет и встречное направление проекций — из черной субстанции в стриатум. Так, активность дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции, иннервирующих стриатум, непосредственно влияет на уровень D1- и D2-рецепторов дофамина в ГАМКергических нейронах стриатума и является, таким образом, одним из ключевых факторов, определяющих характер моторной активности [3, 17, 42]. Также нарушение афферентных и эфферентных взаимодействий стриатума может привести к таким заболеваниям, как болезни Паркинсона и Гентингтона [43, 44], к психическим, типа шизофрении, и эпилептиформным состояниям [14, 16, 45]. Показано, что дефицит дофамина в стриатуме приводит к значительному торможению базальных ганглиев таламокортикальной системы и ствола мозга, что в свою очередь снижает подвижность [16]. Наоборот, высокий уровень дофамина в стриатуме приводит к снижению ингибирующей активности базальных ганглиев и соответственно растормаживанию таламуса и как следствие к облегчению подвижности [16, 46, 47].

ERK1/2 КИНАЗЫ И ИХ РОЛЬ В ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

Одна из самых распространенных и хорошо изученных форм эпилепсии — височная. Показано, что введение пилокарпина или каината вызывает лимбические судороги и в зависимости от дозы может приводить к формированию эпилептического статуса, который может длиться до нескольких часов

[48, 49]. Подобная судорожная активность сопровождается значительным повышением фосфорилирования ERK1/2 в коре и гиппокампе [33, 48]. Аналогичная активация ERK1/2 выявлена в гиппокампе при судорогах, вызванных электрическим током [2] или антагонистом GABAА-рецепторов — бикуккулином (*bicuculline*) [6], а также при стимуляции структур гиппокампа [7]. Существуют различные мнения насчет функционального значения этого явления. Например, в зубчатой извилине показана колокализация ERK1/2 с маркерами клеток радиальной глии. При этом около 30 % меченых клеток были ассоциированы с маркером клеточной пролиферации *Mcm2*. Предполагается, что в данном случае активация ERK1/2 в результате судорожного припадка может быть связана с активацией пролиферации стволовых клеток [30]. Интересно, что активность ERK1/2 в гиппокампе мышей при воздействии пилокарпином заметно падает в латентный период, и наблюдается стремительное усиление фосфорилирования сразу после приступа [29]. Однако J. L. Berkeley и соавт. [5] показали, что инактивация MEK (киназа MAP-киназ) с помощью селективного блокатора SL327 препятствует пилокарпин-зависимой активации ERK1/2, но при этом не останавливает запуск судорожного припадка и существенно увеличивает смертность животных во время припадка. Авторы предполагают, что в случае пилокарпиновой модели эпилепсии ERK1/2 выполняют защитную функцию.

По нашему мнению, ERK1/2 также может участвовать непосредственно в запуске эпилептического припадка. В экспериментах с применением SL327 — селективного блокатора MEK и соответственно активности ERK1/2 киназ, показано, что инактивация ERK1/2 вызывает дозозависимую отмену и/или снижение тяжести аудиогенного судорожного припадка у крыс линии Крушинского—Молодкиной (КМ) [4, 50]. Эти животные характеризуются клонико-тоническим припадком, который возникает у них в ответ на громкий звук высокой частоты [51, 52]. Анализ функционального состояния гиппокампа, коры и нигростриарной системы позволил предположить, что механизм блокирования судорог в результате применения SL-327 происходит в том числе за счет нарушений в процессах экзоцитоза глутамата, а именно снижения активности ERK-зависимого белка *synapsin I* [4]. С другой стороны, снижение уровня фосфорилирования ERK1/2 приводит также к снижению активности дофаминергической системы нигростриарного комплекса, что выражается и в снижении содержания общей тирозингидроксилазы, и в снижении уровня ее фосфорилирования. При этом, судя по всему, в условиях дефицита дофамина происходит инактивация D1-зависимого и активации D2-зависимого путей базальных ганглиев, что вызывает снижение тяжести или полную отмену аудиогенного судорожного припадка у крыс линии КМ [50]. Другими авторами выявлено, что введение SL327 нокаутным по гену *Fmr1* мышам, отличающимся повышенной активностью MEK1/2 и ERK1/2 в коре и гиппокампе, также приводит к снижению аудиогенной судорожной готовности [53].

Таким образом, важная роль ERK1/2 в различных заболеваниях, в том числе в развитии эпилептиформных состояний [4, 21, 27, 54], считается неоспоримой. Однако механизмы участия ERK1/2 в регуляции функциональной активности нейронов различной эргичности нигростриарной системы до сих пор изучены недостаточно.

ERK1/2 КИНАЗЫ В ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ НИГРОСТРИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Нарушение функций глутаматергической системы уже давно рассматривается как вероятная причина возникновения эпилептиформной активности как у человека, так и у животных [55–60]. Особое значение имеют проекции глутаматергических нейронов, приходящие из моторной коры в дорсолатеральный стриатум, где они образуют контакты с ГАМК- и дофаминергическими нейронами [37, 61, 62]. Эта сложная многоступенчатая система взаимодействия обеспечивает баланс тормозных и возбуждающих сигналов поступающих из коры и преобразующихся в стриатуме, что в итоге обеспечивает нормальную двигательную активность. Однако снижение активности тормозной и повышение глутаматергической трансмиссии может проявляться в повышении судорожной готовности.

Методом конфокальной микроскопии показано, что значительное количество фосфо-ERK1/2 в стриатуме выявлено именно в глутаматергических нейронах, при этом содержание VGLUT2 (везикулярный транспортер глутамата) в стриатуме крыс линии КМ повышено [34]. В то же время уровень фосфорилирования ERK1/2 в стриатуме и в черной субстанции крыс линии КМ, предрасположенных к аудиогенным судорожным припадкам, выше, чем у крыс линии Вистар, при одинаковом содержании общего ERK1/2 [34]. Повышенное содержание ERK1/2 у крыс линии КМ показано и в других структурах мозга, например в коре и гиппокампе [32, 36]. Эти данные подтверждают, что изменение активности ERK1/2 коррелирует с формированием судорожной готовности, и их повышенная активность может быть связана в том числе с нарушениями в глутаматергической системе.

Выведение глутамата из терминалей в стриатуме в большой мере регулируется с помощью белка synapsin I [63]. Основным механизмом активации synapsin I является его фосфорилирование ERK1/2 киназами [64]. Фосфорилирование synapsin I в глутаматергических терминалях приводит к более активному отсоединению синаптических пузырьков от актинового цитоскелета и усилению глутаматергической нейротрансмиссии [63–66]. Таким образом, можно заключить, что активация ERK1/2 может повышать судорожную готовность за счет регуляции активности белков экзоцитоза. Многие авторы рассматривают именно synapsin как один из важнейших элементов формирования эпилептиформной активности [67]. С. С. Garcia и соавт. [68] отмечают, что в обследованной ими семье, в которой представители как минимум четырех поколений подвержены эпилепсии или эпилептиформным состояниям, все являются носителями нонсенс-мутации по гену *SYN1*, кодирующему synapsin I, что, вероятно, и служит причиной заболеваний в семье. Кроме того, показано, что отсутствие synapsin I у нокаутных мышей приводит к снижению уровня основных нейромедиаторов — глутамата и ГАМК в стриатуме, а также их везикулярных транспортеров, при этом уровень синтеза этих нейротрансмиттеров не меняется [69–72]. Мыши-нокауты по генам белков synapsin I и synapsin II проявляют предрасположенность к судорожным припадкам, что сопровождается пониженным уровнем синаптических везикул в гиппокампе и их дисфункцией [72, 73]. Но в то же время надо отметить, что отсутствие synapsin I не оказывает существенного влияния на уровень везикулярного транспортера моноаминов-2 и его способность к захвату дофамина [9, 69].

A

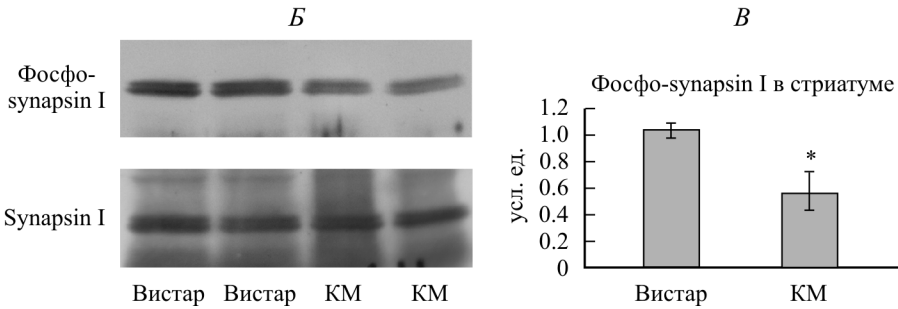
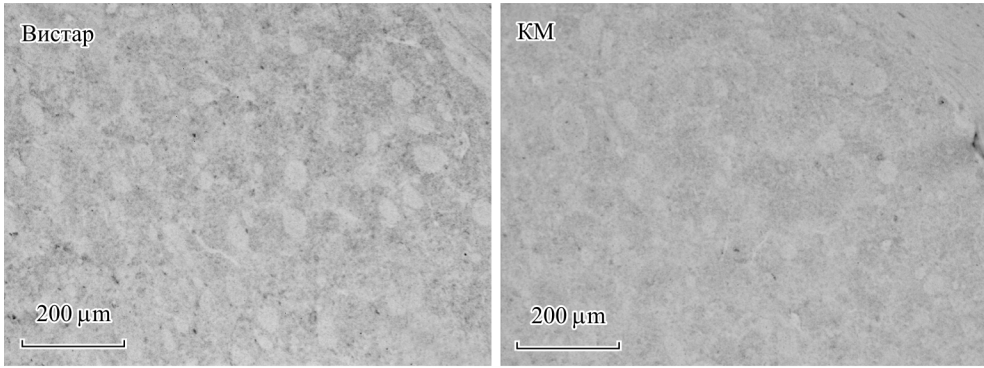


Рис. 2. *A* — иммуногистохимическое выявление фосфо-synapsin I в стриатуме крыс линий Вистар и КМ; *Б, В* — содержание фосфо-synapsin I в стриатуме крыс линий Вистар и КМ, оцененное Вестерн-блот анализом. В качестве контроля использован общий уровень белка synapsin I (нижний ряд). На графиках представлена средняя оптическая плотность, выраженная в условных единицах \pm стандартное отклонение. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

В наших экспериментах, проведенных на крысах линии КМ с повышенной судорожной готовностью, также показано, что фоновый уровень фосфо-synapsin I в стриатуме заметно ниже, чем у крыс линии Вистар (рис. 2), несмотря на повышенную активность ERK1/2 киназ. Мы полагаем, что пониженный уровень фосфорилирования synapsin I приводит к торможению выброса глутамата и как следствие наблюдаемому нами накоплению VGLUT2 в терминалях нейронов. Увеличение продукции глутамата может быть одной из причин повышенной судорожной готовности. При этом торможение выведения глутамата в стриатуме, возможно, является компенсаторным механизмом, обеспечивающим отсутствие эпилептиформной активности у крыс линии КМ в отсутствие специфического раздражителя, и осуществляется механизмом, зависимым не только от активности ERK1/2. Несмотря на то что ERK1/2 фосфорилирует synapsin I по сайтам Ser-62, Ser-67 и Ser-549, в некоторых работах на моделях эпилепсии, вызванной электроконвульсивным воздействием, и на каинатной модели, отмечены разнонаправленные изменения активности ERK1/2 и synapsin I [74, 75]. Авторы полагают, что подобное расхождение вызвано дисбалансом киназ и фосфатаз, дефосфорилирующих synapsin I в результате судорожных припадков [75].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ERK1/2 И NMDA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА В ГАМКЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ НИГРОСТРИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Помимо пресинаптической регуляции глутаматергической нейротрансмиссии ERK1/2 в литературе есть данные о взаимодействии этих киназ с рецепторами глутамата на постсинаптической мембране. В клетках стриатума крыс глутамат опосредованно через все три типа рецепторов (NMDA, каинатные, AMPA) может оказывать активирующее действие на ERK1/2 киназы [76–78]. С другой стороны, известно, что ERK1/2 может запускать цепочку взаимодействий, завершающихся увеличением количества NR2B субъединицы NMDA-рецептора глутамата [21], которая играет важную роль в развитии эпилепсии и рассматривается в качестве мишени противоэпилептической терапии [79–81]. При этом наблюдается повышение уровня только белка NR2B при неизменном уровне экспрессии его мРНК, т. е. изменения происходят уже на посттранскрипционном уровне и при этом не затрагивают другие субъединицы NMDA-рецептора [21]. Корреляция изменения уровней NR2B субъединицы NMDA-рецептора и ERK1/2 была показана при применении фармакологического ингибитора NR2B ифенпродила, который блокирует ERK — индуцированные судороги [21]. Антагонисты NMDA-рецепторов уже давно рассматриваются в качестве антиконвульсантов на самых различных моделях эпилепсии [8, 82, 83]. В то же время стимуляция NMDA-рецепторов приводит к входу натрия и кальция в цитозоль и деполяризации, это может служить причиной судорожной активности, что в случае стимуляции и приводит к гибели нейронов [55, 84].

В гиппокампе и стриатуме показано, что дофамин может оказывать влияние на фосфорилирование NR2B субъединицы NMDA-рецептора через D1-рецептор и, более того, необходим для этого [85, 86]. Повышение уровня D1-зависимой активации NR2B коррелирует с увеличением уровня фосфо-ERK1/2. При этом на мышах с нефункциональной заменой сайта фосфорилирования NR2B показано, что по отдельности ни применение агонистов к D1-рецепторам, ни использование самого дофамина как внутрибрюшинно, так и на срезах мозга не приводит к существенной активации ERK1/2 [85]. Функции NMDA-рецептора глутамата могут регулироваться D1-подобными рецепторами, связанными с G-белками через активацию PKA/PKC или PI-3 зависимых путей, а также напрямую белок-белковым взаимодействием, при котором два C-конца D1-рецептора физически взаимодействуют с субъединицами NMDA-рецептора [87, 88]. Эти данные позволяют рассматривать ERK1/2 в качестве ключевого посредника, координирующего взаимодействие дофаминергической и глутаматергической систем через рецепторы этих нейротрансмиттеров в ГАМКергических нейронах стриатума [86, 89–92].

РОЛЬ ERK1/2 КИНАЗ В РЕГУЛЯЦИИ БИОСИНТЕЗА ДОФАМИНА

Многие виды двигательных нарушений, наблюдаемые при экспериментальном воздействии на стриатум, связывают с изменением в нем медиаторного баланса в результате нарушения работы дофаминергической nigростриарной системы [19, 93]. В настоящее время достоверно показано, что нарушение работы дофаминергической системы в стриатуме и других отделах мозга приводит к формированию и развитию различных заболеваний, в том числе

эпилепсии и эпилептиформных припадков [3, 52, 94–99]. Так, на крысах линии GEPR показано, что применение Ro 4-1284 (benzoquinolizine) или alpha-MPT (L-alpha-methyl-p-tyrosine), которые снижают уровни дофамина и норадреналина в мозге, приводит к заметному усилению аудиогенного судорожного припадка, и более важная роль принадлежит при этом норадреналину [95]. Однако уже многие годы агонисты дофаминовых рецепторов используются в качестве терапевтического средства при лечении эпилепсии, в то время как блокада дофаминовых рецепторов при применении нейролептиков в психиатрической практике приводит к возникновению эпилептиформных приступов как побочных явлений [98].

Ключевым скоростью-лимитирующим ферментом, определяющим уровень биосинтеза дофамина, как и других катехоламинов, является тирозингидроксилаза (ТГ) [100–104]. Фосфорилирование тирозингидроксилазы происходит по трем специфичным сериновым сайтам связывания, а именно Ser-19, -31 и -40. За фосфорилирование каждого из этих трех сайтов отвечают различные протеинкиназы, но при этом показано, что фосфорилирование по серину-31 осуществляется ERK1/2 [100–102, 104]. ERK1/2 могут регулировать не только интенсивность фосфорилирования тирозингидроксилазы, но и влиять на экспрессию гена тирозингидроксилазы через цАМФ-зависимый сигнальный каскад и транскрипционный фактор CREB [100, 103, 105]. Снижение интенсивности фосфорилирования ERK1/2 и CREB при инактивации MEK специфическим ингибитором U0126 приводит к снижению уровня мРНК тирозингидроксилазы [106].

Ранее было показано, что у интактных крыс линии KM, генетически предрасположенных к аудиогенным эпилептиформным припадкам, уровень дофамина и продуктов его катаболизма в стриатуме существенно повышен по сравнению с крысами линии Вистар [99, 107–109]. С. А. Долина и соавт. [99] выявили пониженный уровень ТГ в стриатуме и гипоталамусе крыс KM, что было объяснено гиперпродукцией дофамина в этих структурах. Нами показано, что в черной субстанции крыс KM активность ERK1/2 была повышена именно в дофаминергических нейронах, что показано с помощью двойного флуоресцентного иммуномечения [34]. Таким образом, можно говорить о высокой активности дофаминергических нейронов нигростриарной системы крыс, склонных к эпилептиформным припадкам, которая связана с повышенной активностью ERK1/2 в нейронах этой системы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ERK1/2 И РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА D1 И D2 ТИПОВ В ГАМКЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ НИГРОСТРИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Существенное значение в эпилептогенезе имеет баланс активности ГАМКергических нейронов стриатума с преобладанием экспрессии рецепторов дофамина типа D1 или D2, формирующих так называемые D1- и D2-зависимый пути [13, 15] (рис. 3). Оба эти пути оказывают разнонаправленное влияние на ретикулярную часть черной субстанции, активируя или тормозя действие двигательных центров таламуса и соответственно моторной коры [13, 40, 110–112].

Известно, что активация D1-рецепторов дофамина, в том числе в ГАМКергических нейронах стриатума, сопровождается увеличением фосфорилирования ERK1/2 в D1-позитивных нейронах, направляющих свои проекции к ретикулярной части черной субстанции [86, 89, 113, 114]. Однако в D2-позитивных

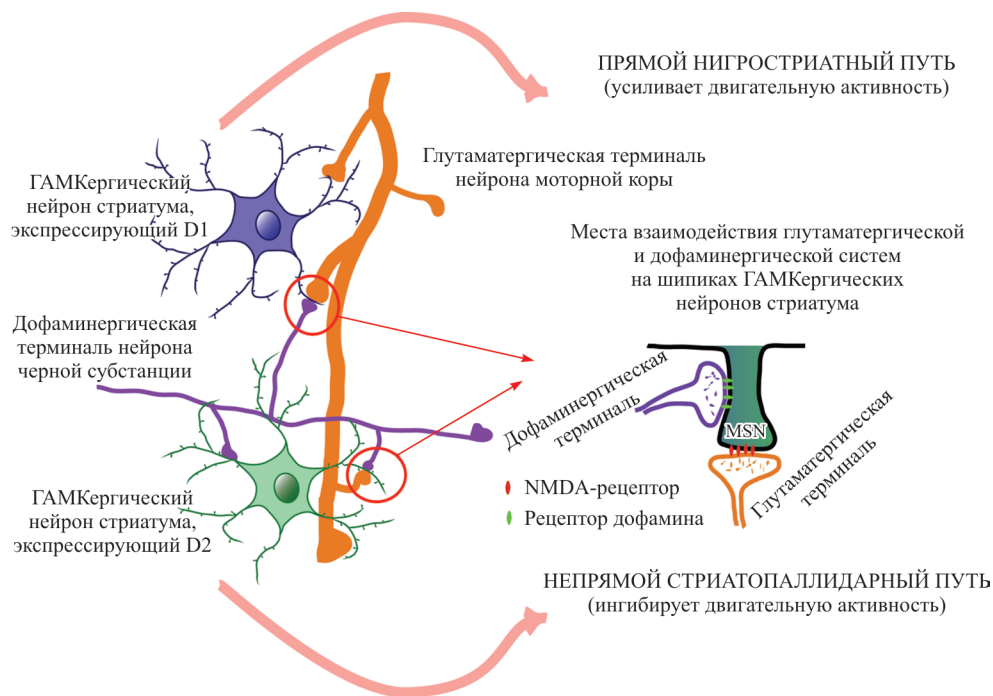


Рис. 3. Схема взаимодействия глутаматергических нейронов моторной коры и дофаминергических нейронов КЧС в регуляции ГАМКергических нейронов стриатума, а также модель nigrostriatalного/стриатопаллидарного и кортикостриатного гетеросинапса (по: [61, 118]).

нейронах, иннервирующих наружный сегмент бледного шара, активацию ERK1/2 вызывают антагонисты D2 рецепторов [113]. Активация D2-рецепторов приводит к уменьшению уровня аденилатциклазы и цАМФ [115]. Таким образом, способность антагонистов D2-рецепторов повышать фосфорилирование ERK1/2, скорее всего, объясняется устранением ингибирования, оказываемого дофаминовыми D2-рецепторами на протеинкиназу A [107, 116]. У крыс линии КМ в стриатуме плотность рецепторов дофамина D2 меньше, чем у крыс Вистар [34, 117]. Можно предположить, что меньшее количество D2-рецепторов дофамина у крыс линии КМ является причиной активации ERK1/2 сигнальных путей в стриатопаллидарных ГАМКергических нейронах, что может служить одним из механизмов предупреждения судорожного припадка [6, 34].

Повышенная плотность рецептора D1 и снижение D2, показанные у крыс линии КМ, подтверждают важную роль взаимодействия ERK1/2 и рецепторов дофамина в нейронах стриатума в формировании повышенной судорожной готовности [34]. Изменения плотности рецепторов дофамина, выявленные у крыс КМ, указывают на высокую активность обоих типов ГАМКергических нейронов стриатума, направляющих свои отростки как по «просудорожному» пути базальных ганглиев, так и «противосудорожному». Этот дисбаланс проявляется и в пониженном содержании фермента синтеза ГАМК GAD67 (рис. 4) в черной субстанции. Это ослабляет тормозное действие ГАМКергических нейронов ретикулярной части черной субстанции на глутаматергические нейроны таламуса. Таким образом, активное состояние D1-зависимого пути, судя по всему, является одной из причин повышенной судорожной го-

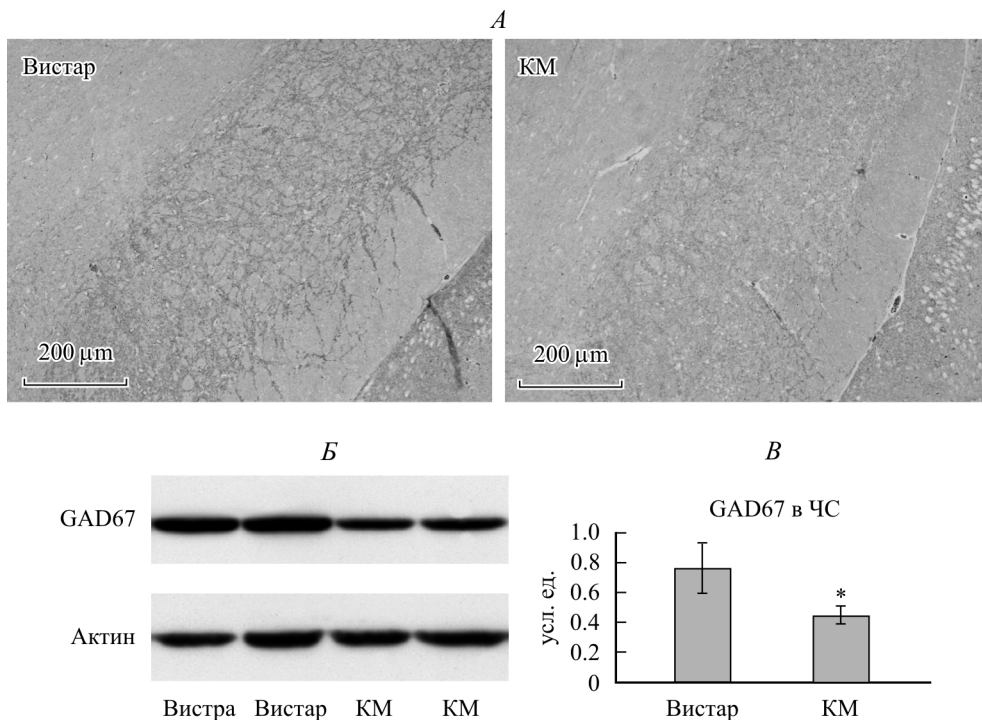


Рис. 4. *A* — иммуногистохимическое выявление GAD67 в черной субстанции крыс линий Вистар и КМ; *Б, В* — содержание GAD67 в ЧС крыс линий Вистар и КМ, оцененное Вестерн-блот анализом. В качестве контроля использован белок актин (нижний ряд). На графиках представлена средняя оптическая плотность, выраженная в условных единицах ± стандартное отклонение. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

товности крыс линии КМ. В то же время активность D2-зависимого пути может служить компенсаторным механизмом, который обеспечивает отсутствие судорожного припадка без предъявления звукового стимула.

Данные анализа литературы в совокупности с полученными нами результатами позволяют рассматривать ERK1/2 в качестве ключевого посредника в осуществлении координации дофаминергического и глутаматергического влияния на ГАМКергические нейроны стриатума [86]. Нарушения в работе каждой отдельно нейромедиаторной системы стриатума и их взаимодействий влекут за собой неизбежные изменения работы всей структуры базальных ганглиев, что в итоге приводит к развитию повышенной судорожной готовности или иному проявлению эпилептиформной активности. Таким образом, показано, что ERK1/2 и связанные с ними внутриклеточные механизмы играют важную роль в процессах эпилептогенеза и могут рассматриваться как актуальный кандидат в мишени для медикаментозного лечения эпилептиформных состояний [4, 50].

Работа выполнена при поддержке государственного задания по теме № АААА-А18-118012290371-3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Scharfman H. E.* The neurobiology of epilepsy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 7 (4): 348—354. 2007.
- [2] *Baraban J. M., Fiore R. S., Sanghera J. S., Paddon H. B., Pelech S. L.* Identification of p42 mitogen-activated protein kinase as a tyrosine kinase substrate activated by maximal electroconvulsive shock in hippocampus. *J. Neurochem.* 60 (1): 330—336. 1993.
- [3] *Deransart C., Riban V., Le B., Marescaux C., Depaulis A.* Dopamine in the striatum modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience.* 100 (2): 335—344. 2000.
- [4] *Glazova M. V., Nikitina L. S., Hudik K. A., Kirillova O. D., Dorofeeva N. A., Korotkov A. A., Chernigovskaya E. V.* Inhibition of ERK1/2 signaling prevents epileptiform behavior in rats prone to audiogenic seizures. *J. Neurochem.* 132 (2): 218—229. 2015.
- [5] *Berkeley J. L., Decker M. J., Levey A. I.* The role of muscarinic acetylcholine receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 in pilocarpine-induced seizures. *J. Neurochem.* 82 (1): 192—201. 2002.
- [6] *Gass P., Kiessling M., Bading H.* Regionally selective stimulation of mitogen activated protein (MAP) kinase tyrosine phosphorylation after generalized seizures in the rat brain. *Neurosci. Lett.* 162 (1—2): 39—42. 1993.
- [7] *Brisman J. L., Rees Cosgrove G., Cole A. J.* Phosphorylation of P42/P44 MAP kinase and DNA fragmentation in the rat perforant pathway stimulation model of limbic epilepsy. *Brain Res.* 933 (1): 50—59. 2002.
- [8] *Gilbert M. E.* The NMDA-receptor antagonist, MK-801, suppresses limbic kindling and kindled seizures. *Brain Res.* 463 (1): 90—99. 1988.
- [9] *Croft B. G., Fortin G. D., Corera A. T., Edwards R. H., Beaudet A., Trudeau L. E., Fon E. A.* Normal biogenesis and cycling of empty synaptic vesicles in dopamine neurons of vesicular monoamine transporter 2 knockout mice. *Mol. Biol. Cell.* 16 (1): 306—315. 2005.
- [10] *Bradford H. F., Peterson D.* Current views of the pathobiochemistry of epilepsy. *Mol. Aspects Med.* 9 (2): 119—172. 1987.
- [11] *Takakusaki K., Saitoh K., Harada H., Kashiwayanagi M.* Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci. Res.* 50 (2): 137—151. 2004.
- [12] *Turner R. S., Desmurget M.* Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20 (6): 704—716. 2010.
- [13] *Albin R. L., Young A. B., Penney J. B.* The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 12 (10): 366—375. 1989.
- [14] *Deransart C., Depaulis A.* The control of seizures by the basal ganglia? A review of experimental data. *Epileptic Disord.* 4 (Suppl. 3): S61—S72. 2002.
- [15] *Gerfen C. R., Wilson C. J.* The basal ganglia. Chapter II Handbook of chemical neuroanatomy. Elsevier. 12: 371—468. 1996.
- [16] *Groenewegen H. J.* The basal ganglia and motor control. *Neural. Plast.* 10 (1—2): 107—120. 2003.
- [17] *Prensa L., Cossette M., Parent A.* Dopaminergic innervation of human basal ganglia. *J. Chem. Neuroanat.* 20 (3—4): 207—13. 2000.
- [18] *Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А.* Хвостатое ядро и регуляция моторики. *Успехи физиол. наук.* 7 (3): 123—144. 1976. [*Arushanian E. B., Belozercev Y. A.* Caudate nucleus and regulation of motor function. *Usp. Fiziol. Nauk.* 7 (3): 123—144. 1976. (In Russ.)].
- [19] *Базян А. С., Григорьян Г. А., Иоффе М. Е.* Регуляция моторного поведения. *Успехи физиол. наук.* 42 (3): 65—80. 2011. [*Bazyan A. S., Grigoryan G. A., Ioffe M. E.* Regulation of motor behaviour. *Usp. Fiziol. Nauk.* 42 (3): 65—80. 2011. (In Russ.)].
- [20] *Толкунов Б. Ф.* Стриатум и сенсорная специализация нейронной сети. *Л. Наука.* 1978. [*Tolkunov B. F.* Striatum i sensor'naya specializaciya nejronnoj seti. Striatum and sensory specialization of the neural network. *L. Nauka.* 1978. (In Russ.)].
- [21] *Nateri A. S., Raivich G., Gebhardt C., Da Costa C., Naumann H., Vreugdenhil M., Makwana M., Brandner S., Adams R. H., Jefferys J. G., Kann O., Behrens A.* ERK activation causes epilepsy by stimulating NMDA receptor activity. *EMBO J.* 26 (23): 4891—4901. 2007.
- [22] *Chen Z., Gibson T. B., Robinson F., Silvestro L., Pearson G., Xu B., Wright A., Vanderbilt C., Cobb M. H.* MAP kinases. *Chem. Rev.* 101 (8): 2449—2476. 2001.

- [23] *Dunn K. L., Espino P. S., Drobic B., He S., Davie J. R.* The Ras-MAPK signal transduction pathway, cancer and chromatin remodeling. *Biochem. Cell Biol.* 83 (1): 1—14. 2005.
- [24] *Pearson G., Robinson F., Beers Gibson T., Xu B. E., Karandikar M., Berman K., Cobb M. H.* Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endoc. Rev.* 22 (2): 153—183. 2001.
- [25] *Davie J. R., Spencer V. A.* Signal transduction pathways and the modification of chromatin structure. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 65: 299—340. 2001.
- [26] *Cowan K. J., Storey K. B.* Mitogen-activated protein kinases: new signaling pathways functioning in cellular responses to environmental stress. *J. Exp. Biol.* 206 (Pt 7): 1107—1115. 2003.
- [27] *Klemke R. L., Cai S., Giannini A. L., Gallagher P. J., de Lanerolle P., Cheresh D. A.* Regulation of cell motility by mitogen-activated protein kinase. *J. Cell Biol.* 137 (2): 481—492. 1997.
- [28] *Hu B., Liu C., Bramlett H., Sick T. J., Alonso O. F., Chen S., Dietrich W. D.* Changes in *trkB-ERK1/2-CREB/Elk-1* pathways in hippocampal mossy fiber organization after traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 24 (8): 934—943. 2004.
- [29] *Houser C. R., Huang C. S., Peng Z.* Dynamic seizure-related changes in extracellular signal-regulated kinase activation in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 156 (1): 222—237. 2008.
- [30] *Li Y., Peng Z., Xiao B., Houser C. R.* Activation of ERK by spontaneous seizures in neural progenitors of the dentate gyrus in a mouse model of epilepsy. *Exp. Neurol.* 224 (1): 133—145. 2010.
- [31] *Xiang L., Ren Y., Li X., Zhao W., Song Y.* MicroRNA-204 suppresses epileptiform discharges through regulating *TrkB-ERK1/2-CREB* signaling in cultured hippocampal neurons. *Brain Res.* 1639: 99—107. 2016.
- [32] *Chernigovskaya E. V., Korotkov A. A., Nikitina L. S., Dorofeeva N. A., Glazova M. V.* The expression and distribution of seizure-related and synaptic proteins in the insular cortex of rats genetically prone to audiogenic seizures. *Neurol. Res.* 37 (12): 1108—1117. 2015.
- [33] *Garrido Y. C., Sanabria E. R., Funke M. G., Cavalheiro E. A., Naffah-Mazzacoratti M. G.* Mitogen-activated protein kinase is increased in the limbic structures of the rat brain during the early stages of status epilepticus. *Brain Res. Bull.* 47 (3): 223—229. 1998.
- [34] *Дорофеева Н. А., Глазова М. В., Худик К. А., Никитина Л. С., Кириллова О. Д., Черниговская Е. В.* Сравнительный анализ нигро-стриатной системы крыс Вистар и крыс с повышенной судорожной готовностью. *Журн. эволюц. биохимии и физиологии.* 51 (3): 204—213. 2015. [*Dorofeeva N. A., Glazova M. V., Khudik K. A., Nikitina L. S., Kirillova O. D., Chernigovskaya E. V.* Comparative analysis of the nigrostriatal system in Wistar rats and rats prone to seizures. *J. Evol. Biochim. Physiol.* 51 (3): 204—213. 2015. (In Russ.)].
- [35] *Дорофеева Н. А., Никитина Л. С., Зосен Д. В., Глазова М. В., Черниговская Е. В.* Функциональное состояние нигростриатной системы крыс линии Крушинского-Молодкиной в ходе аудиогенных судорог. *Вавиловский журн. генетики и селекции.* 20 (2): 204—211. 2016. [*Dorofeeva N. A., Nikitina L. S., Zosen D. V., Glazova M. V., Chernigovskaya E. V.* Functional state of the nigrostriatal system of Krushinsky — Molodkina rats during audiogenic seizure expression. *Vavilov J. Genet. Breed.* 20 (2): 204—211. 2016. (In Russ.)].
- [36] *Коротков А. А., Глазова М. В., Никитина Л. С., Дорофеева Н. А., Кириллова О. Д., Черниговская Е. В.* Роль ERK1/2 киназ в молекулярных механизмах регуляции глутамат- и ГАМКергических нейронов в ходе развития судорожных припадков у крыс линии Крушинского-Молодкиной. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 101 (10): 1135—1149. 2015. [*Korotkov A. A., Glazova M. V., Nikitina L. S., Dorofeeva N. A., Kirillova O. D., Chernigovskaya E. V.* Molecular mechanisms of ERK1/2 kinases regulation in the glutamate- and gaba-ergic neurons during seizure expression in Krushinsky—Molodkina rats. *Ros. J. Physiol.* 101 (10): 1135—1149. 2015. (In Russ.)].
- [37] *Graybiel A. M.* Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 13 (7): 244—254. 1990.
- [38] *Gurney K., Prescott T. J., Wickens J. R., Redgrave P.* Computational models of the basal ganglia: from robots to membranes. *Trends Neurosci.* 27 (8): 453—459. 2004.
- [39] *Gerfen C. R., Engber T. M., Mahan L. C., Susel Z., Chase T. N., Monsma F. J., Jr., Sibley D. R.* D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science.* 250 (4986): 1429—1432. 1990.

- [40] *Le Moine C., Bloch B.* D1 and D2 dopamine receptor gene expression in the rat striatum: sensitive cRNA probes demonstrate prominent segregation of D1 and D2 mRNAs in distinct neuronal populations of the dorsal and ventral striatum. *J. Comp. Neurol.* 355 (3): 418—426. 1995.
- [41] *Penney J. B., jr., Young A. B.* Speculations on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu. Rev. Neurosci.* 6: 73—94. 1983.
- [42] *Surmeier D. J., Ding J., Day M., Wang Z., Shen W.* D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci.* 30 (5): 228—235. 2007.
- [43] *Novak M. J., Seunarine K. K., Gibbard C. R., McColgan P., Draganski B., Friston K., Clark C. A., Tabrizi S. J.* Basal ganglia-cortical structural connectivity in Huntington's disease. *Hum. Brain Mapp.* 36 (5): 1728—1740. 2015.
- [44] *Obeso J. A., Rodriguez-Oroz M. C., Rodriguez M., Lanciego J. L., Artieda J., Gonzalez N., Olanow C. W.* Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 23 (10, suppl.): S8—S19. 2000.
- [45] *Das P., Kemp A. H., Flynn G., Harris A. W., Liddell B. J., Whitford T. J., Peduto A., Gordon E., Williams L. M.* Functional disconnections in the direct and indirect amygdala pathways for fear processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 90 (1—3): 284—294. 2007.
- [46] *Ungerstedt U.* Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 367: 1—48. 1971.
- [47] *Ungerstedt U., Butcher L. L., Butcher S. G., Anden N. E., Fuxe K.* Direct chemical stimulation of dopaminergic mechanisms in the neostriatum of the rat. *Brain Res.* 14 (2): 461—471. 1969.
- [48] *Kim Y. S., Hong K. S., Seong Y. S., Park J. B., Kuroda S., Kishi K., Kaibuchi K., Takai Y.* Phosphorylation and activation of mitogen-activated protein kinase by kainic acid-induced seizure in rat hippocampus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 202 (2): 1163—1168. 1994.
- [49] *Turski W. A., Cavalheiro E. A., Schwarz M., Czuczwar S. J., Kleinrok Z., Turski L.* Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav. Brain Res.* 9 (3): 315—335. 1983.
- [50] *Dorofeeva N. A., Grigorieva Y. S., Nikitina L. S., Lavrova E. A., Nasluzova E. V., Glazova M. V., Chernigovskaya E. V.* Effects of ERK1/2 kinases inactivation on the nigrostriatal system of Krushinsky—Molodkina rats genetically prone to audiogenic seizures. *Neurol. Res.* 39 (10): 918—925. 2017.
- [51] *Крушинский Л. В.* Формирование поведения животных в норме и патологии. М. Изд-во Моск. ун-та. 1960. [*Krushinskij L. V.* Formirovanie povedeniya zhivotnyh v norme i patologii. Animal behavior development in norm and pathology. M. Izd-vo Mosk. un-ta. 1960. (In Russ.)]
- [52] *Семиохина А. Ф., Федотова И. Б., Поletaева И. И.* Крысы линии Крушинского—Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. *Журн. высш. нерв. деятельности им. И. П. Павлова.* 56 (3): 298—316. 2006. [*Semiokhina A. F., Fedotova I. B., Poletaeva I. I.* Rats of Krushinsky-Molodkina Strain: Studies of Audiogenic Epilepsy, Vascular Pathology and Behavior. I. P. Pavlov J. Higher Nervous. Activity. 56 (3): 298—316. 2006. (In Russ.)].
- [53] *Wang X., Snape M., Klann E., Stone J. G., Singh A., Petersen R. B., Castellani R. J., Casadesus G., Smith M. A., Zhu X.* Activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway contributes to the behavioral deficit of fragile x-syndrome. *J. Neurochem.* 121 (4): 672—679. 2012.
- [54] *Thomas G. M., Haganir R. L.* MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* 5 (3): 173—183. 2004.
- [55] *Chapman A. G.* Glutamate and epilepsy. *J. Nutr.* 130 (4S, suppl.): 1043S—1045S. 2000.
- [56] *Danbolt N. C.* Glutamate uptake. *Prog. Neurobiol.* 65 (1): 1—105. 2001.
- [57] *Harrington E. P., Moddel G., Najm I. M., Baraban S. C.* Altered glutamate receptor — transporter expression and spontaneous seizures in rats exposed to methylazoxymethanol in utero. *Epilepsia.* 48 (1): 158—168. 2007.
- [58] *Hayashi T.* A physiological study of epileptic seizures following cortical stimulation in animals and its application to human clinics. *Jpn. J. Physiol.* 3 (1): 46—64. 1952.

- [59] Kang T. C., Kim D. S., Kwak S. E., Kim J. E., Kim D. W., Kang J. H., Won M. H., Kwon O. S., Choi S. Y. Valproic acid reduces enhanced vesicular glutamate transporter immunoreactivities in the dentate gyrus of the seizure prone gerbil. *Neuropharmacology*. 49 (6): 912—921. 2005.
- [60] Schallier A., Massie A., Loyens E., Moechars D., Drinkenburg W., Michotte Y., Smolders I. vGLUT2 heterozygous mice show more susceptibility to clonic seizures induced by pentylenetetrazol. *Neurochem. Int.* 55 (1—3): 41—44. 2009.
- [61] Robison A. J., Nestler E. J. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat. Rev. Neurosci.* 12 (11): 623—637. 2011.
- [62] Rowley N. M., Madsen K. K., Schousboe A., Steve White H. Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochem. Int.* 61 (4): 546—558. 2012.
- [63] Hilfiker S., Pieribone V. A., Czernik A. J., Kao H.-T., Augustine G. J., Greengard P. Synapsins as regulators of neurotransmitter release. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 354 (1381): 269—279. 1999.
- [64] Vara H., Onofri F., Benfenati F., Sassoe-Pognetto M., Giustetto M. ERK activation in axonal varicosities modulates presynaptic plasticity in the CA3 region of the hippocampus through synapsin I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 106 (24): 9872—9877. 2009.
- [65] Longuet C., Broca C., Costes S., Hani E. H., Bataille D., Dalle S. Extracellularly regulated kinases 1/2 (p44/42 mitogen-activated protein kinases) phosphorylate synapsin I and regulate insulin secretion in the MIN6 beta-cell line and islets of Langerhans. *Endocrinology*. 146 (2): 643—654. 2005.
- [66] Schiebler W., Jahn R., Doucet J. P., Rothlein J., Greengard P. Characterization of synapsin I binding to small synaptic vesicles. *J. Biol. Chem.* 261 (18): 8383—8390. 1986.
- [67] Fassio A., Raimondi A., Lignani G., Benfenati F., Baldelli P. Synapsins: from synapse to network hyperexcitability and epilepsy. *Semin. Cell Dev. Biol.* 22 (4): 408—415. 2011.
- [68] Garcia C. C., Blair H. J., Seager M., Coulthard A., Tennant S., Buddles M., Curtis A., Goodship J. A. Identification of a mutation in synapsin I, a synaptic vesicle protein, in a family with epilepsy. *J. Med. Genet.* 41 (3): 183—186. 2004.
- [69] Bogen I. L., Boulland J. L., Mariussen E., Wright M. S., Fonnum F., Kao H. T., Walaas S. I. Absence of synapsin I and II is accompanied by decreases in vesicular transport of specific neurotransmitters. *J. Neurochem.* 96 (5): 1458—1466. 2006.
- [70] Bogen I. L., Haug K. H., Roberg B., Fonnum F., Walaas S. I. The importance of synapsin I and II for neurotransmitter levels and vesicular storage in cholinergic, glutamatergic and GABAergic nerve terminals. *Neurochemistry internat.* 55 (1—3): 13—21. 2009.
- [71] Bogen I. L., Jensen V., Hvalby Ø., Walaas S. I. Glutamatergic neurotransmission in the synapsin I and II double knock-out mouse. *Seminars in cell & developmental biology*. Elsevier. 22: 400—407. 2011.
- [72] Li L., Chin L. S., Shupliakov O., Brodin L., Sihra T. S., Hvalby O., Jensen V., Zheng D., McNamara J. O., Greengard P. Impairment of synaptic vesicle clustering and of synaptic transmission, and increased seizure propensity, in synapsin I-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92 (20): 9235—9239. 1995.
- [73] Rosahl T. W., Spillane D., Missler M., Herz J., Selig D. K., Wolff J. R., Hammer R. E., Malenka R. C., Sudhof T. C. Essential functions of synapsins I and II in synaptic vesicle regulation. *Nature*. 375 (6531): 488—493. 1995.
- [74] Yamagata Y., Jovanovic J. N., Czernik A. J., Greengard P., Obata K. Bidirectional changes in synapsin I phosphorylation at MAP kinase-dependent sites by acute neuronal excitation in vivo. *J. Neurochem.* 80 (5): 835—842. 2002.
- [75] Yamagata Y., Nairn A. C. Contrasting features of ERK1/2 activity and synapsin I phosphorylation at the ERK1/2-dependent site in the rat brain in status epilepticus induced by kainic acid in vivo. *Brain Res.* 1625: 314—323. 2015.
- [76] Fuller G., Veitch K., Ho L. K., Cruise L., Morris B. J. Activation of p44/p42 MAP kinase in striatal neurons via kainate receptors and PI3 kinase. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 89 (1—2): 126—132. 2001.
- [77] Mao L., Tang Q., Samdani S., Liu Z., Wang J. Q. Regulation of MAPK/ERK phosphorylation via ionotropic glutamate receptors in cultured rat striatal neurons. *Eur. J. Neurosci.* 19 (5): 1207—1216. 2004.

- [78] *Szczurowska E., Mares P.* NMDA and AMPA receptors: development and status epilepticus. *Physiol. Res.* 62 Suppl 1: S21—S38. 2013.
- [79] *Cull-Candy S., Brickley S., Farrant M.* NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11 (3): 327—335. 2001.
- [80] *Karimzadeh F., Soleimani M., Mehdizadeh M., Jafarian M., Mohamadpour M., Kazeri H., Joghataei M. T., Gorji A.* Diminution of the NMDA receptor NR2B subunit in cortical and subcortical areas of WAG/Rij rats. *Synapse.* 67 (12): 839—846. 2013.
- [81] *Palmer G. C.* Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Curr. Drug Targets.* 2 (3): 241—271. 2001.
- [82] *De Sarro G., De Sarro A.* Anticonvulsant activity of competitive antagonists of NMDA receptor in genetically epilepsy-prone rats. *Eur J Pharmacol.* 215 (2—3): 221—229. 1992.
- [83] *Rogawski M. A.* The NMDA receptor, NMDA antagonists and epilepsy therapy. A status report. *Drugs.* 44 (3): 279—292. 1992.
- [84] *Rothman S. M., Olney J. W.* Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci.* 10 (7): 299—302. 1987.
- [85] *David O., Barrera I., Chinnakkaruppan A., Kaphzan H., Nakazawa T., Yamamoto T., Rosenblum K.* Dopamine-induced tyrosine phosphorylation of NR2B (Tyr1472) is essential for ERK1/2 activation and processing of novel taste information. *Front. Mol. Neurosci.* 7: 66. 2014.
- [86] *Valjent E., Pascoli V., Svenningsson P., Paul S., Enslin H., Corvol J. C., Stipanovich A., Caboche J., Lombroso P. J., Nairn A. C., Greengard P., Herve D., Girault J. A.* Regulation of a protein phosphatase cascade allows convergent dopamine and glutamate signals to activate ERK in the striatum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 102 (2): 491—496. 2005.
- [87] *Greengard P.* The neurobiology of slow synaptic transmission. *Science.* 294 (5544): 1024—1030. 2001.
- [88] *Lee F. J., Xue S., Pei L., Vukusic B., Chery N., Wang Y., Wang Y. T., Niznik H. B., Yu X. M., Liu F.* Dual regulation of NMDA receptor functions by direct protein-protein interactions with the dopamine D1 receptor. *Cell.* 111 (2): 219—230. 2002.
- [89] *Chen J., Rusnak M., Luedtke R. R., Sidhu A.* D1 dopamine receptor mediates dopamine-induced cytotoxicity via the ERK signal cascade. *J. Biol. Chem.* 279 (38): 39 317—39 330. 2004.
- [90] *Gerfen C. R., Miyachi S., Paletzki R., Brown P.* D1 dopamine receptor supersensitivity in the dopamine-depleted striatum results from a switch in the regulation of ERK1/2/MAP kinase. *J. Neurosci.* 22 (12): 5042—5054. 2002.
- [91] *Shiflett M. W., Balleine B. W.* Contributions of ERK signaling in the striatum to instrumental learning and performance. *Behav. Brain Res.* 218 (1): 240—247. 2011.
- [92] *Valjent E., Corvol J. C., Pages C., Besson M. J., Maldonado R., Caboche J.* Involvement of the extracellular signal-regulated kinase cascade for cocaine-rewarding properties. *J. Neurosci.* 20 (23): 8701—8709. 2000.
- [93] *Cools A. R.* Chemical and electrical stimulation of the caudate nucleus in freely moving cats: the role of dopamine. *Brain Res.* 58 (2): 437—451. 1973.
- [94] *Jakel R. J., Maragos W. F.* Neuronal cell death in Huntington's disease: a potential role for dopamine. *Trends Neurosci.* 23 (6): 239—245. 2000.
- [95] *Jobe P. C., Picchioni A. L., Chin L.* Role of brain norepinephrine in audiogenic seizure in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 184 (1): 1—10. 1973.
- [96] *Martorana A., Koch G.* Is dopamine involved in Alzheimer's disease?. *Front. Aging Neurosci.* 6: 252. 2014.
- [97] *Scherman D., Desnos C., Darchen F., Pollak P., Javoy-Agid F., Agid Y.* Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Ann. Neurol.* 26 (4): 551—557. 1989.
- [98] *Starr M. S.* The role of dopamine in epilepsy. *Synapse.* 22 (2): 159—194. 1996.
- [99] *Долина С. А., Козан Б. М., Тананова Г. В.* Содержание катехоламинов в стриатуме, гипоталамусе и надпочечниках крыс, предрасположенных к судорожным припадкам. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 93 (2): 12—14. 1982. [*Dolina S. A., Kogan B. M., Tananova G. V.* Catecholamine levels in the striatum, hypothalamus, and adrenals of rats with genetic predisposition to epileptic seizures. *Bull. Exp. Biol. Med.* 93 (2): 12—14. 1982. (In Russ.)].
- [100] *Bjorklund A., Dunnett S. B.* Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 30 (5): 194—202. 2007.

[101] *Haycock J. W., Ahn N. G., Cobb M. H., Krebs E. G.* ERK1 and ERK2, two microtubule-associated protein 2 kinases, mediate the phosphorylation of tyrosine hydroxylase at serine-31 in situ. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89 (6): 2365—2369. 1992.

[102] *Haycock J. W., Haycock D. A.* Tyrosine hydroxylase in rat brain dopaminergic nerve terminals. Multiple-site phosphorylation in vivo and in synaptosomes. *J. Biol. Chem.* 266 (9): 5650—5657. 1991.

[103] *Kumer S. C., Vrana K. E.* Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J. Neurochem.* 67 (2): 443—462. 1996.

[104] *Zigmond R. E., Schwarzschild M. A., Rittenhouse A. R.* Acute regulation of tyrosine hydroxylase by nerve activity and by neurotransmitters via phosphorylation. *Annu. Rev. Neurosci.* 12: 415—461. 1989.

[105] *DeCastro M., Nankova B. B., Shah P., Patel P., Mally P. V., Mishra R., La Gamma E. F.* Short chain fatty acids regulate tyrosine hydroxylase gene expression through a cAMP-dependent signaling pathway. *Brain Res. Mol. Brain. Res.* 142 (1): 28—38. 2005.

[106] *Shah P., Nankova B. B., Parab S., La Gamma E. F.* Short chain fatty acids induce TH gene expression via ERK-dependent phosphorylation of CREB protein. *Brain Res.* 1107 (1): 13—23. 2006.

[107] *Svenningsson P., Lindskog M., Ledent C., Parmentier M., Greengard P., Fredholm B. B., Fisone G.* Regulation of the phosphorylation of the dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa in vivo by dopamine D1, dopamine D2, and adenosine A2A receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97 (4): 1856—1860. 2000.

[108] *Косачева Е. С., Кудрин В. С., Федотова И. Б., Семюхина А. Ф., Раевский К. С.* Действие карбамазепина на содержание моноаминов и их метаболитов в мозговых структурах крыс с аудиогенной эпилепсией. *Эксперим. клин. фармакология.* 61 (3): 25—27. 1998. [*Kosacheva E. S., Kudrin V. S., Fedotova I. B., Semiokhina A. F., Raevskij K. S.* The effect of carbamazepine on the content of monoamines and their metabolites in the brain structures of rats with audiogenic epilepsy. *Exp. Clin. Pharmacol.* 61 (3): 25—27. 1998. (In Russ.)].

[109] *Сорокин А. Я., Кудрин В. С., Клодт П. М., Туомисто Л., Поletaева И. И., Раевский К. С.* Межлинейные различия в эффектах амфетамина и раклоприда на активность дофаминергической системы в дорзальном стриатуме крыс линии КМ и Вистар (микродиализное исследование). *Генетика.* 40 (6): 846—849. 2004. [*Sorokin A. Ya., Poletaeva I. I., Kudrin V. S., Klodt P. M., Rayevsky K. S., Tuomisto L.* The interstrain differences in the effects of D-amphetamine and raclopride on dorsal striatum dopaminergic system in KM and Wistar rats (microdialysis study). *Genetica.* 40 (6): 846—849. 2004. (In Russ.)].

[110] *Di Chiara G., Porceddu M. L., Morelli M., Mulas M. L., Gessa G. L.* Evidence for a GABAergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to the superior colliculus of the rat. *Brain Res.* 176 (2): 273—284. 1979.

[111] *Lindgren H. S., Ohlin K. E., Cenci M. A.* Differential involvement of D1 and D2 dopamine receptors in L-DOPA-induced angiogenic activity in a rat model of Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology.* 34 (12): 2477—2488. 2009.

[112] *Mengual E., de las Heras S., Erro E., Lanciego J. L., Gimenez-Amaya J. M.* Thalamic interaction between the input and the output systems of the basal ganglia. *J. Chem. Neuroanat.* 16 (3): 187—200. 1999.

[113] *Bertran-Gonzalez J., Bosch C., Maroteaux M., Matamalas M., Herve D., Valjent E., Girault J. A.* Opposing patterns of signaling activation in dopamine D1 and D2 receptor-expressing striatal neurons in response to cocaine and haloperidol. *J. Neurosci.* 28 (22): 5671—5685. 2008.

[114] *Guerrero C., Pesce L., Lecuona E., Ridge K. M., Sznajder J. I.* Dopamine activates ERKs in alveolar epithelial cells via Ras-PKC-dependent and Grb2/Sos-independent mechanisms. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 282 (5): L1099—L1107. 2002.

[115] *Stoof J. C., Keabian J. W.* Opposing roles for D-1 and D-2 dopamine receptors in efflux of cyclic AMP from rat neostriatum. *Nature.* 294 (5839): 366—368. 1981.

[116] *Konradi C., Heckers S.* Haloperidol-induced Fos expression in striatum is dependent upon transcription factor cyclic AMP response element binding protein. *Neuroscience.* 65 (4): 1051—1061. 1995.

[117] *Фирстова Ю. Ю., Абаимов Д. А., Сурина Н. М., Поletaева И. И., Федотова И. Б., Ковалев Г. И.* Связывание специфических лигандов D2- и NMDA-рецепторами клеток стриатума крыс двух линий, контрастных по предрасположенности к аудиогенной

эпилепсии. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 154 (8): 158—160. 2012. [*Firstova Ju. Ju., Abraimov D. A., Surina N. M., Poletaeva I. I., Fedotova I. B., Kovalev G. I.* The specific ligands binding to dopamine D2 and NMDA glutamate receptors in the rat striatum of two lines which are contrasting in the respect of audiogenic epilepsy. Bull. Exp. Biol. Med. 154 (8): 158—160. 2012. (In Russ.)].

[118] *Kitada T., Pisani A., Porter D. R., Yamaguchi H., Tschertter A., Martella G., Bonsi P., Zhang C., Pothos E. N., Shen J.* Impaired dopamine release and synaptic plasticity in the striatum of PINK1-deficient mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 104 (27): 11 441—11 446. 2007.

Поступила 27.07.2018
После доработки 07.11.2018
Принята к публикации 19.11.2018