

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ПОТЕНЦИАЛАКТИВИРУЕМЫХ Na^+ , K^+ И ГАМК-АКТИВИРУЕМЫХ ТОКОВ В НЕЙРОНАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОЗВОНОЧНЫХ

© А. А. Букинич, П. Д. Шабанов

УДК 612.014.3

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

дофамин; D1-, D2-рецепторы; модуляция; центральная нервная система.

Резюме

В статье представлен обзор современного состояния дофаминергической модуляции потенциалактивируемых Na^+ , K^+ и ГАМК-активируемых токов в нейронах центральной нервной системы позвоночных животных. На основе оригинальных работ и анализа публикаций, касающихся модулирующих функций дофамина на потенциалактивируемые Na^+ , K^+ и ГАМК-активируемые токи в нейронах центральной нервной системы позвоночных, показано, что дофамин вызывает индивидуальное и разнонаправленное действие в разных нейронах центральной нервной системы, и что направленность действия дофамина может определяться преобладанием определенного класса/типа дофаминовых рецепторов на мембране конкретного нейрона.

1. ПРОБЛЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ ПОТЕНЦИАЛАКТИВИРУЕМЫХ Na^+ , K^+ И ГАМК-АКТИВИРУЕМЫХ ТОКОВ В НЕЙРОНАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОЗВОНОЧНЫХ

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что дофамин является важнейшим нейромодулятором в центральной нервной системе (ЦНС) позвоночных животных [24, 73, 96]. С его участием связывают в нигростриатной ДА системе контроль двигательной активности [39, 61], в мезокортиколимбической ДА системе — контроль эмоций [74, 76, 90, 107], в коре головного мозга — контроль мышления [74, 76] у млекопитающих и у человека. Исследование дофамина в центральной нервной системе получило дополнительный импульс в связи с появлением в начале 1970–80-х годов экспериментальных и клинических данных об участии дофамина в генезе шизофрении [98], болезни Паркинсона, синдрома Туретта, хореи Гентингтона [69]. Основной посылкой для этих исследований стало нарушение обмена дофамина, как важное патогенетическое звено указанных расстройств

[12, 16, 80]. Это вытекало в основном из результатов изучения побочных эффектов нейролептиков, в частности исследования лекарственного паркинсонизма [34, 59], в то время рассматриваемого как обязательный признак в действии типичных нейролептиков [27, 42, 86].

За последние 10 лет сделан принципиально новый шаг в изучении дофаминергической системы. В частности, были созданы нейролептики, избирательно влияющие на отдельные классы дофаминовых рецепторов в мозгу [53, 91], охарактеризованы эти классы биохимически и фармакологически, и в дальнейшем с помощью генетического клонирования воспроизведены основные (D1–D5) типы дофаминовых рецепторов [71]. Таким образом, был сделан важный шаг в области изучения структуры и функций дофаминергической системы в целом и отдельных его рецепторов.

В обзорах, посвященных изучению дофаминергической модуляции на потенциалактивируемые и хемоправляемые токи, лежащие в основе формирования потенциала действия и тормозных функций, то есть при охвате действия дофамина на все основополагающие процессы формирования нервного импульса в ЦНС позвоночных животных достаточно освещены [73, 96]. Однако в данных работах не прослеживаются закономерности влияния дофамина на нейроны ЦНС и не вскрываются механизмы, при помощи которых осуществляется модуляция дофамином потенциалактивируемых и хемоправляемых токов на мембранах нейронов. В работах, посвященных данной проблеме, модулирующие эффекты дофамина на потенциалактивируемые и хемоправляемые токи не трактуются однозначно как активирующие или ингибирующие [73, 96]. Исследователи сходятся во мнении, что действие дофамина при активации двух основных классов дофаминовых рецепторов — D1- и D2-класса разноплановое, а именно активация одного и того же класса/типа дофаминовых рецепторов может вызывать на разных типах нейронов как активирующие, так и тормозные эффекты [73, 96]. Возникает вопрос, почему при таком обилии экспериментальных данных по исследуемой проблеме бытует убеждение, что модулирующие эффекты дофамина в центральной нервной системе сложно

объяснить. По нашему мнению, в этом заключается важная, фундаментальная проблема, которая является принципиальной не только для изучения механизмов, непосредственно относящихся к модулирующему действию дофамина на потенциал-активируемые и хемоуправляемые токи на мембранах нейронов, но и для функционирования всех классов и типов рецепторов, имеющих во всей центральной нервной системе позвоночных животных. Анализ и разработке этой проблемы и будет посвящена настоящая статья.

2. ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ НА ПОТЕНЦИАЛ-АКТИВИРУЕМЫЕ Na^+ , K^+ И ГАМК-АКТИВИРУЕМЫЕ ТОКИ В НЕЙРОНАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПОЗВОНОЧНЫХ

В литературе существует много экспериментальных данных, свидетельствующих о внутриклеточных каскадных механизмах, при помощи которых осуществляется модуляция дофамином потенциал-активируемых Na^+ , K^+ и ГАМК-активируемых токов в нейронах центральной нервной системы позвоночных. В обзоре о возможных путях реализации дофамином модулирующих функций при помощи многочисленных внутриклеточных каскадных механизмов [41], в частности, как промежуточное звено был описан путь фосфорилирования DARPP-32 (дофамин и циклический аденозин 3, 5-монофосфат-регулирующий фосфопротеин, 32 kDa). Постсинаптические дофаминовые рецепторы относятся к семейству G-протеин-связанных рецепторов. В настоящее время следует считать признанной классификацию дофаминовых рецепторов с выделением 2 классов — D1, объединяющего D1 и D5 типы рецепторов, и D2, объединяющего D2, D3 и D4 типы [71, 75]. Рецепторы D1 и D5 обладают довольно значительной гомологией и сопряжены с G-белками, типа G_o и G_z , которые стимулирует 3'5'-циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), вследствие чего их обычно рассматривают совместно как D1-подобные рецепторы [97]. Остальные рецепторы подобны D2 и сопряжены с G_i/o белками, которые тормозят 3'5'-циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), вследствие чего их объединяют под общим названием D2-подобные рецепторы [31, 70]. Многие из эффектов D2-рецепторов могут быть опосредованы $\beta\gamma$ субъединицами [44, 49]. Также есть данные, что существуют D1-рецепторы, которые не связаны с 3'5'-циклическим аденозинмонофосфатом (цАМФ) [50, 63, 88]. Биохимическими методами также было показано, что некоторые D1-рецепторы стимулировали фосфоинозитидный путь [38, 62, 106].

Таким образом, исследование механизмов модулирующего действия дофамина на потенциал-активируемые и хемоуправляемые токи нейронов центральной нервной системы позвоночных животных

сфокусировано в основном на исследовании внутриклеточных путей реализации данных процессов. Работы, исследующие механизмы модулирующего действия дофамина на потенциал-активируемые Na^+ , K^+ и ГАМК-активируемые токи на мембранах нейронов, немногочисленны и затрагивают главным образом механизмы модулирующего действия дофамина при активации одного класса/типа дофаминовых рецепторов. И данные работы носят, как правило, описательный характер.

В частности, согласно данным Мориса и соавт. [65], активация дофаминовых рецепторов агонистом D2-рецепторов приводила к уменьшению Na^+ -токов нейронов стриатума крыс в результате усиления процесса медленной инактивации натриевых каналов. При использовании помимо электрофизиологического метода, метода математического анализа было установлено, что модулирующее действие дофамина на нейрональную синхронизацию при активации D4-рецепторов, относящихся к D2-классу дофаминовых рецепторов, может происходить через метилирование фосфолипидов мембраны нейронов, и что этот механизм может непосредственно влиять на кинетику потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов [57]. Согласно данным Лиу и соавт. [60], торможение ГАМК-активируемых токов на поверхности мембран нейронов стриатума крыс происходит в результате прямого протеин-протеинового быстрого связывания и функционального взаимодействия между дофаминовыми и ГАМК_A-рецепторами (D5-ГАМК_A).

Попытка впервые объяснить разнонаправленные модулирующие эффекты дофамина при активации одного и того же класса дофаминовых рецепторов была предпринята Сурмейером и соавт. [99], которые показали, что активация D2-рецепторов агонистом D2-рецепторов квинпиолом приводит не только к уменьшению, но и к увеличению Na^+ -токов на нейронах стриатума крыс. Динг и Перселл [32] немного позднее описали такой же эффект на нейронах базальных ганглиев птиц. Подобный феномен авторы работ объяснили тем, квинпиол активировал рецепторы D2-класса: D2 и D3-рецепторы, являющиеся разными типами D2-рецепторов [99]. Активация D2-рецепторов квинпиолом приводит к уменьшению Na^+ -токов, а активация D3-рецепторов квинпиолом приводит к увеличению Na^+ -токов [32].

На этом все исследования механизмов модулирующего действия дофамина на потенциал-активируемые Na^+ , K^+ и ГАМК-активируемые токи на мембранах нейронов исчерпываются, и поэтому перед тем, как мы сфокусируем внимание на результатах собственных экспериментальных работ, остановимся на рассмотрении вопроса, что подразумевается собственно под понятием модуляция функций нейронов центральной нервной системы позвоночных животных.

3. ПОНЯТИЕ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ

Начало рассмотрения данного вопроса было положено в 1960–70-е годы, когда впервые были рассмотрены две концепции нейромодуляции. Согласно первой концепции, нейромодулятором является вещество, которое само по себе не вызывает торможения или возбуждения нейронов, но изменяет проводимость или свойства потенциалов нейронов [15, 46, 56, 108, 115]. Согласно второй концепции, предложенной Э. Флори, «модуляторное вещество» по сравнению с нейромедиатором имеет большую продолжительность действия и не действует в синаптической зоне [37]. На современном этапе обе концепции объединились. В современном понимании нейромодуляторы по сравнению с нейромедиаторами имеют следующие характеристики [6]:

1. Нейромодуляторы не обладают самостоятельным физиологическим действием, а модифицируют эффект нейромедиаторов.
2. Действие нейромодуляторов имеет большую продолжительность действия (секунды, минуты ...) и медленное развитие.
3. Нейромодуляторы необязательно имеют синаптическое или даже нейронное происхождение. Они могут высвобождаться, например, из глии.
4. Действие нейромодуляторов не сопряжено во времени с эффектом нейромедиатора и необязательно инициируется нервными импульсами.
5. Мишенью нейромодуляторов может быть не только постсинаптическая мембрана и не только мембранные рецепторы; нейромодулятор действует на разные участки нейрона, причем его действие может быть и внутриклеточным.

4. ДОФАМИН КАК НЕЙРОМОДУЛЯТОР В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ ПОЗВОНОЧНЫХ

В данной главе мы рассмотрим функции дофамина как нейромодулятора в центральной нервной системе позвоночных животных. Электрофизиологические исследования показывают, что действие дофамина на нейрональную активность неостриатума нельзя просто охарактеризовать как активирующее или ингибирующее [20]. В опытах с внеклеточной регистрацией микроионофоретическое подведение дофамина к нейронам неостриатума вызывало в одних работах угнетение фоновой и вызванной кортикальной стимуляцией активности [21, 51, 79], в других — наряду с угнетающими ответами наблюдалось и увеличение частоты разрядов нейронов [4, 67, 77].

В экспериментах с внутриклеточной регистрацией активности также были получены неоднозначные результаты. В опытах Китаи и соавт. [54] микроионофоретическое подведение дофамина вызывало деполяризацию нейронов с увеличением

частоты их спайковой активности. В других работах было показано деполяризующее или смешанное (деполяризующее и гиперполяризующее) действие дофамина, в обоих случаях тормозящее спайковую активность нейронов неостриатума [19, 45]. В опытах Херлинга и Халла [45] было обнаружено, что дофамин вызывает гиперполяризующие эффекты через рецепторы, расположенные на соме нейронов, а деполяризующие — через рецепторы на дистальных дендритах. Таким образом, отмечается существование двух классов рецепторов (D1 и D2), через которые реализует свои эффекты дофамин [73]. Аппликация агонистов D1-рецепторов вызывала торможение спайковой активности нейронов стриатума [11, 48, 103, 104, 109]. С другой стороны аппликация агонистов D2-рецепторов вызывала активацию спайковой активности нейронов стриатума [11, 104], или торможение спайковой активности [47, 48, 78].

Последние данные о модулирующих эффектах дофамина на возбуждающую и тормозную синаптическую передачу в стриатуме и прилежащих ядрах освещены в обзорах Никола и соавт. [73] и Мойер и соавт. [72], а модуляция дофамином в префронтальной коре головного мозга — в обзоре Сименса и Янга [96]. В данной статье мы осветим известные к настоящему времени данные о модулирующих эффектах дофамина на Na^+ , K^+ и ГАМК-активируемые токи нейронов центральной нервной системы позвоночных животных. К модулирующим мы относим эти эффекты, поскольку влияние дофамина выражается в изменении параметров исследуемых токов, но при этом сам дофамин не вызывает эффектов на постсинаптических мембранах нейронов.

4. 1. Модуляция дофамином Na^+ токов

Модулирующее действие дофамина на потенциал-зависимые Na^+ -токи нельзя просто охарактеризовать как активирующее или ингибирующее [73]. Как было показано на срезах коры головного мозга крыс (пэтч-кламп), в пирамидных клетках активация D1-рецепторов его агонистами увеличивает медленно инактивирующиеся Na^+ -токи [40, 113]. С другой стороны, на срезах стриатума и гиппокампа крыс методом пэтч-кламп было показано, что активация D1-рецепторов агонистами D1-рецепторов уменьшает пиковую амплитуду медленно инактивирующихся и потенциал-зависимых Na^+ -токов [22, 23, 92, 99, 100]. Этот тип модуляции Na^+ -каналов происходил в результате прямого фосфорилирования α -субъединицы натриевых каналов протеин киназой A [23, 26]. Уменьшение потенциал-зависимых Na^+ -токов, изученное методом пэтч-кламп в модификации «целая клетка», при активации D1-рецепторов агонистами D1-рецепторов наблюдалось также на срезах дорзального стриатума крыс [114].

На срезах базальных ганглиев птиц [32] и на срезах стриатума крыс [99] методом пэтч-кламп в модификации «целая клетка» было показано, что ак-

тивация D2-рецепторов агонистом D2-рецепторов квинпиолом приводит и к уменьшению, и к увеличению медленно инактивирующихся Na^+ -токов, что связывают [32] с наличием дофаминовых рецепторов D2-и D3-типа.

4.2. Модуляция дофамином K^+ токов

В опытах на пирамидных нейронах срезов гиппокампа крыс показано, что дофамин вызывает длительную гиперполяризацию этих нейронов, связанную с увеличением ионной проводимости мембраны [17]. Поскольку потенциал реверсии наблюдаемой гиперполяризации был равен $-86,8 \pm 11$ мВ, то это указывает на возможность того, что она связана с увеличением проницаемости к ионам калия.

Данные о рецепторном механизме действия дофамина на K^+ -токи противоречивы. В отношении D1-рецепторов известно, что агонисты D1-рецепторов повышают выход калия из клеток сетчатки цыпленка посредством цАМФ-независимого механизма [58]. Кроме того, активация D1-рецептора агонистом D1-рецепторов увеличивала K^+ -токи аномального выпрямления, изученные внутриклеточным методом на срезах неостриатума крыс [79]. Но активация D1-рецептора агонистом D1-рецепторов на срезах пирамидных нейронов префронтальной коры головного мозга крыс уменьшала K^+ -токи аномального выпрямления [33]. В то же время активация D1-рецептора агонистом D1-рецепторов уменьшала потенциал-зависимые калиевые токи, изученные внутриклеточным методом на срезах полосатого тела и префронтальной коры крыс [33, 55, 113].

Относительно роли D2-рецепторов данные также противоречивы. На многих объектах исследования (нейронах полосатого тела, мезенцефалических структур, клетках аденогипофиза) показано, что активация D2-рецепторов агонистами D2-рецепторов увеличивает выходящие калиевые токи, что ведет к гиперполяризации клетки [25, 35, 43]. В то же время методом пэтч-кламп было показано, что активация D2-рецепторов агонистами D2-рецепторов уменьшает медленно инактивирующиеся калиевые токи и калиевые токи аномального выпрямления на срезах прилежащего ядра у крыс [82, 105].

Это говорит о том, что модулирующее действие дофамина на калиевые токи нельзя однозначно охарактеризовать как активирующее или ингибирующее.

4.3. Модуляция дофамином ГАМК-активируемых токов

Модулирующее влияние дофамина на токи, возникающие в результате активации ГАМК_A-рецепторов, также как и эффекты дофамина на потенциалактивируемые Na^+ и K^+ -токи, нельзя однозначно трактовать как активирующие или ингибирующие. Сименс и коллеги [95] на пирамидных нейронах срезов коры головного мозга крыс

методом пэтч-кламп в модификации «целая клетка» показали, что дофамин оказывает бидирекционное действие на ответ, возникающий в результате активации ГАМК_A-рецепторов. В литературе также приводятся данные, что в пирамидных нейронах срезов коры головного мозга крыс дофамин увеличивает токи, возникающие в результате активации ГАМК_A-рецепторов, зарегистрированные внутриклеточно [81]. В опытах с внеклеточной регистрацией микроионофоретическое подведение дофамина увеличивает токи, возникающие в результате активации ГАМК_A-рецепторов, в нейронах префронтальной коры крыс [84].

В отношении специфической активации D1-и D2-рецепторов специфическими агонистами было показано, что на изолированных нейронах неостриатума крыс методом пэтч-кламп активация D1-рецепторов агонистами D1-рецепторов уменьшает амплитуду токов, возникающих в результате активации ГАМК_A-рецепторов [36]. В то же время было показано, что на пирамидных нейронах срезов коры головного мозга крыс методом пэтч-кламп в модификации «целая клетка» активация D1-рецепторов агонистами D1-рецепторов увеличивает амплитуду токов, возникающих в результате активации ГАМК_A-рецепторов [95], а активация D2-рецепторов агонистами D2-рецепторов уменьшает амплитуду токов, возникающих в результате активации ГАМК_A-рецепторов [96; 102]. В то же время активация D5-рецепторов, относящихся к D1-классу дофаминовых рецепторов, агонистами D5-рецепторов увеличивает амплитуду Zn^{2+} -сенситивных ГАМК_A-рецепторных токов в интернейронах неостриатума крыс через PKA/PP1 сигнальный каскад [112]. На эффекты, вызываемые активацией ГАМК_B-рецепторов пирамидных нейронов V-слоя коры головного мозга крыс, дофамин не оказывал влияния [95].

5. ИССЛЕДОВАНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ НА ПОТЕНЦИАЛ АКТИВИРУЕМЫЕ Na^+ , K^+ И ГАМК-АКТИВИРУЕМЫЕ ТОКИ В НЕЙРОНАХ СПИННОГО МОЗГА КРУГЛОРОТЫХ

Таким образом, выше мы осветили научные публикации, которые описывают модулирующие функции дофамина на потенциалактивируемые натриевые и калиевые токи, и ГАМК-активируемые токи нейронов центральной нервной системы позвоночных животных. В данном разделе нашей статьи мы представим результаты проделанных нами электрофизиологических исследований, которые позволяют приблизиться к пониманию механизмов модулирующего действия дофамина на потенциалактивируемые натриевые и калиевые, и ГАМК-активируемые токи на мембранах нейронов спинного мозга пескоройки (личинки миноги). Взяв в качестве моде-

ли нейроны спинного мозга пескоройки, мы попытались разобраться в механизмах модулирующего действия дофамина на потенциалактивируемые натриевые и калиевые токи, и ГАМК-активируемые токи на мембранах нейронов центральной нервной системы позвоночных животных, так как в данном вопросе к настоящему времени исследователи не пришли к единому мнению.

В качестве модельного препарата в настоящем исследовании был использован спинной мозг пескоройки — личинки миноги *Lampetra planeri*, находящейся на поздней стадии метаморфоза. Перед тем как приступить к описанию результатов собственных электрофизиологических исследований, остановимся на том, что приведем литературные данные, описывающие, в каких структурах дофамин представлен у миноги, и какие функции он выполняет у данного животного. Иными словами, имеем ли мы право использовать нейроны спинного мозга пескоройки (миноги) в качестве модели, то есть обоснованы ли наши исследования, и не носят ли они чисто эмпирический характер.

5.1. Дофаминергические нейроны круглоротых (миноги)

У представителей круглоротых (миноги) и у рыб [7] найдена самая развитая система гипоталамических перивентрикулярных катехоламинергических нейронов, имеющих прямой контакт со спинномозговой жидкостью [83, 85]. Из перивентрикулярных гипоталамических нейронов катехоламины по дендритам выделяются в спинномозговую жидкость, а по аксонам или интернейронально (в области их синаптических окончаний в ткани мозга), они выделяются или в кровоток (в срединном возвышении и задней доле гипофиза), или в области железистых клеток промежуточной доли гипофиза [7, 8]. Дофамин и дофамин-иммунореактивные клетки показаны в спинном мозге у представителей разных классов позвоночных животных, включая млекопитающих, рептилий и рыб [18, 28, 29, 30, 66, 87]. У миноги популяции дофаминергических нейронов обнаружены в глазном яблоке, в преоптической зоне, гипоталамусе, в ромбовидной ямке и в спинном мозге [10, 83]. У миноги в гипоталамусе и в спинном мозге обнаружен дофамин в клетках, контактирующих с цереброспинальной жидкостью [83, 85]. Дофамин присутствует как в телах, волокнах, так и в окончаниях нейронов спинного и головного мозга миноги [83]. Скотландом и Викстромом [94, 111] была определена локализация дофамина в вентромедиальном сплетении спинного мозга миноги. Малое число дофамин-содержащих клеток было обнаружено в латеральной колонке в роstralном отделе спинного мозга миноги [93].

5.2. Функции дофамина в спинном мозге миноги

Дофамин в спинном мозге миноги, как было показано, изменяет циклический период фиктивного плавания на бимодальный манер: аппликация дофа-

мина вызывала как уменьшение циклического периода, так и его увеличение [68]. В дополнение к фиктивному плаванию дофамин уменьшает следовую гиперполяризацию мотонейронов спинного мозга миноги [68]. Эти первоначальные данные были подтверждены впоследствии Скотландом и Кемнитцем [52, 94]. Спинальные дофаминергические системы вовлечены в модуляцию спинальных рефлексов и движения у позвоночных животных [13, 14, 64]. Викстромом и коллегами [110, 111] было показано, что дофамин уменьшает кальциевые токи, уменьшает следовую гиперполяризацию и уменьшает моносинаптические постсинаптические потенциалы нейронов спинного мозга миноги. В работе Свенссона и колл. [101] было обнаружено, что дофамин модулирует частоту разрядов в вентральном корешке. Дофамин может изменять параметры следовой гиперполяризации и частоту спайковых разрядов в мотонейронах спинного мозга миноги [52]. Последнее свидетельствует о том, что дофамин оказывает модулирующее влияние на потенциалактивируемые K^+ -токи нейронов.

Далее мы хотим осветить вопросы о возможных путях попадания дофамина в спинной мозг миноги, где он может модулировать процессы на постсинаптической мембране нейронов спинного мозга и оказывать действие на процессы генерации потенциала действия и тормозные процессы, осуществляемые ГАМК. В окончаниях аксонов дофаминергических нейронов у миноги не было обнаружено синапсов [93], то есть дофамин у миноги не выполняет функцию медиатора синаптической передачи. Наличие у миноги дофамин-иммунореактивных волокон в цереброспинальных трактах гипоталамуса и спинного мозга [85], а также локализация дофамина в вентромедиальном сплетении спинного мозга [94, 111] и в латеральной колонке в роstralном отделе спинного мозга миноги [93], предопределяет возможность выделения дофамина из данных структур и оказание им воздействия на мембраны нейронов спинного мозга пескоройки. Локализация дофамина в клетках, контактирующих с цереброспинальной жидкостью [83, 85] создает условия для выделения данного модулятора непосредственно в спинно-мозговую жидкость. Дофамин может локализоваться с серотонином и совместно выделяться с ним из пресинаптических терминалей [93]. Дофамин присутствует в телах, волокнах и окончаниях клеток спинного и головного мозга миноги [83], откуда также возможно выделение дофамина и его воздействие на соседние нейроны.

5.3. Дофаминергическая модуляция на потенциалактивируемые натриевые и калиевые токи, и ГАМК-активируемые токи нейронов спинного мозга пескоройки

ЦНС круглоротых в основных чертах имеет тот же принцип организации, что и у высших позвоночных животных [89], но отличается простотой строения. Для

экспериментальных исследований нами были взяты мультиполярные нейроны спинного мозга пескоройки, которые в функциональном отношении являются в основном мотонейронами и интернейронами и участвуют во всех функциях спинного мозга [52].

Исследования были проведены при помощи прогрессивного электрофизиологического метода пэтч-кламп в модификации «целая клетка» на живых изолированных ферментативно-механическим путем нейронах спинного мозга пескоройки. Данный метод исследования позволяет изучить модулирующее действие дофамина на различные токи на мембранах исследуемых нейронов.

Базовое исследование состояло из 3 частей: изучение модулирующего действия дофамина на потенциал-активируемые натриевые, калиевые и хемоуправляемые токи, вызванные ГАМК. Концентрации дофамина, агонистов и антагонистов D1 и D2-рецепторов составляли 10 мкМ при исследовании действия дофамина на потенциал-активируемые натриевые и калиевые токи, и 5 мкМ — при исследовании действия дофамина на ГАМК-активируемые токи. Такая концентрация была выбрана как средняя на основе анализа литературных данных, согласно которым данные реагенты использовались на изолированных нейронах в концентрациях от 1 до 50 мкМ [65, 99]. По данным литературы, концентрация насыщения, при которой амплитуда ГАМК-активируемых токов достигала своего максимального значения на нейронах спинного мозга миноги и пескоройки, составила для ГАМК 2 мМ [5, 9], поэтому в наших тестах эта концентрация была использована как рабочая.

Эффект дофамина оценивали по изменению амплитуды Na^+ -тока, возникающего при смещении мембранного потенциала с -100 до -40 мВ. В этих экспериментальных условиях натриевый ток достигал своего пикового значения через 1–2 мс после начала деполяризующего импульса. К этому моменту задержанный калиевый ток, обладающий более медленной кинетикой, не оказывал значительного влияния на пиковую амплитуду регистри-

руемого Na^+ -тока, что позволило проводить эксперименты без использования тетраэтиламмония (ТЭА) — блокатора калиевых каналов. Из тех же соображений, изучение влияния дофамина, агонистов и антагонистов D1 и D2-рецепторов на потенциал-активируемые K^+ -токи проводили без использования тетродотоксина (ТТХ) — блокатора натриевых каналов.

Проведенные эксперименты показали, что действие дофамина может быть разнонаправленным: на одних нейронах отмечалось уменьшение пиковой амплитуды натриевого и ГАМК-активируемого тока (рис. 1, а, в), на других нейронах — увеличение пиковой амплитуды натриевого и ГАМК-активируемого тока (рис. 1, б, г) [1, 3].

При изучении действия дофамина на амплитуду потенциал-активируемых и хемоуправляемых токов нами было высказано предположение, что подобное разнонаправленное действие происходит из-за наличия на мембране мультиполярных нейронов спинного мозга пескоройки дофаминовых рецепторов D1 и D2-классов, и описанный эффект является суммой противоположно-направленных эффектов, вызываемых активацией различных типов дофаминовых рецепторов. Первые два типа (D1 и D5) — рецепторы из класса D1, активация которых уменьшала амплитуду потенциал-активируемых токов и два других типа рецепторов — из класса D2 (D2 и D3), активация которых уменьшала (D2) или увеличивала (D3) амплитуду потенциал-активируемых токов [1, 3]. Для проверки этого предположения был проведен более детальный фармакологический анализ с применением специфических агонистов и антагонистов различных классов дофаминовых рецепторов.

Фармакологический анализ проводили согласно представлению о делении дофаминовых рецепторов млекопитающих на два класса — D1 и D2, каждое из которых включает в себя несколько типов [71]. В качестве агониста D1-подобных рецепторов использовали (+)-SKF-38393, а в качестве агониста D2-подобных рецепторов — квинпирол.

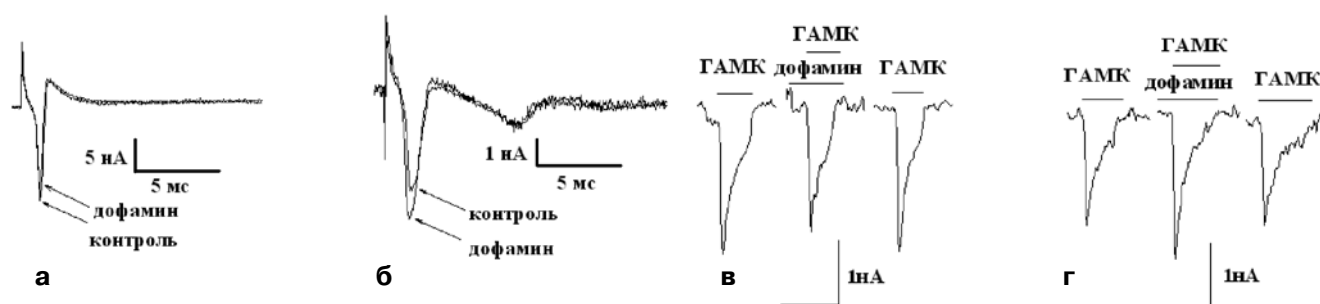
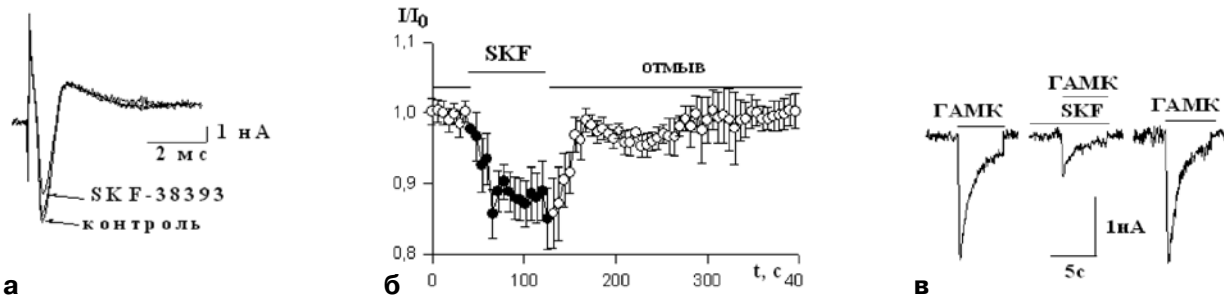


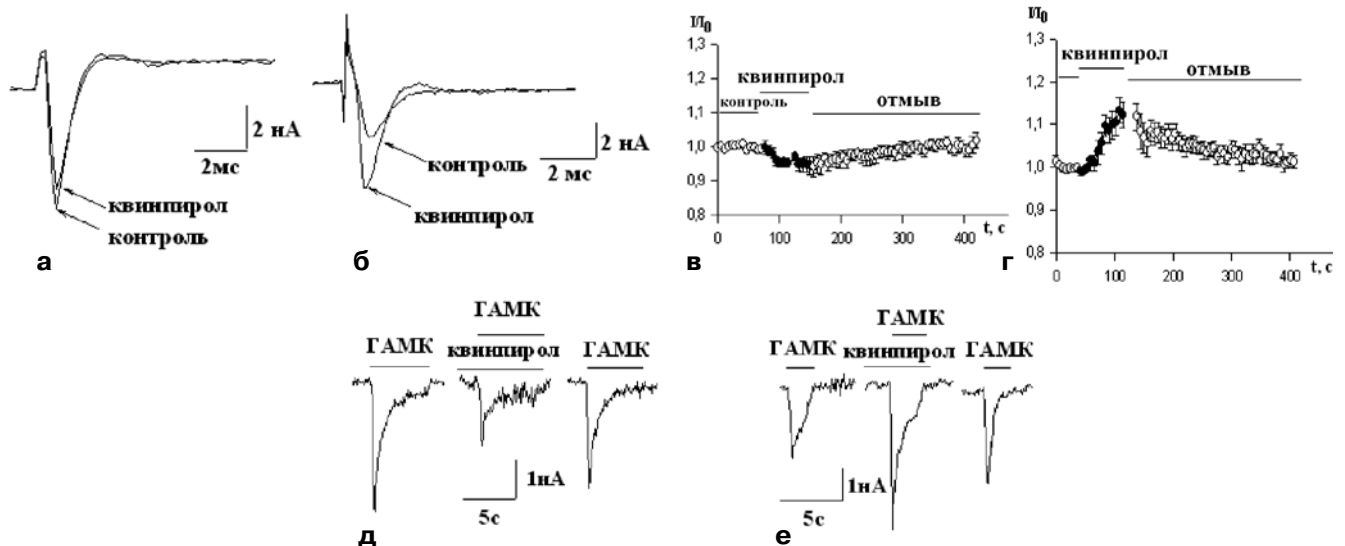
Рисунок 1. Действие дофамина на амплитуду потенциал-зависимых Na^+ и ГАМК-активируемых токов мультиполярных нейронов спинного мозга пескоройки. При регистрации Na^+ токов мембранный потенциал фиксировался на уровне -100 мВ. На а и в — примеры уменьшения амплитуды, на б и г — увеличения амплитуды Na^+ и ГАМК-активируемых токов при аппликации дофамина. Амплитуда токов в контроле (при нахождении нейрона в физиологическом растворе) и при действии дофамина показана стрелками (а, б). Время аппликации ГАМК и дофамина обозначено горизонтальной линией (в, г)



■ Рисунок 2. Действие агониста D1-рецепторов (+)-SKF-38393 на амплитуду потенциал-зависимых Na⁺- и K⁺-токов, и ГАМК-активируемых токов мультиполярных нейронов спинного мозга пескоройки. При регистрации Na⁺ и K⁺-токов мембранный потенциал фиксировался на уровне -100 мВ. На а — уменьшение пиковой амплитуды Na⁺-тока при аппликации (+)-SKF-38393. Одиночные пробеги. Амплитуда токов в контроле (при нахождении нейрона в физиологическом растворе) и при действии агониста показана стрелками. На б — уменьшение амплитуды K⁺-тока при аппликации (+)-SKF-38393. Данные усреднены по 6 нейронам и нормированы по амплитуде тока, регистрируемого до аппликации агониста (I/I₀). По осям: по абсциссе — t, время в секундах; по ординате — нормированные величины тока (I/I₀). На в — уменьшение амплитуды ГАМК-активируемых токов при действии (+)-SKF-38393. Время аппликации ГАМК и (+)-SKF-38393 обозначено горизонтальной линией

Тесты показали, что при аппликации (+)-SKF-38393 на всех исследуемых нейронах происходит только уменьшение амплитуды натриевых, калиевых и ГАМК-активируемых токов (рис. 2, а, б, в) [1, 2, 3]. В то время как действие квинпиrolа, также как и действие самого дофамина, оказалось неоднозначным: на одних нейронах оно выражалось в уменьшении амплитуды натриевых, калиевых и ГАМК-активируемых токов (рис. 3, а, в, д), на других — в увеличении амплитуды натриевых, калиевых и ГАМК-активируемых токов (рис. 3, б, г, е) [1, 2, 3]. Исследования проводились на разных нейронах.

Таким образом, исследование дофаминергической модуляции на потенциал-активируемые и хемоправляемые токи, используя живые изолированные нейроны спинного мозга пескоройки в качестве модельного препарата, позволило смоделировать и изучить механизмы данного процесса происходящего на мембране нейронов центральной нервной системы позвоночных животных. Однако гипотеза о механизмах модулирующего действия дофамина предполагает, что наблюдения по избирательному влиянию агонистов дофаминовых рецепторов должны быть подкреплены результатами влияний избирательных антагонистов.



■ Рисунок 3. Действие агониста D2-рецепторов квинпиrolа на амплитуду потенциал-зависимых Na⁺ и K⁺-токов, и ГАМК-активируемых токов мультиполярных нейронов спинного мозга пескоройки. При регистрации Na⁺ и K⁺-токов мембранный потенциал фиксировался на уровне -100 мВ. На а — уменьшение, на б — увеличение амплитуды Na⁺-тока при аппликации квинпиrolа. Одиночные пробеги. Амплитуда токов в контроле (при нахождении нейрона в физиологическом растворе) и при действии квинпиrolа показана стрелками. На в — уменьшение, на г — увеличение амплитуды K⁺-тока при аппликации квинпиrolа. Данные усреднены по 6 нейронам и нормированы по амплитуде тока, регистрируемого до аппликации агониста (I/I₀). По осям: по абсциссе — t, время в секундах; по ординате — нормированные величины тока (I/I₀). На д — уменьшение, на е — увеличение амплитуды ГАМК-активируемого тока при аппликации квинпиrolа. Время аппликации ГАМК и квинпиrolа обозначено горизонтальной линией

Подводя итог проведенной исследовательской работы, мы хотим отметить, что все эффекты дофамина и его агонистов были заблокированы специфическим антагонистами [1, 2, 3].

Таким образом, на основе оригинальных работ и анализа публикаций, касающихся модулирующих функций дофамина на потенциалактивируемые Na^+ , K^+ и ГАМК-активируемые токи в нейронах центральной нервной системы позвоночных животных, показано, что дофамин вызывает индивидуальное и разнонаправленное действие в разных нейронах центральной нервной системы, и что направленность действия дофамина может определяться преобладанием определенного класса/типа дофаминовых рецепторов на мембране конкретного нейрона [1, 2, 3, 32, 73].

ЛИТЕРАТУРА

1. Букин А. А. Модулирующее действие дофамина на амплитуду хемоуправляемых токов, вызванных ГАМК, в мультиполярных нейронах спинного мозга пескоройки // Журн. эвол. биох. и физиол. — 2010. — Т. 46, № 1. — С. 52–58.
2. Букин А. А., Веселкин Н. П. Антагонист D2-рецепторов блокирует эффект дофамина на мембранах мультиполярных нейронов спинного мозга пескоройки // Журн. эвол. биох. и физиол. — 2007. — Т. 43, № 2. — С. 206–209.
3. Букин А. А., Цветков Е. А., Веселкин Н. П. Особенности дофаминовых рецепторов на мембране мультиполярных нейронов спинного мозга пескоройки // Журнал эвол. биох. и физиол. — 2007. — Т. 43, № 1. — С. 39–45.
4. Годухин О. В., Жариков С. И., Титов М. И. и др. Влияние опиоидных пептидов и морфина на захват и высвобождение 3H-дофамина в неостриатуме мозга крыс // ДАН СССР. — 1984. — Т. 277, № 3. — С. 742–745.
5. Дудко Н. Б., Цветков Е. А., Судеревская Е. И. Потенциал-активируемые и хемочувствительные токи мембран изолированных спинальных нейронов пескоройки // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 8. — С. 370.
6. Каменская М. А. Синаптическая передача. Медиаторы // Нейрохимия. Под ред. И. П. Ашмарина и И. В. Стукалова. — М.: Ин-т биомед. химии РАН. — 1996. — С. 207–245.
7. Константинова М. С. Моноамины в ликвор-контактных нервных клетках гипоталамуса у позвоночных // Журнал эвол. биох. и физиол. — 1975. — Т. 11. — С. 187–190.
8. Константинова М. С. Катехоламинергические нейроны в гипоталамусе круглоротых, рыб, амфибий и рептилий // Катехоламинергические нейроны. Под ред. Т. М. Турпаева и А. Ю. Буданцева. — М.: Наука, 1979. — С. 35–47.
9. Сафронов Б. В., Баев К. В., Батуева И. В. Характеристики эффектов глицина и гамма-аминомасляной кислоты на нейронах спинного мозга миноги // Нейрофизиология. — 1988. — Т. 20, № 6. — С. 823–825.
10. Abalo X. M., Villar-Cheda B., Anadon R. et al. Development of the dopamine-immunoreactive system in the central nervous system of the sea lamprey // Brain Res. Bull. — 2005. — Vol. 66, N 4–6. — P. 560–564.
11. Akaike A., Ohno Y., Sasa M. et al. Excitatory and inhibitory effects of dopamine on neuronal activity of the caudate nucleus neurons in vitro // Brain Res. — 1987. — Vol. 418. — P. 262–272.
12. Albin R. L., Young A. B., Penney J. B. The functional anatomy of basal ganglia disorders // Trends Neurosci. — 1989. — Vol. 12. — P. 366–375.
13. Barasi S., Roberts M. H. T. Responses of motoneurons to electrophoretically applied dopamine // Br. J. Pharmacol. — 1977. — Vol. 60. — P. 29–34.
14. Barbeau H., Rossignol S. Initiation and modulation of the locomotor pattern in the adult chronic cat by noradrenergic, serotonergic and dopaminergic drugs // Brain Res. — 1991. — Vol. 546. — P. 250–260.
15. Barker J. L., Neale J. H., Smith J. G. et al. Opiate peptide modulation of amino acid responses suggests novel form of neuronal communication // Science. — 1978. — Vol. 199. — P. 1451–1453.
16. Baron P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine // Eur. J. Neurol. — 2010. — Vol. 17, N 3. — P. 364–376.
17. Benardo L. S., Prince D. A. Dopamine modulates a Ca^{2+} -activated potassium conductance in mammalian hippocampal pyramidal cells // Nature. — 1982. — Vol. 297. — P. 586–589.
18. Bennis M., Calas A., Geffard M. Distribution of dopamine immunoreactive systems in brain stem and spinal cord of the chameleon // Biol. Struct. Morphog. — 1990. — Vol. 3. — P. 13–19.
19. Bernardi G., Pavone F., Sancegario G. et al. The action of dopamine on mammalian caudate neurones studies with intracellular recording // EEG and Clin. Neurophys. — 1980. — Vol. 50, N 1/2. — P. 173–189.
20. Calabresi P., Mercuri N. B., Bernardi G. Electrophysiology of dopamine innormal and denervated striatal neurons // Trends Neurosci. — 2000. — Vol. 23. — P. S57–S63.
21. Calabresi P., Mercuri N. B., Bernardi G. Synaptic and intrinsic control of membrane excitability of neostriatal neurons. II. An in vitro analysis // J. Neurophysiol. — 1990. — Vol. 63. — P. 663–675.
22. Cantrell A. R., Scheuer T., Catterall W. Voltage-dependent neuromodulation of Na^+ channels by D1-like dopamine receptors in rat hippocampal neurons // J. Neurosci. — 1999. — Vol. 19, N 13. — P. 5301–5310.
23. Cantrell A. R., Smith R. D., Goldin A. L. et al. Dopaminergic modulation of sodium current in hippocampal neurons via cAMP-dependent phosphorylation of specific sites in the sodium channel α -subunit // J. Neurosci. — 1997. — Vol. 17. — P. 7330–7338.
24. Carlsson A. A half-century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry. Nobel lecture // Biosci. Rep. — 2001. — Vol. 21, N 6. — P. 691–710.
25. Castelletti L., Memo M., Missale C. et al. Potassium channels involved in the transduction mechanism of dopamine D2 receptors in rat lactotrophs // J. Physiol. (Lond.). — 1989. — Vol. 410. — P. 251–265.
26. Catterall W. A. Molecular mechanisms of inactivation and modulation of sodium channels // Renal. Physiol. Biochem. — 1994. — Vol. 17. — P. 121–125.
27. Close S. P., Marriott A. S., Pay S. Failure of SKF 38393-A to relieve parkinsonian symptoms induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine in the marmoset // Br. J. Pharmacol. — 1985. — Vol. 85, № 2. — P. 320–322.
28. Commission J. W., Sedgwick E. M. On the presence of dopamine in the mammalian spinal cord // Br. J. Pharmacol. — 1974. — Vol. 51. — P. 118–119.
29. Commission J. W., Sedgwick E. M. Dopamine and noradrenaline in human spinal cord // Lancet. — 1975. — Vol. 1. — P. 347–352.
30. Commission J. W., Neff N. H. Current status of dopamine in the mammalian spinal cord // Biochem. Pharmacol. — 1979. — Vol. 28. — P. 1569–1573.
31. Cooper D. M., Bier-Laning C. M., Halford M. K. et al. Dopamine, acting through D-2 receptors, inhibits rat striatal adenylate cyclase by a GTP-dependent process // Mol. Pharmacol. — 1986. — Vol. 29, N 2. — P. 113–119.

32. *Ding L., Perkel D. J.* Dopamine modulates excitability of spiny neurons in the avian basal ganglia // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22, N 12. — P. 5210–5218.
33. *Dong Y., Cooper D., Nasif F. et al.* Dopamine modulates inwardly rectifying potassium currents in medial prefrontal cortex pyramidal neurons // *J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 24, N 12. — P. 3077–3085.
34. *Douudet D., Cross C., Lebrun-Grandie P. et al.* A model of Parkinson's disease: effect of L-dopa therapy on movement parameters and electromyographic activity in monkeys treated with 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) // *C.R. Seances Soc. Biol. Fil.* — 1985. — Vol. 179, N 1. — P. 85–97.
35. *Einhorn L. C., Gregerson K. A., Oxford G. S.* D2 dopamine receptor activation of potassium channels in identified rat lactotrophs: whole-cell and single-channel recording // *J. Neurosci.* — 1991. — Vol. 11. — P. 3727–3737.
36. *Flores-Hernandez J., Hernandez S., Snyder G. L. et al.* D1 Dopamine receptor activation reduces GABAA receptor currents in neostriatal neurons through a PKA/DARPP-32/PP1 signaling cascade // *J. Neurophysiol.* — 2000. — Vol. 83, N 5. — P. 2996–3004.
37. *Florey E.* Neurotransmitters and modulators in the animal kingdom // *Fed. Proc.* — 1967. — Vol. 26, N 4. — P. 1164–1178.
38. *Friedman E., Jin L.-Q., Cai G.-P. et al.* D1-like dopaminergic activation of phosphoinositide hydrolysis is independent of D1A dopamine receptors: evidence from D1A knockout mice // *Mol. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 51. — P. 6–11.
39. *Furmidge L., Tong Z.-Y., Petry N. et al.* Effects of low, autoreceptor selective doses of dopamine agonists on the discriminative cue and locomotor hyperactivity produced by d-amphetamine // *J. Neural. Transmiss. Gen. Sec.* — 1991. — Vol. 86, N 1. — P. 61–70.
40. *Gorelova N. A., Yang C. R.* Dopamine D1/D5 receptor activation modulates a persistent sodium current in rat prefrontal cortical neurons in vitro // *J. Neurophysiol.* — 2000. — Vol. 84. — P. 75–87.
41. *Greengard P., Allen P. B., Nairn A. C.* Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/Protein Phosphatase-1 cascade // *Neuron.* — 1999. — Vol. 23. — P. 435–447.
42. *Creese I., Burt D. R., Snyder S. H.* Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs // *Science.* — 1976. — Vol. 192. — P. 481–483.
43. *Greif G. J., Lin Y.-J., Liu J.-C. et al.* Dopamine-modulated potassium currents on rat striatal neurons: specific activation and cellular expression // *J. Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 4533–4544.
44. *Herlitze S., Garcia D. E., Mackie K. et al.* Modulation of Ca²⁺ channels by G-protein beta gamma subunits // *Nature.* — 1996. — Vol. 380. — P. 258–262.
45. *Herrling P. L., Hull C. D.* Ionophoretically applied dopamine depolarises and hyperpolarizes the membrane of cat caudate neurons // *Brain Res.* — 1980. — Vol. 102. — P. 441–462.
46. *Hidaka T., Osa T., Twarog B. M.* The action of 5-hydroxytryptamine of Mytilus smooth muscle // *J. Physiol. London.* — 1967. — Vol. 192. — P. 869–877.
47. *Hooper K. C., Banks D. A., Stordahl L. J. et al.* Quipirole inhibits striatal and excites pallidal neurons in freely moving rats // *Neurosci. Lett.* — 1997. — Vol. 237. — P. 69–72.
48. *Hu X.-T., Wang R. Y.* Comparison of effects of D-1 and D-2 dopamine receptor agonists on neurons in the rat caudate putamen: an electrophysiological study // *J. Neurosci.* — 1988. — Vol. 8. — P. 4340–4348.
49. *Ikeda S. R.* Voltage-dependent modulation of N-type calcium channels by G-protein subunits // *Nature.* — 1996. — Vol. 380. — P. 255–58.
50. *Johansen P. A., Hu X.-T., White F. J.* Relationship between D1 dopamine receptors, adenylate cyclase, and the electrophysiological responses of rat nucleus accumbens neurons // *J. Neural. Transmutat. Gen. Sect.* — 1991. — Vol. 86. — P. 97–113.
51. *Johnson S. W., Palmer M. R., Freedman R.* Effects of dopamine on spontaneous and evoked activity of caudate neurons // *Neuropharmacology.* — 1983. — Vol. 22. — P. 843–851.
52. *Kemnitz C. P.* Dopaminergic modulation of spinal neurons and synaptic potentials in the Lamprey spinal cord // *The J. of Neurophys.* — 1997. — Vol. 77, N 1. — P. 289–298.
53. *Kerwin R.* Discontinued drugs in 2005: schizophrenia drugs // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2006. — Vol. 15, N 12. — P. 1487–1495.
54. *Kitai S. T., Sugimori M., Kocsis J. D.* Excitatory nature of dopamine in the nigrocaudate pathway // *Exp. Brain Res.* — 1976. — Vol. 24. — P. 351–363.
55. *Kitai S. T., Surmeir D. J.* Cholinergic and dopaminergic modulation of potassium conductances in neostriatal neurons // *Adv. Neurol.* — 1993. — Vol. 60. — P. 40–52.
56. *Kupfermann I.* Modulatory actions of neurotransmitters // *Ann. Rev. Neurosci.* — 1979. — Vol. 2. — P. 447–65.
57. *Kuznetsova A. V., Dert R. C.* A model for modulation of neuronal synchronization by D4 dopamine receptor-mediated phospholipid methylation // *J. Comput. Neurosci.* — 2007. Oct. 11.
58. *Laitinen J. T.* Dopamine stimulates K⁺ efflux in the chick retina via D1 receptors independently of adenylate cyclase activation // *Journal Neurochem.* 1993. — Vol. 61. — P. 1461–1469.
59. *Langston J. W., Ballard P.* Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP): implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease // *Can. J. Neurol. Sci.* — 1984. — Vol. 11, N 1. — P. 160–165.
60. *Liu F., Wan Q., Pristupa Z. B., Yu X. M.* Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D5 and gamma-aminobutyric acid A receptors // *Nature.* — 2000. — Vol. 403. — P. 274–280.
61. *Lynch M. R.* Dissociation of autoreceptor activation and behavioral consequences of low-dose apomorphine treatment // *Progr. in Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.* 1991. — Vol. 15, N 5. — P. 689–698.
62. *Mahan L. C., Burch R. M., Monsma F. J. et al.* Expression of striatal D1 dopamine receptors coupled to inositol phosphate production and Ca²⁺ mobilization in *Xenopus oocytes* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — Vol. 87. — P. 2196–2200.
63. *Mailman R. B., Schulz D. W., Kilts C. D. et al.* Multiple forms of the D1 dopamine receptor: its linkage to adenylate cyclase and psychopharmacological effects // *Psychopharmacol. Bull.* — 1986. — Vol. 22. — P. 593–598.
64. *Maitra K. K., Seth P., Ross H. G.* Presynaptic dopaminergic inhibition of the spinal reflex in rats // *Brain Res. Bull.* — 1992. — Vol. 28. — P. 817–819.
65. *Maurice N., Tkatch T., Meisler M.* D1/D5 dopamine receptor activation differentially modulates rapidly inactivating and persistent sodium currents in prefrontal cortex pyramidal neurons // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21, N 7. — P. 2268–2277.
66. *McGeer E. G., McGeer P. L.* Catecholamine content of spinal cord // *J. Biochem. Physiol.* — 1962. — Vol. 40. — P. 1141–1151.
67. *McLennan H., York D. H.* The actions of dopamine on neurones of the caudate nucleus // *J. Physiol.* — 1967. — Vol. 189. — P. 393–402.
68. *McPherson D. R., Kemnitz C. P.* Modulation of lamprey fictive swimming and motoneuron physiology by dopamine and its immunocytochemical localization in the spinal cord // *Neurosci. Lett.* — 1994. — Vol. 166. — P. 23–26.
69. *Meltzer H. Y.* Relevance of dopamine autoreceptors for psychiatry: preclinical and clinical studies // *Schizophrenia Bull.* — 1980. — Vol. 6. — P. 456–475.
70. *Memo M., Missale C., Carruba M. O. et al.* Pharmacology and biochemistry of dopamine receptors in the central nervous system and peripheral tissue // *J. Neural. Transm. Suppl.* — 1986. — Vol. 22. — P. 19–32.

71. *Missale C., Nash S.R., Robinson S.W. et al.* Dopamine receptors: from structure to function // *Physiol. Rev.* — 1998. — Vol. 78. — P. 189–225.
72. *Moyer J.T., Wolf J.A., Finkel L.H.* Effects of dopaminergic modulation on the integrative properties of the ventral striatal medium spiny neuron // *J. Neurophysiol.* — 2007. — Vol. 98, N 6. — P. 3731–3748.
73. *Nicola S.M., Surmeier J., Malenka R.C.* Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens // *Annu. Rev. Neurosci.* — 2000. — Vol. 23. — P. 185–215.
74. *Nieoullon A.* Dopamine and the regulation of cognition and attention // *Prog. Neurobiol.* — 2002. — Vol. 67, N 1. — P. 53–83.
75. *Nieoullon A., Amalric M.* Dopaminergic receptors: structural features and functional implications // *Rev. Neurol. (Paris)*. — 2002. — Vol. 158, N 1. — P. S59–68.
76. *Nieoullon A., Coquerel A.* Dopamine: a key regulator to adaptation, emotion, motivation and cognition // *Curr. Opin. Neurol.* — 2003. — Vol. 16, N 2. — P. S3–9.
77. *Norcross K., Spehlmann R.A.* A quantitative analysis of the excitatory and depressant effects of dopamine on the firing of caudate neurons: electrophysiological support for the existence of two distinct dopamine-sensitive receptors // *Brain Res.* — 1978. — Vol. 156. — P. 168–174.
78. *O'Donnell P., Grace A.A.* Tonic D2-mediated attenuation of cortical excitation in nucleus accumbens neurons recorded in vitro // *Brain Res.* — 1994. — Vol. 634. — P. 105–112.
79. *Pacheco-Cano M.T., Bargas J., Hernandez-Lopez S. et al.* Inhibitory action of dopamine involves a subthreshold Cs^+ -sensitive conductance in neostriatal neurons // *Exp. Brain Res.* — 1996. — Vol. 110. — P. 205–211.
80. *Parolaro D., Realini N., Vigano D.* The endocannabinoid system and psychiatric disorders // *Exp. Neurol.* — 2010. — Vol. 224, N 1. — P. 3–14.
81. *Penit-Soria J., Audinat E., Crepel F.* Excitation of rat prefrontal cortical neurons by dopamine: an in vitro electrophysiological study // *Brain Res.* — 1987. — Vol. 425. — P. 263–274.
82. *Perez M.F., White F.J., Hu X.T.* Dopamine D2 receptor modulation of K^+ channel activity regulates excitability of nucleus accumbens neurons at different membrane potentials // *Journal Neurophysiol.* — 2006. — Vol. 96. — P. 2217–2228.
83. *Pierre J., Mahouche M., Suderevskaya E.I.* Immunocytochemical localization of dopamine and its synthetic enzymes in the central nervous system of the lamprey *Lamprocyttus fluviatilis* // *J. Comp. Neurol.* — 1997. — Vol. 380, N 1. — P. 119–35.
84. *Pirou S., Godbout R., Mantz J. et al.* Inhibitory effects of ventral tegmental area stimulation on the activity of prefrontal cortical neurons: evidence for the involvement of both dopaminergic and GABAergic components // *Neuroscience*. — 1992. — Vol. 49. — P. 857–865.
85. *Pombal M.A., El Manira A., Grillner S.* Afferents of the lamprey striatum with special reference to the dopaminergic system: a combined tracing and immunohistochemical study // *J. Comp. Neurol.* — 1997. — Vol. 386, N 1. — P. 71–91.
86. *Porrino L.J., Burns R.S., Crane A.M. et al.* Local cerebral metabolic effects of L-dopa therapy in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in monkeys // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1987. — Vol. 84, N 16. — P. 5995–5999.
87. *Roberts B.L., Meredith G.E., Maslam S.* Immunocytochemical analysis of the dopamine system in the brain and spinal cord of the european eel, *Anguilla* // *Anat. Embryol.* — 1989. — Vol. 180. — P. 401–412.
88. *Rodrigues P.D.S., Dowling J.E.* Dopamine induces neurite retraction in retinal horizontal cells via diacylglycerol and protein kinase C // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1990. — Vol. 87. — P. 9693–9697.
89. *Rovainen C.M.* Neurobiology of lampreys // *Physiol. Rev.* — 1979. — Vol. 59. — P. 1007–1077.
90. *Salgado-Pineda P., Delaveau P., Blin O.* Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception // *Clin. Neuropharmacol.* — 2005. — Vol. 28, N 5. — P. 228–237.
91. *Scatton B., Sanger D.J.* Pharmacological and molecular targets in the search for novel antipsychotics // *Behav. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 11, N 3–4. — P. 243–256.
92. *Schiffmann S.N., Lledo P.M., Vincent J.D.* Dopamine D1 receptor modulates the voltage-gated sodium current in rat striatal neurones through a protein kinase A // *Journal Physiol. (Lond)*. — 1995. — Vol. 483. — P. 95–107.
93. *Scholand J.L., Shupliakov O., Grillner S. et al.* Synaptic and nonsynaptic monoaminergic neuron systems in the lamprey spinal cord // *J. Comp. Neurol.* — 1996. — Vol. 372, N 2. — P. 229–244.
94. *Scholand J., Shupliakov O., Wikstrom M. et al.* Control of lamprey locomotor neurons by colocalized monoamine transmitters // *Nature*. — 1995. — Vol. 374, N 6519. — P. 266–268.
95. *Seamans J.K., Gorelova N., Durstewitz D. et al.* Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21, N 10. — P. 3628–3638.
96. *Seamans J.K., Yang C.R.* The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex // *Prog. Neurobiol.* — 2004. — Vol. 74, N 1. — P. 1–58.
97. *Sidhu A.* Coupling of D1 and D5 dopamine receptors to multiple G proteins: implications for understanding the diversity in receptor-G protein coupling // *Mol. Neurobiol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 125–134.
98. *Snyder S.H., Bannerjee S.P., Yamamura H.I. et al.* Drugs neurotransmitters, and schizophrenia // *Science*. — 1974. — Vol. 184. — P. 1243.
99. *Surmeier D.J., Eberwine J., Wilson C.J. et al.* Dopamine receptor subtypes colocalize in rat striatonigral neurons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1992. — Vol. 89. — P. 10178–10182.
100. *Surmeier D.J., Kitai S.T.* D1 and D2 dopamine receptor modulation of sodium and potassium currents in rat neostriatal neurons // *Prog. Brain Res.* — 1993. — Vol. 99. — P. 309–324.
101. *Svensson E., Wooley J., Wikstrom M.* Endogenous dopaminergic modulation of the lamprey spinal locomotor network // *Brain Res.* — 2003. — Vol. 970. — P. 1–8.
102. *Trantham-Davidson H., Neely L.C., Lavin A. et al.* Mechanisms underlying differential D1 versus D2 dopamine receptor regulation of inhibition in prefrontal cortex // *J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 24, N 47. — P. 10652–10659.
103. *Twery M.J., Thompson L.A., Walters J.R.* Intracellularly recorded response of rat striatal neurons in vitro to fenoldopam and SKF38393 following lesions of mid-brain dopamine cells // *Synapse*. — 1994. — Vol. 18. — P. 67–78.
104. *Uchimura N., Higashi H., Nishi S.* Hyperpolarizing and depolarizing actions of dopamine via D1 and D2 receptors on nucleus accumbens neurons // *Brain Res.* — 1986. — Vol. 375. — P. 368–372.
105. *Uchimura N., North R.A.* Actions of cocaine on rat nucleus accumbens neurones in vitro // *Br. J. Pharmacol.* — 1990. — Vol. 99. — P. 736–740.
106. *Undie A.S., Weinstock J., Sarau H.M. et al.* Evidence for a distinct D1-like dopamine receptor that couples to activation of phosphoinositide metabolism in brain // *J. Neurochem.* — 1994. — Vol. 62. — P. 2045–2048.
107. *Weiner I., Ben-Shahar O., Katz Y. et al.* The dopaminergic system and nonreinforcement // *J. Psychopharmacol.* — 1989. — Vol. 3, N 4. — P. 27–34.
108. *Weiss K.R., Cohen J.L., Kupfermann I.* Modulatory control of buccal musculature by a serotonergic neurin (meta-

- cerebral cell) in *Aplysia* // *J. Neurophysiol.* — 1978. — Vol. 41. — P. 181–203.
109. *White F. J., Wang R. Y.* Electrophysiological evidence for the existence of both D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat nucleus accumbens // *J. Neurosci.* — 1986. — Vol. 6. — P. 274–280.
 110. *Wikstrom M. A., Grillner S., Maira A.* Inhibition of N- and L-type Ca^{2+} currents by dopamine in lamprey spinal motoneurons // *Neuroreport.* — 1999. — Vol. 10, N 15. P. 3179–3183.
 111. *Wikstrom M., EL Manira A., Zhang W.* et al. Dopamine and 5-HT modulation of synaptic transmission in the lamprey spinal cord // *Soc. Neurosci. Abstr.* — 1995. — Vol. 21. — P. 1145–1153.
 112. *Yan Z., Surmeier D. J.* D5 dopamine receptors enhance Zn^{2+} -sensitive GABA (A) currents in striatal cholinergic interneurons through a PKA/PP1 cascade // *Neuron.* — 1997. — Vol. 19. — P. 1115–1126.
 113. *Yang C. R., Seamans J. K.* Dopamine D1 receptor actions in layers V–VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration // *J. Neurosci.* — 1996. — Vol. 16. — P. 1922–1935.
 114. *Zhang X.-F., Hu X.-T., White F. J.* Whole-cell plasticity in cocaine withdrawal: reduced sodium currents in nucleus accumbens neurons // *J. Neurosci.* — 1998. — Vol. 18. — P. 488–498.

115. *Zieglgänsberger W., Bayerl H.* The mechanism of inhibition of neuronal activity by opiates in the spinal cord of cat // *Brain Res.* — 1976. — Vol. 115. — P. 111–128.

DOPAMINERGIC MODULATION OF Na^+ , K^+ AND GABA-ACTIVATED CURRENTS IN NEURONS OF THE MAMMALIAN CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Bukinich A. A., Shabanov P. D.

♦ Summary: The modern investigations of dopaminergic modulation of voltage-dependent Na^+ , K^+ and GABA-activated currents in neurons of the mammalian central nervous system are reviewed in the paper. On the base of own findings and literature data concerning modulating functions of dopamine on voltage-dependent Na^+ , K^+ and GABA-activated currents in neurons of the mammalian central nervous system was shown that dopamine caused individual and often not one-directed effect in various neurons of the central nervous system. A type of dopamine effect can be determined by the prevalence of the class/type of dopamine receptors on membrane of a neuron.

♦ Key words: dopamine; D1-, D2-receptors; modulation; central nervous system.

♦ Информация об авторах

Букинич Анна Александровна — к. б. н., научный сотрудник отдела нейрофармакологии. НИИ экспериментальной медицины им. С. В. Аничкова СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.

Шабанов Петр Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. НИИ экспериментальной медицины С. В. Аничкова СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. Заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Bukinich Anna Aleksandrovna — PhD (Physiology), researcher, S. V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. 197376, St.-Petersburg, Acad. Pavlov St., 12.

Shabanov Petr Dmitriyevich — D.Sci. (Pharmacology), Head, S. V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology. 197376, St.-Petersburg, Acad. Pavlov St., 12. D.Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology, S. M. Kirov Military Medical Academy. 194044, St.-Petersburg, Acad. Lebedev St., 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.