

РОЛЬ АЦЕТИЛХОЛИНА И ГАМК-ТОРМОЖЕНИЯ В ГЕНЕРАЦИИ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ В НЕЙРОННЫХ СЕТЯХ, ОБЪЕДИНЯЮЩИХ НОВУЮ КОРУ, ГИППОКАМП, БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ И ТАЛАМУС

© 2020 г. И. Г. Силькис*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

Поступила в редакцию 06.08.2019 г.

После доработки 16.09.2019 г.

Принята к публикации 08.10.2019 г.

Проведен анализ влияний ацетилхолина и ГАМК-торможения на функционирование параллельных, топически организованных нейронных цепей новая кора—базальные ганглии—таламус—новая кора, включающих префронтальную и сенсорные области коры, а также цепь гиппокамп—базальные ганглии—таламус—гиппокамп. Аномальные изменения концентрации ацетилхолина, а также эффективности торможения и возбуждения в этих цепях могут приводить к возникновению различных видов эпилепсии. В появлении эпилептоидной активности могут участвовать длительноаксонные ГАМКергические клетки, способствующие синхронизации разрядов возбудительных нейронов в разных структурах. Обсуждается роль ГАМКергических взаимодействий между ядрами базальных ганглиев; ГАМКергических входов из поля СА1 гиппокампа в медиальную перегородку и ретро-спленальную кору; из новой коры в стриатум; из наружной части бледного шара в стриатум и новую кору. Выдвигается гипотеза о том, что ограниченность во времени эпилептоидной активности является следствием функционирования нескольких цепей отрицательной обратной связи. Эти цепи находятся под влиянием холинергических входов из педункулопонтинного ядра в базальный передний мозг, таламус, стриатум, выходные ядра базальных ганглиев, наружную часть бледного шара. Комплексный характер влияния ацетилхолина определяется наличием холинорецепторов разных типов на возбудительных и тормозных нейронах во всех структурах, а также различной связываемостью рецепторов с ацетилхолином. Из проведенного анализа следует, что к подавлению эпилептоидной активности может привести усиление цепи отрицательной обратной связи, образованной тормозным входом из наружной части бледного шара в неокортекс. Для этого необходимо снизить активность ГАМКергических шипиковых клеток стриатума, проецирующихся на нейроны наружной части бледного шара. Поскольку такому снижению способствуют антагонисты мускариновых М1 рецепторов, они могут использоваться для подавления эпилептоидной активности. Обсуждаются проблемы побочных эффектов от воздействия на мускариновые рецепторы при лечении различных заболеваний, включая нейродегенеративные. С целью уменьшения побочных эффектов, вызываемых антагонистами М1 рецепторов и другими антиэпилептическими препаратами, предложено снижать их дозу и использовать антагонисты аденозиновых А2А рецепторов. Поскольку выводы работы согласуются с известными результатами экспериментальных и клинических исследований, они могут быть использованы для направленного поиска препаратов, облегчающих симптомы эпилепсии различных типов.

Ключевые слова: эпилептоидная активность, ацетилхолин, ГАМК-торможение, мускариновые М1 рецепторы, гиппокамп, базальные ганглии, отрицательная обратная связь

DOI: 10.31857/S1027813320020120

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ:

АХ — ацетилхолин;

БГ — базальные ганглии;

БПМ — базальный передний мозг;

БШв — внутренняя часть бледного шара;

БШн — наружная часть бледного шара;

БЯМ — базальное ядро Мейнерта;

ГП — гиппокамп;

ДД — длительная депрессия эффективности возбудительной передачи;

* Адресат для корреспонденции: 117865 Россия, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а; e-mail: isa-silkis@mail.ru.

ДП – длительная потенциация эффективности возбуждательной передачи;

ДПБ – диагональная полоска Брока;

ЛП – латеральная часть перегородки;

МП – медиальная часть перегородки;

ПфК – префронтальная кора;

ППЯ – педункулопонтинное ядро;

РЕ – таламическое ядро реуниенс;

РТЯ – ретикулярное таламическое ядро;

С-Н – стрионигральные шипиковые клетки;

С-П – стриопаллидарные шипиковые клетки;

СРТЯ – специфические релейные таламические ядра;

СТЯ – субталамическое ядро;

ХИ – холинергические интернейроны стриатума;

ЧВр – ретикулярная часть черного вещества;

ЭК – энторинальная кора.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что нейронные сети, содержащие гиппокамп и новую кору, могут быть легко вовлечены в судорожную активность [1]. Обычно в нейронной сети происходит постоянное изменение соотношения между возбуждением и торможением, которое позволяет поддерживать возбудимость клеток в определенных физиологических рамках. Однако даже небольшой сдвиг в этом соотношении может привести к судорожной активности, которая характеризуется чрезмерной синхронизацией нейронных разрядов в сетях, включающих различные типы ГАМКергических интернейронов [2]. Хотя в мозге всего 25% клеток является тормозными, они играют существенную роль в модуляции активности в сети (см. обзор [3]). В течение длительного времени полагали, что появление такой формы судорожной активности, как абсанс эпилепсия, характеризующаяся частотой 2–4 Гц, связано с аномальной активностью в таламо-кортикальной цепи. Однако при судорожной активности изменения наблюдаются не только во фронтальной коре и различных ядрах таламуса, включая относящиеся к лимбической системе передние таламические ядра, но и в гиппокампе, миндалине, базальных ганглиях (БГ), ядрах моста [4]. Очевидно, что БГ должны играть важную роль в регулировании судорожной активности, поскольку нейроны таламуса и моста находятся под тормозным контролем со стороны ГАМКергических клеток выходных ядер БГ – ретикулярной части черного вещества (ЧВр) и внутренней части бледного шара (БШв) (рис. 1).

Оптогенетическая методика позволила выявить различную роль в эпилептогенезе тормозных интернейронов разных типов [2]. В здоровом

мозге тормозные интернейроны, вовлеченные в афферентное и возвратное торможение, обеспечивают локальное торможение, следующее за возбуждением [5], причем эти интернейроны позволяют сдвинуть баланс в сторону от генерации судорожной активности к нормальной активности [1]. Однако снижение эффективности возвратного торможения может привести к гиперовозбудимости и эпилептоидной активности [6]. Важно отметить, что кроме тормозных интернейронов существенную роль в функционировании нейронных цепей должны играть длинноаксонные ГАМКергические клетки, которые иннервируют нейроны других структур. К длинноаксонным можно отнести проекционные ГАМКергические нейроны разных ядер БГ, включая шипиковые клетки стриатума, нейроны ЧВр, БШв и наружной части бледного шара (БШн). Недавно в моторной коре были обнаружены содержащие соматостатин и парвальбумин длинноаксонные тормозные нейроны, которые моносинаптически иннервируют шипиковые нейроны входной структуры БГ – дорзального стриатума [7]. Длинноаксонные тормозные нейроны имеются и в медиальной префронтальной коре (ПфК), причем они играют важную роль в жизнедеятельности, участвуя в обучении [8].

Теоретическое моделирование показало, что ритмические разряды (осцилляции) могут возникнуть в нейронной сети с взаимосвязанными тормозными клетками при наличии достаточно сильного возбуждения, причем частота осцилляций зависит от силы торможения, а их амплитуда (мощность) – от величины возбуждения [9]. С нашей точки зрения, к такой сети может быть отнесена и нейронная сеть, включающая параллельные цепи новая кора–базальные ганглии–таламус–новая кора (К–БГ–Т–К), содержащие префронтальные и сенсорные области коры, а также цепь гиппокамп–базальные ганглии–таламическое ядро реуниенс–гиппокамп (ГП–БГ–РЕ–ГП) (рис. 1). Ранее нами был проведен анализ некоторых особенностей функционирования этих цепей, которые могут лежать в основе генерации тета-ритма, характерного для здорового мозга [10]. Мы полагаем, что судорожную активность можно рассматривать как один из видов ритмической активности. Поэтому, некоторые результаты анализа возможных механизмов генерации тета-ритма могут быть использованы и для понимания механизмов возникновения судорожных разрядов. Ранее при анализе функционирования нейронных цепей, включающих БГ, нами было учтено влияние тормозного входа из БШн в стриатум [11, 12], но в нейронную сеть не были включены длинноаксонные тормозные нейроны, проецирующиеся в новую кору.

Анализ механизмов влияния ацетилхолина (АХ) на эпилептоидную активность представляет

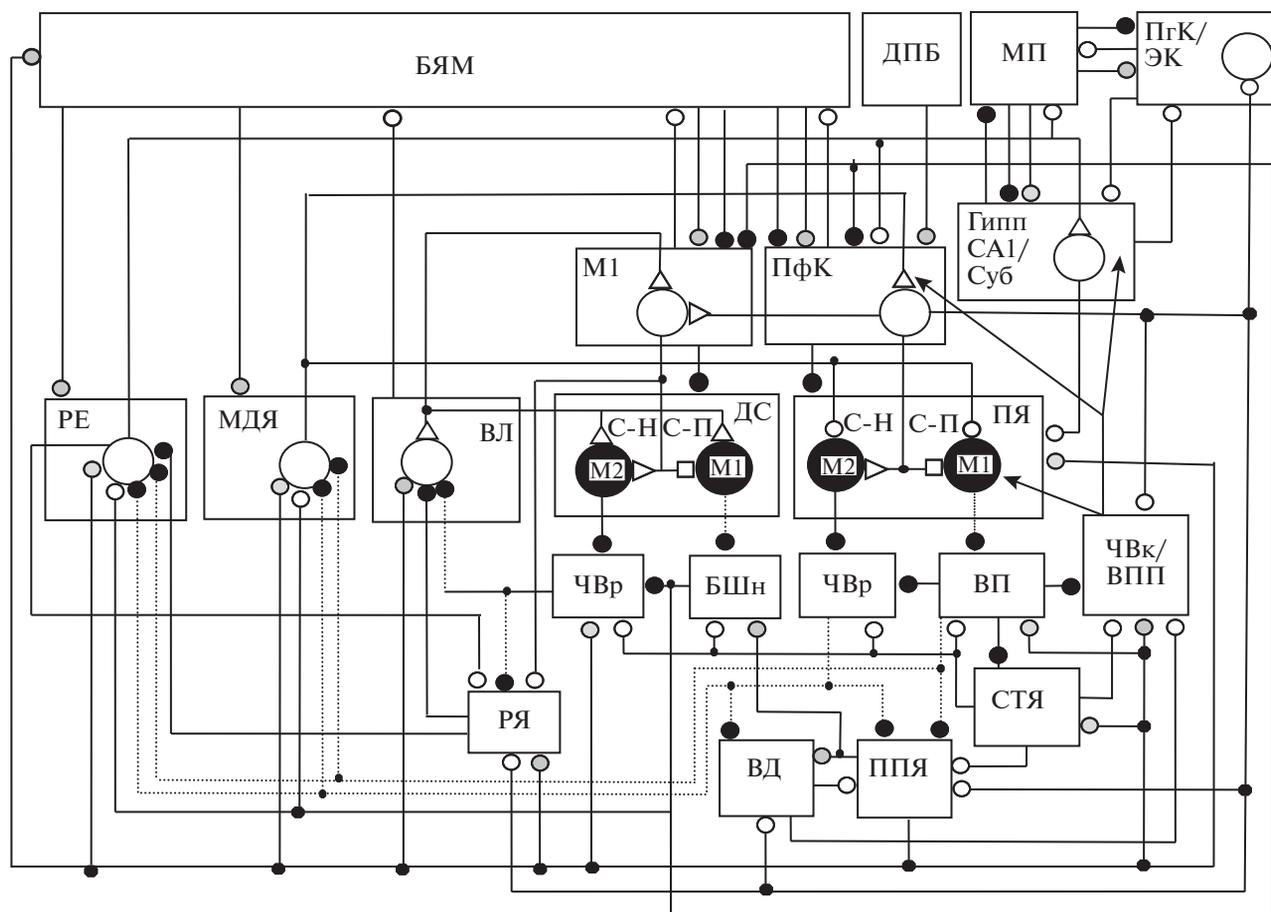


Рис. 1. Схема функциональной организации нейронных цепей, участвующих в генерации судорожной активности. Области коры: М1 – первичная моторная; ПФК – префронтальная; ПгК – парагиппокампа; ЭК – энторинальная. Гипп – гиппокамп; СА1 – поле гиппокампа; Суб – субикулюм. Холинергические структуры: БЯМ – базальное ядро Мейнерта, МП – медиальная перегородка, ДПБ – диагональная полоска Брока; ППЯ – педункулопонтинное ядро. Ядра таламуса: ВЛ – вентролатеральное, МДЯ – медиодорзальное, РЕ – реуниенс; РЯ – ретикулярное. ВД – верхнее двухолмие. Ядра базальных ганглиев: ДС – дорзальный стриатум. ПЯ – прилежащее ядро (вентральный стриатум); БШн – наружная часть бледного шара; ВП – вентральный паллидум; ЧВр и ЧВк – ретикулярная и компактная части черного вещества, соответственно; ВПП – вентральное поле покрышки; СТЯ – субталамическое ядро. С-Н и С-П – стрионигральные и стриопаллидарные шипиковые нейроны, соответственно. М1 и М2 – мускариновые рецепторы. Большие светлые и темные кружки – возбуждательные и тормозные проекционные нейроны, соответственно; маленькие светлые, темные и серые кружки – возбуждательные, тормозные и холинергические входы, соответственно; маленькие треугольники и квадраты – потенцированные и депрессированные возбуждательные входы, соответственно; утолщенные и тонкие линии – сильные и слабые входы, соответственно; стрелки – дофаминергические входы.

интерес в связи с тем, что различные типы и под-типы холинорецепторов располагаются на глутаматергических и ГАМКергических нейронах в указанных выше структурах, участвующих в генерации судорожной активности. Поэтому, под действием АХ должна изменяться эффективность возбуждательных и тормозных связей в каждой из структур и между структурами. Очевидно, что действие АХ является сложным, так как в зависимости от типа рецептора он может способствовать индукции как длительной потенциации (ДП), так и длительной депрессии (ДД) эффективности синаптической передачи. Согласно сформулированным нами унифицированным правилам модуляции для нейронов разных структур [13, 14], активация пост-

синаптических никотиновых рецепторов и мускариновых М1 рецепторов должна способствовать индукции ДП возбуждения и ДД торможения, тогда как активация М2 рецепторов должна способствовать ДД возбуждения и ДП торможения (табл. 1). Таким образом, АХ способствует как увеличению, так снижению активности клеток.

Развитие эпилепсии связывают с различными патологиями в холинергических путях. В частности, одной из причин возникновения судорожной активности является аномальное изменение концентрации АХ. Так, при эпилепсии за счет реорганизации септо-гиппокампаальных холинергических волокон, концентрация АХ увеличивается

Таблица 1. Влияние нейромодуляторов на эффективность возбудительных входов к шипиковым нейронам стриатума, пирамидным клеткам новой коры и гиппокампа

Нейромодулятор	Типы рецепторов	Тип G-белка	Характер влияния агонистов рецепторов на модификацию возбудительных входов к нейронам*			
			стриатума**		ПфК	гиппокампа
			С-Н	С-П		
Ацетилхолин (мускарин)	M1	G _{q/11}		ДП	ДП	ДП
	M2; M4	G _{i/o}	ДД		ДД	ДД
Аденозин	A2A	G _s		ДП	ДП	ДП
	A1	G _{i/o}	ДД		ДД	ДД
Дофамин	D1	G _s	ДП		ДП	ДП
	D2	G _{i/o}		ДД	ДД	ДД
Норадреналин	альфа1	G _{q/11}	ДП		ДП	ДП
	альфа2	G _{i/o}		ДД	ДД	ДД
	бета2	G _s			ДП	ДП
Каннабиноиды	CB1	G _{i/o}	ДД	ДД	ДД	ДД

* Антагонисты рецепторов приводят к противоположному знаку модификации. ** Эффект развивается в случае “сильного” возбудительного входа, позволяющего открыть НМДА каналы на шипиковом нейроне. С-Н – стрионигральные нейроны; С-П – стриопаллидарные нейроны. ДП – длительная потенциация; ДД – длительная депрессия; G_s – цАМФ↑; G_{q/11} – ИнФ₃/диацилглицерол↑; G_{i/o} – цАМФ↓.

ется в вентральном гиппокампе [15]. То, что появление эпилептических разрядов связано с увеличением концентрации АХ, продемонстрировано и в работе [16]. При этом должно измениться соотношение между возбуждением и торможением в сети, так как в зависимости от концентрации активируются рецепторы разных типов, имеющие разное сродство с АХ. Имеются и структурные аномалии. Так, обнаружена реорганизация холинергических волокон из педункулопонтинного ядра (ППЯ) в парафасцикулярное ядро таламуса. У крыс с эпилепсией в этом ядре увеличена плотность варикозных холинергических окончаний. При этом число холинергических клеток не менялось [17]. Одним из ключевых патогенетических механизмов, приводящих к эпилепсии, является усиление функции никотиновых холинорецепторов, содержащих мутированные субъединицы альфа4 или бета2 [18].

Ранее нами был проведен анализ влияния различных концентраций АХ на параметры тета-ритма [10]. Поскольку АХ способствует усилению возбуждения в сети, он может приводить к увеличению выраженности (мощности) тета-ритма. Был проведен анализ только холинергических влияний базального переднего мозга (БПМ) на активность гиппокампа, новой коры и таламуса. Однако не были приняты во внимание данные о наличии холинергических входов из ППЯ в БШн, различные ядра таламуса, ПфК, энторинальную

кору (ЭК) и субталамическое ядро (СТЯ), т.е. структуры, вовлеченные в генерацию эпилептоидной активности.

Нам не известны работы, в которых анализировался бы вклад в генерацию судорожных разрядов многочисленных тормозных взаимодействий между различными структурами центральной нервной системы, а также вклад холинергических влияний не только из БПМ, но и из ППЯ. Целью настоящей работы являлся анализ возможных механизмов участия ГАМК-торможения и АХ в генерации судорожной активности в нейронных сетях, объединяющих новую кору, гиппокамп, БГ, таламус, БПМ и ППЯ.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ НЕЙРОННЫХ ЦЕПЕЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В ГЕНЕРАЦИИ СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ

Особенности ГАМК-торможения в нейронных цепях К–БГ–Т–К и ГП–БГ–РЕ–ГП. Длинноаксонные тормозные нейроны иннервируют соседние тормозные и возбудительные клетки, но в других областях их аксоны обычно оканчиваются на тормозных интернейронах, обеспечивая растормаживание основных клеток [19]. Авторы указанной работы полагают, что длинноаксонные тормозные клетки участвуют в координации во времени активности нейронов в отдаленных обла-

стях мозга. Длинноаксонные тормозные нейроны из медиальной перегородки (МП) иннервируют ГАМКергические интернейроны слоя 2 медиальной части ЭКм, обеспечивая растормаживание пирамидных клеток [20]. Содержащие парвальбумин и кальбиндин нейроны МП различным образом ингибируют специфические интернейроны медиальной ЭК [20]. Реципрокные ГАМКергические связи между гиппокампом и медиальной ЭК, образованные аксонами длинноаксонных тормозных клеток, содержащих парвальбумин и соматостатин, также оканчиваются преимущественно на ГАМКергических интернейронах [21]. Так, ГАМКергические нейроны ЭК, проецирующиеся на ГАМКергические клетки поля СА1 гиппокампа, способствуют возбуждению пирамидных клеток за счет растормаживания и подавления их афферентного торможения [22]. Это афферентное торможение обеспечивается тормозными интернейронами поля СА1, получающими возбуждение из таламического ядра реуниенс (РЕ) [23]. Среди длинноаксонных тормозных нейронов в стратум ориенс поля СА1 гиппокампа выделены клетки, содержащие соматостатин, которые проецируются в субикулум, разные области коры и в МП; а также не содержащие соматостатин клетки, которые не проецируются в МП [24]. В слое радиатум поля СА1 имеется большое число не содержащих соматостатин ГАМКергических клеток, которые проецируются в молекулярный слой субикулума и в ретроспленальную кору. Эти клетки разряжаются с высокой частотой во время тета-ритма и координируют во времени осцилляционную активность нейронов разных структур [24]. В слое 1 ретроспленальной коры сигналы от длинноаксонных ГАМКергических нейронов поля СА1 взаимодействуют с возбуждательным входом из передних таламических ядер [25]. Через расположенные в слое 1 дендриты пирамидных клеток слоя 5 ретроспленальной коры ГАМКергические нейроны поля СА1 могут ингибировать активность этих пирамид [25]. Поскольку нейроны ретроспленальной коры проецируются в парагиппокампальную область и в ЭК, а последняя в гиппокамп, образуется цепь, включающая как возбуждательные, так и тормозные влияния.

Обращает на себя внимание тот факт, что в дорзальном стриатуме аксонные окончания длинноаксонных тормозных нейронов моторной и слуховой областей новой коры обнаружены не на интернейронах, а на стрионигральных (С-Н) и стриопаллидарных (С-П) шипиковых клетках, которые дают начало соответственно прямому и не прямому пути через БГ [7, 26]. Латентные периоды тормозных постсинаптических потенциалов (ТПСП) в шипиковых клетках, вызванных оптической стимуляцией тормозных клеток в коре, составляли 2.2 ± 0.11 мс, что указывает на их моносинаптическую природу [7]. О важной роли этих длинноак-

сонных тормозных нейронов свидетельствует тот факт, что при их оптогенетической стимуляции менялся характер локомоций [26]. Располагающиеся в ПФК экспрессирующие парвальбумин длинноаксонные тормозные нейроны с быстрыми спайками моносинаптически иннервируют шипиковые нейроны вентрального стриатума — прилежащего ядра [8]. Длинноаксонные ГАМКергические нейроны моторных областей коры иннервируют не только шипиковые клетки, но и холинергические интернейроны стриатума (ХИ). Наиболее существенное воздействие на ХИ стриатума оказывают содержащие соматостатин нейроны первичной области моторной области [26].

Показано, что во время начала движения активируются и С-Н, и С-П нейроны [27], и что латентные периоды возбуждательных ответов С-Н и С-П клеток на стимуляцию коры одинаковы [28]. По-видимому, кортико-стриатное торможение также поступает на оба типа шипиковых клеток одновременно. По аналогии с точкой зрения, что тормозный вход на дендриты позволяет суммировать возбуждение в более широком временном интервале (синаптическая интеграция) [29], было высказано предположение, что интегрирующий эффект может иметь место и для тормозного кортико-стриатного входа [7]. Поскольку при наличии торможения нейроны стриатума слабее возбуждаются нейронами коры, чем в его отсутствие, НМДА-каналы могут открываться на меньшем числе шипиковых клеток и только для них правила модификации будут такими же, как в гиппокампе и новой коре [30] (табл. 1), так что увеличение силы возбуждения приведет к ДП эффективности кортико-стриатного входа. На этих клетках ДП возбуждательного входа будет сопровождаться ДД тормозного кортико-стриатного входа, так что на нейроне произойдет контрастное выделение сигнала. На тех шипиковых клетках, возбуждательный корковый вход к которым слабый, НМДА-каналы останутся закрытыми, поэтому правила модификации изменятся на противоположные [30]. При этом будут одновременно индуцироваться ДД на возбуждательном входе и ДП на тормозном входе. В результате произойдет более выраженное подавление слабого сигнала.

К такому же эффекту может привести афферентное торможение, обусловленное возбуждательным входом из коры к тормозным интернейронам стриатума [31]. Показано, что при увеличении активности в коре и усилении возбуждения тормозных интернейронов стриатума увеличиваются ТПСП в шипиковых клетках [32]. Афферентное торможение является столь эффективным, что один интернейрон генерирует ТПСП в большом числе шипиковых клеток, и этого достаточно для одновременного предотвращения их разрядов [33]. Поскольку один интернейрон мо-

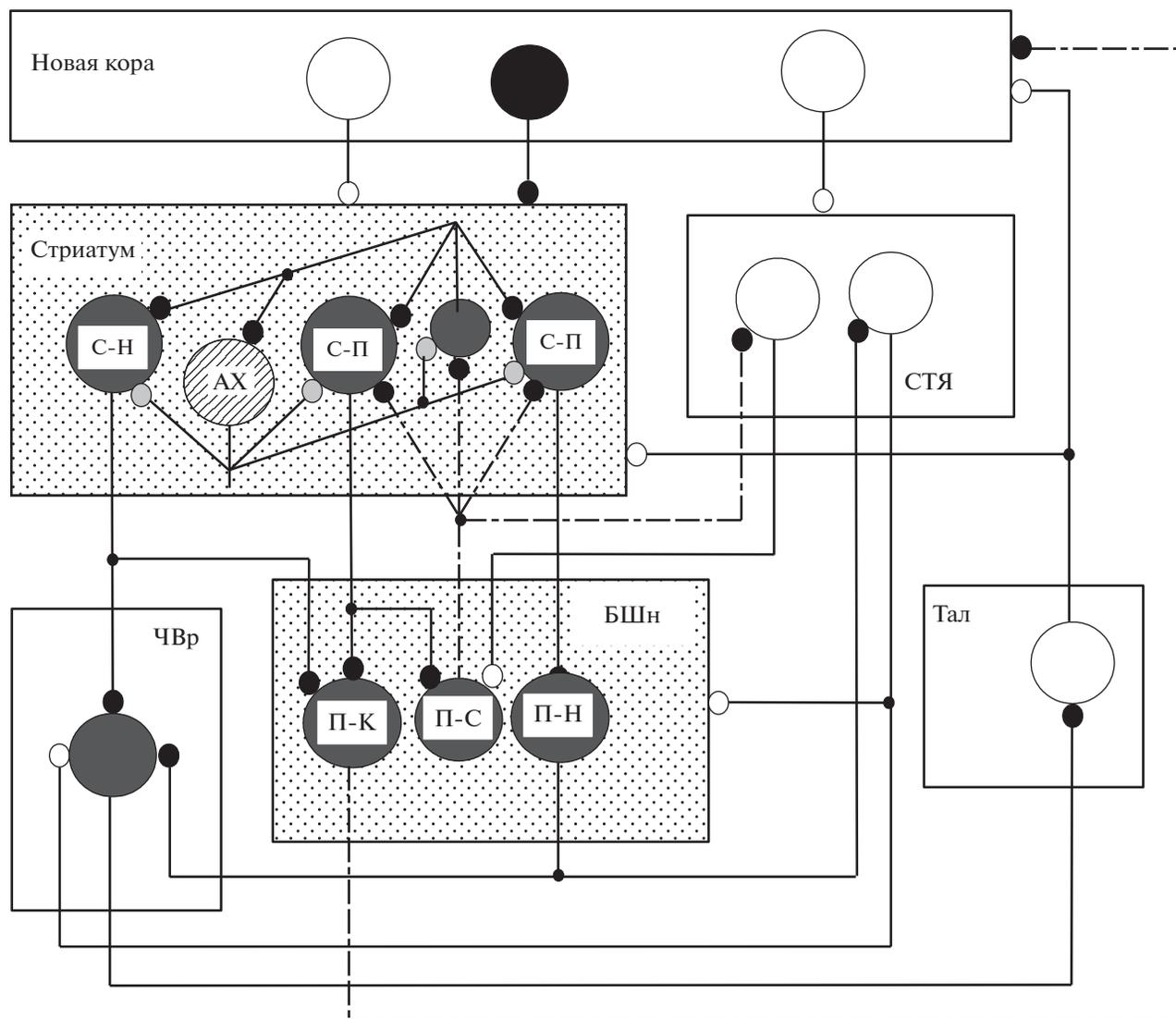


Рис. 2. Схема функциональной организации цепи отрицательной обратной связи: новая кора – стриатум – наружная часть бледного шара – новая кора. Большой заштрихованный кружок – холинергический интернейрон. П-К, П-С, П-Н – паллидо-корковый, паллидостриатный, паллидо-нигральный нейроны, соответственно. Тал – таламус. Штрих-пунктирные линии соединяют звенья цепей отрицательной обратной связи. Остальные сокращения как на рис. 1.

жет существенно увеличить ЛП разрядов группы соседних шипиковых клеток [34], предполагают, что интернейроны синхронизируют их активность [35]. Также в стриатуме действует латеральное торможение между шипиковыми клетками, возможные механизмы действия которого рассмотрены нами ранее [36].

Имеются как нисходящие, так и восходящие тормозные влияния. Они образуются благодаря наличию проекций от длинноаксонных ГАМКергических нейронов БШн во фронтальную кору, где оканчиваются на возбуждительных и тормозных клетках [37]. Поскольку БШн находится под тормозным контролем со стороны и С-П, и С-Н шипиковых клеток [37] (рис. 2), указанные входы в кору должны зависеть от функционирования

стриатума. Нейроны БШн также оказывают тормозное влияние на шипиковые нейроны стриатума [38, 39] (рис. 2). Поскольку локальная аппликация в стриатум антагониста ГАМКа-рецепторов бикикуллина вызвала сильные разряды не только шипиковых клеток, но и тормозных интернейронов [40], можно полагать, что клетки БШн оказывают на шипиковые нейроны как ингибирующее, так и растормаживающее действие (рис. 2). К длинноаксонным относятся и ГАМКергические нейроны выходных ядер БГ проецируются на нейроны таламуса и ППЯ.

Возможные механизмы участия ацетилхолина в функционировании нейронных цепей К–БГ–Т–К и ГП–БГ–РЕ–ГП. Ацетилхолин влияет на прохождение сигналов через БГ, во-первых, благода-

Таблица 2. Предлагаемые направления поиска антиэпилептических веществ (агонистов или антагонистов рецепторов определенных типов)

Нейромодулятор	Типы рецепторов	Рекомендуемые направления поиска антиэпилептических веществ	Влияние активации рецепторов на модификацию возбудительных входов к нейронам			Изменение активности нейронов БШн	Изменение активности нейронов ПфК и гиппокампа
			стриатума		ПфК, гиппокампа		
			С-Н	С-П			
Ацетилхолин (мускарин)	M1	Антагонисты		ДД	ДД	Увеличение*	Уменьшение**
	M2; M4	Агонисты	ДД		ДД		
Аденозин	A2A	Антагонисты		ДД	ДД		
	A1	Агонисты	ДД		ДД		
Дофамин	D1 ₅	Антагонисты	ДД		ДД		
	D2	Агонисты		ДД	ДД		
Норадреналин	альфа1	Антагонисты	ДД		ДД		
	альфа2	Агонисты		ДД	ДД		
	бета	Антагонисты			ДД		
Каннабиноиды	CB1	Агонисты	ДД	ДД	ДД		

* Использование предлагаемых веществ может привести к усилению активности нейронов БШн вследствие индукции ДД на возбудительных входах к ГАМКергическим С-Н и С-П клеткам и ослабления их ингибирующего воздействия на нейроны БШн; ** ослаблению активности пирамидных нейронов новой коры и гиппокампа, вследствие длительной депрессии эффективности их возбудительных входов и усиления их торможения со стороны ГАМКергических нейронов БШн.

ря его выделению из терминалей ХИ стриатума (рис. 2). Вклад ХИ в функционирование стриатума определяется тем, что выделяемый ими АХ воздействует на мускариновые М2/М4 рецепторы на С-Н клетках, способствуя индукции на них ДД, а также на мускариновые М1 рецепторы на С-П клетках способствуя индукции на них ДП [41] (табл. 1). Поэтому, для растормаживания таламических клеток со стороны нейронов выходных ядер БГ, необходимо использовать антагонисты указанных рецепторов [41] (табл. 2). Недавно получены данные, свидетельствующие в пользу предложенного нами механизма влияния АХ на функционирование БГ [42]. Кроме того АХ, выделяемый ХИ, может воздействовать на никотиновые рецепторы на ГАМКергических интернейронах стриатума, что способствует увеличению их возбуждения и усилению ингибирования шипиковых клеток [43]. Отмечено однако, что активация никотиновых рецепторов оказывает двустороннее влияние на активность шипиковых нейронов стриатума, причем эффект зависит от концентрации АХ из-за наличия никотиновых рецепторов с низкой и высокой связываемостью [44]. По-видимому, этот эффект является следствием наличия цепей растормаживания и расположения рецепторов разных типов на связанных тормозных клетках.

На прохождение сигналов через БГ может влиять и АХ, выделяющийся из терминалей холинергических нейронов ППЯ, которые иннервируют скорлупу стриатума и хвостатое ядро, а также вентральный стриатум – прилежащее ядро [45] (рис. 1). Холинергические волокна из ППЯ иннервируют как шипиковые клетки, так и ХИ. Кроме того, холинергические нейроны ППЯ могут влиять на стриатум опосредованно, через парафасцикулярное ядро (ПФЯ) таламуса, глутаматергические волокна которого оканчиваются в дорзолатеральном стриатуме на шипиковых клетках и ХИ [45]. Примечательно, что под действием АХ клетки ПФЯ, проецирующиеся в стриатум, гиперполяризуются [46]. В согласии с правилами модуляции [12] показано, что эта гиперполяризация связана с воздействием на мускариновые М2 рецепторы [47]. Гиперполяризация нейронов ПФЯ может приводить к ослаблению возбуждения шипиковых клеток и ХИ. Как уже указывалось, ослабление холинергического воздействия на шипиковые клетки, в конечном счете, должно способствовать растормаживанию клеток-мишеней выходных ядер БГ, в частности, холинергических нейронов ППЯ (рис. 1). В результате возбуждение последних увеличится и возрастет выделение АХ в стриатуме. Таким образом, цепь БГ–ППЯ–БГ функционирует как цепь отрица-

тельной обратной связи и поэтому может способствовать поддержанию в стриатуме определенного уровня АХ.

Аналогичным образом может функционировать цепь, включающая С-П клетки и нейроны БШн. Так, при уменьшении концентрации АХ и его воздействия на М1 рецепторы на С-П клетках возбуждение последних будет снижаться и уменьшится тормозное влияние на нейроны БШн, включая холинергические. В результате активность этих нейронов увеличится и возрастет его выделение в стриатуме. Следует отметить, что холинергические клетки БШн, которые исторически идентифицируют как продолжение базального ядра Мейнерта (БЯМ), проецируются и во фронтальную кору [37]. Поэтому от уровня АХ в стриатуме может зависеть и его концентрация в новой коре.

Холинергические окончания из ППЯ обнаружены на дендритах 12% нейронов БШв и 17% нейронов БШн [48], а также на нейронах ЧВр [49], на которых имеются никотиновые альфа7 рецепторы и другие типы никотиновых рецепторов [50]. Согласно правилам модуляции, активация (инактивация) никотиновых рецепторов должна способствовать увеличению (уменьшению) активности нейронов ЧВр. Действительно, повреждение ППЯ и, следовательно, отсутствие холинергической иннервации, приводило к снижению гиперактивности нейронов ЧВр [51]. Поскольку ЧВр реципрочно связано с ППЯ [50] (рис. 1), функционирование этих структур является взаимозависимым. Ослабление тормозного действия со стороны ЧВр на активность нейронов ППЯ может привести к увеличению выделения АХ, а увеличение воздействия на альфа7 рецепторы приведет к увеличению активности нейронов ЧВр и усилению торможения нейронов ППЯ. Таким образом, цепь отрицательной обратной связи, образованная холинергическими и ГАМКергическими взаимодействиями между ЧВр и ППЯ может поддерживать активность нейронов ППЯ и ЧВр на определенном уровне.

На нейронах БШн имеются М1 рецепторы, воздействие на которые должно приводить не только к ДП эффективности возбудительного входа из СТЯ [52], но и к ДД тормозного входа от С-П клеток [13]. Действительно, в согласии с правилами модуляции показано, что воздействие на М1 рецепторы на нейронах БШн способствует депрессии тормозного входа от С-П клеток [53]. При поступлении АХ из ППЯ в БШн активность нейронов этого ядра должна увеличиться, что приведет к усилению торможения СТЯ и, следовательно, к уменьшению возбуждения ППЯ (см. рис. 1). В результате должна уменьшиться концентрация АХ в БШн. Таким образом, цепь БШн–СТЯ–ППЯ–БШн также является цепью

отрицательной обратной связи и может способствовать поддержанию определенного уровня активности нейронов ППЯ. Это ядро проецируется в холинергические структуры БПМ, включающего медиальную перегородку/диагональную полосу Брока (МП/ДПБ) и БЯМ [54, 55]. Нейроны БПМ влияют на активность нейронов коры и гиппокампа, причем организация холинергических проекций БПМ у человека является топической. В гиппокамп проецируются нейроны передне-медиальной части БПМ (к которой относится МП/ДПБ), а задне-латеральная часть БПМ (к которой относится БЯМ) связана с передней инсулярной корой и дорзальной передней цингулярной корой [56], причем в разные области коры проецируются разные группы нейронов БПМ [57]. Проекция из ПФК к холинергическим нейронам БПМ также организована топически [58]. Благодаря прямым проекциям из ПФК в БПМ, выделение АХ находится под влиянием сверхвизиз [59], которое является достаточно эффективным, так как временное ингибирование ПФК препятствует увеличению выделения АХ в коре [60]. Из БПМ в кору поступают также ГАМКергические и глутаматергические волокна [61, 62], которые позволяют разнонаправленно влиять на активность нейронов коры. Электрическая стимуляция одних локусов БПМ приводила к увеличению активности сенсомоторной коры и увеличению выделения в ней АХ, тогда как стимуляция соседнего локуса приводила к ингибированию активности при неизменном уровне АХ [63].

Холинергические афференты из ППЯ поступают также в латеральную перегородку (ЛП) [64], а из нее холинергическая иннервация поступает в ядро РЕ. Поскольку нейроны ЛП проецируются в МП, холинергические клетки которой иннервируют гиппокампальную формацию, вход из ППЯ может влиять на концентрацию АХ в гиппокампе.

РОЛЬ ГАМК-ТОРМОЖЕНИЯ И АЦЕТИЛХОЛИНА В ВОЗНИКНОВЕНИИ ЭПИЛЕПТОИДНОЙ АКТИВНОСТИ

Как уже указывалось, осцилляции могут возникнуть в нейронной сети с взаимосвязанными тормозными клетками при наличии возбуждения [8]. Очевидно, что нейронная сеть, включающая кору, гиппокамп, БГ, таламус, МП, ППЯ и СТЯ, удовлетворяет этим требованиям. Торможение присутствует не только между структурами, но и внутри структур, так что изменения возбудительной и тормозной активности в каждой из них может влиять на частоту и выраженность осцилляций во всей сети. Поскольку моделирование показало, что частота осцилляций обратно пропорциональна силе торможения [8], не исключено, что при абсанс эпилепсии, для которой характерна низкая частота осцилляций (2–4 Гц), некоторые из

тормозных влияний являются сильными. С эпилептоидной активностью связывают гипервозбуждение и гиперсинхронизацию в нейронной сети [65] и полагают, что синхронная активация тормозных интернейронов может являться триггером для появления эпилептических приступов [66]. По-видимому, результирующий эффект связан с тем, какие нейроны находят под тормозным воздействием и какова интенсивность торможения. Так, к эпилептоидной активности в поле СА1 гиппокампа могло привести ослабление ГАМК-торможения [67, 68]. По-видимому, в этих экспериментах ослабление ГАМК-торможения приводило к чрезмерному усилению возбуждения основных нейронов гиппокампа.

Как отмечено во введении, появление судорожной активности, в частности, абсанс эпилепсии должно быть связано с аномальными изменениями не только в таламо-кортикальной цепи, но и в функционировании БГ, поскольку от активности нейронов ЧВр зависит прохождение сигналов через специфические релейные таламические ядра (СРТЯ) и через ретикулярное таламическое ядро (РТЯ), содержащее тормозные нейроны [69] (рис. 1). Эти ядра таламуса получают возбуждение из новой коры, а ЧВр — из СТЯ, которое также иннервируется нейронами новой коры и находится под тормозным контролем со стороны БШн и ВП. Кроме того в СТЯ поступают аксонные окончания глутаматергических и холинергических нейронов ППЯ, также находящегося под тормозным контролем со стороны БГ. Показано, что абсанс судорожной активности может появиться в СРТЯ при изменении силы взаимодействия и времени задержки в пути РТЯ—СРТЯ [70]. Если РТЯ, которое получает возбуждение из новой коры, ингибируется слабо, оно может оказывать сильное тормозное влияние на СРТЯ за счет непосредственных проекций из РТЯ в СРТЯ. Существует конкуренция между тормозными путями ЧВр—СРТЯ и ЧВр—РТЯ, а в некоторых случаях к подавлению судорожной активности может приводить увеличение активности нейронов ЧВр относительно нормального уровня [71]. По-видимому, при этом снижается чрезмерное возбуждение нейронов таламуса.

С помощью моделирования абсанс эпилепсии на животных показано, что к появлению приступов, сохраняющихся в течение несколько десятков секунд, может привести чрезмерное торможение стриатума со стороны новой коры, вызванное возбуждением входных тормозных интернейронов стриатума [72]. Полагают, что этот вид разрядов является результатом взаимодействия между цепью кора—СТЯ—ЧВр—кора и цепью кора—входной тормозный интернейрон—стриатум—ЧВр—кора. Торможение стриатума со стороны коры может подавить положительную обратную связь по цепи кора—стриатум—ЧВр. Показано, что фармакологическая

блокада передачи возбуждения в пути СТЯ—ЧВр (т.е. снижение возбуждения нейронов ЧВр) подавляет судорожную активность [72]. Следует отметить, однако, что снижение активности нейронов ЧВр может привести к увеличению возбуждения нейронов таламуса и коры. Одним из предсказаний этой теории является то, что поддержание неизменной средней частоты срабатывания нейронов ЧВр может снизить вероятность возникновения судорожной активности [72]. Результаты работ [71, 72] кажутся противоречивыми, поскольку из них следует, что как снижение, так увеличение активности нейронов ЧВр может способствовать подавлению судорожной активности. С нашей точки зрения, в основе этих различий может лежать ряд факторов, влияющих на изменение соотношения возбуждения и торможения в нейронной сети, которые трудно учесть в условиях эксперимента. Например, трудно заранее оценить, какое действие ГАМКергических нейронов на основные клетки будет преобладать — непосредственное торможение, или растормаживание, за счет иннервации входных тормозных интернейронов. Это относится не только к афферентному, но и к возвратному торможению.

При наличии эпилептических разрядов в ПфК наблюдалось увеличение активности нейронов в прилежащем ядре, а также в скорлупе и хвостом ядре стриатума [73, 74]. Примечательно, что после повреждения раковины прилежащего ядра судорожная активность существенно уменьшалась [73]. Если появление судорожных разрядов в ПфК обезьян сопровождалось двигательными нарушениями, активность увеличивалась только в скорлупе стриатума [74], т.е. в области, связанной с моторной корой. Эти данные указывают на то, что существование различных видов эпилепсии может быть связано с изменением активности в одной или нескольких параллельных цепях К—БГ—Т—К, а также с изменениями активности в цепи ГП—БГ—РЕ—ГП. Цепи К—БГ—Т—К имеют топическую организацию, поэтому вид фокальной эпилепсии (височная, лобная, теменная, или затылочная), по-видимому, зависит от того, в какой области коры чрезмерно усиливается активность. Ранее нами была выдвинута гипотеза о том, что аномальное повышение активности в ПфК и в какой-либо из сенсорных областей коры, а также изменение функционирования связанных с ними областей БГ и таламуса могут приводить к галлюцинациям соответствующей модальности [75]. Например, при височной эпилепсии пациенты могут слышать несуществующие звуки; при затылочной — возникают зрительные образы; при теменной — появляются телесные ощущения. Характер симптома при лобной эпилепсии зависит от того, в какой именно части лобной доли изменилась активность. Поскольку в лобной доле располагаются области коры, связанные с движени-

ями тела, при эпилептической активности могут возникать неконтролируемые движения, в частности, стереотипные.

Абсанс эпилепсия является разновидностью эпилептического приступа с бессудорожными (немоторными) пароксизмами. Она характеризуется внезапным кратковременным отключением сознания, но через несколько секунд нормальная психическая деятельность восстанавливается и больной продолжает прерванное движение. Воспоминание об абсанс эпилепсии отсутствует. Принимая во внимание параллельный характер функционирования нейронных сетей К–БГ–Т–К, можно предположить, что отсутствие двигательной активности во время приступов абсанс эпилепсии является результатом ингибирования активности нейронов в моторных областях таламуса и коры вследствие изменений активности нейронов в моторной части стриатума и увеличения активности нейронов ЧВр. Как указано в предыдущей главе, это может произойти, например, при повышении концентрации АХ. То, что при эпилептоидной активности концентрация АХ в стриатуме чрезмерно повышена, показано на крысах в свободном поведении [76, 77]. За счет активации мускариновых рецепторов на С-Н и С-П шипиковых клетках должно увеличиться ингибирование со стороны выходных ядер БГ нейронов проекционного вентролатерального таламического ядра, а также срединных таламических ядер: медиодорзального, РЕ и других интраламинарных ядер. В результате уменьшится активность нейронов моторной коры, ПФК и поля СА1/субикулюм. То, что при фокальной лимбической судорожной активности в интраламинарных ядрах таламуса и лобно-теменной ассоциативной коре активность уменьшена, показано в работе [78]. Известно, что после повреждения интраламинарных ядер таламуса информация, поступающая по специфическим каналам, сознательно не воспринимается [79]. Полагают, что нарушение субъективного осознания при повреждении интраламинарных таламических ядер связано с тем, что в норме они оказывают сильное возбуждающее воздействие на стриатум и разные области коры [80]. Согласно современным представлениям, одним из основных условий осознанного восприятия информации является повторный вход возбуждения в места первоначальных проекций [81]. В нашей модели на повторный вход информации в различные области новой коры влияет торможение таламуса и СТЯ со стороны БГ. Поэтому, кратковременная потеря сознания при абсанс эпилепсии может являться следствием увеличения ингибирующего воздействия со стороны выходных ядер БГ. При височно-лобной эпилепсии активность подавлена не только в интраламинарных ядрах таламуса, но и в структурах среднего мозга, участвующих в переходе в состояние бодр-

ствования [82]. В частности, выявлено уменьшение активности нейронов ППЯ и БПМ, следствием чего должно являться уменьшение холинергической иннервации таламуса и коры.

Как уже указывалось, при эпилепсии имеет место реорганизация холинергических волокон из ППЯ в парафасцикулярное ядро таламуса [17]. Холинергическое влияние на это ядро является сложным, поскольку нейроны ППЯ проецируются на разные группы клеток парафасцикулярного ядра [83]. В согласии с правилами модуляции показано, что активация мускариновых М1 рецепторов и никотиновых рецепторов способствует увеличению возбуждения клеток этого ядра, тогда как активация М2 рецепторов способствует уменьшению их активности [83]. Следует иметь в виду, что само ППЯ находится под тормозным контролем со стороны БГ (рис. 1).

Во время генерации характерных для абсанс эпилепсии разрядов с частотой 2.5–6 Гц была выявлена синхронизация активности между гиппокампом и таламо-кортикальной сетью [84]. Так, во время искусственно вызванной абсанс активности увеличивались связи таламуса не только с моторной и с сенсорной областями коры, но и гиппокампом [85]. На основании этих данных было выдвинуто предположение, что гиппокамп участвует в генерации абсанс эпилепсии и что упомянутая синхронизация может привести к таким длительным изменениям эффективности синапсов, которые лежат в основе нарушений памяти и когнитивных способностей у пациентов с этим заболеванием [84, 85]. При фокальной лимбической судорожной активности одновременно с изменениями активности в таламусе и лобно-теменной ассоциативной коре наблюдалось увеличение активности в ЛП, связанной с МП [78]. Возможно этот эффект связан с тем обстоятельством, что при хронической эпилепсии наблюдается атрофия ГАМКергических клеток в МП и ЛП [86]. Полагают, что по этой причине при хронической эпилепсии обработка информации в септо-гиппокампальной сети может изменяться [86]. Эти данные указывают на участие в генерации судорожной активности распределенной нейронной сети, содержащей отдаленные структуры [78].

Приступы абсанс эпилепсии длятся не более 30 с. Нами выдвигается гипотеза, что кратковременность таких приступов может быть связана, в частности, с функционированием цепей отрицательной обратной связи в БГ, которые возвращают систему в нормальное состояние. Особенно организации этих цепей обсуждались в предыдущем параграфе.

СПОСОБЫ ПОДАВЛЕНИЯ ЭПИЛЕПТОИДНОЙ АКТИВНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ГАМКЕРГИЧЕСКИЕ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ, А ТАКЖЕ НА ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ

Известно, что функциональные изменения в гиппокампе играют одну из центральных ролей в эпилептогенезе. Как уже указывалось, при судорожных разрядах в вентральном гиппокампе выявлено увеличение уровня АХ, тогда как изменений концентраций других аминокислот обнаружено не было [15]. Появление судорожной активности в результате использования агониста мускариновых рецепторов пилокарпина связывают с воздействием на М1 рецепторы в гиппокампе [87, 88]. С учетом данных о том, что активация М1 рецепторов способствует усилению ДП в поле СА1 гиппокампа [89] (см. табл. 1 и 2)), можно полагать, что антагонист этих рецепторов будет препятствовать чрезмерному возбуждению пирамидных клеток.

Кроме того, к генерализованным судорожным разрядам в лимбической системе может приводить увеличение активности нейронов таламуса, вызванное агонистом холинорецепторов карбахолом [4]. С учетом правил модуляции [13], такое увеличение могло быть обусловлено воздействием на мускариновые М1 и/или никотиновые рецепторы на пирамидных клетках таламуса. Таким образом, антагонисты М1 рецепторов могут быть полезны для подавления судорожных разрядов и вследствие ослабления активности таламических клеток.

Примечательно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера, для которой характерна дегенерация нейронов в перегородке, возникновение судорожной активности наблюдается с вероятностью 10–22% [90]. С учетом данных о том, что у крыс с хронической эпилептической активностью потеря ГАМКергических клеток в МП и ЛП доходит до 80–97% [86], есть основание предполагать, что для предотвращения судорожной активности желательно увеличить ГАМК торможение в гиппокампе. На пользу усиления ГАМК-торможения для лечения некоторых видов эпилепсии указано в работе [67]. Например, с помощью активация ГАМКергических клеток можно было подавить генерализованную эпилептическую активность в гиппокампе [91]. Активация никотиновых альфа7 рецепторов, которая способствует увеличению активности ГАМКергических клеток и выделению ГАМК, также препятствовала развитию длительной фебрильной судорожной активности в гиппокампе [92]. Указание на возможность ослабления эпилептических разрядов за счет воздействия на никотиновые альфа7 рецепторы имеется и в работе [93]. По-видимому, в этих экспериментах усиление ГАМК-торможения

ограничивало чрезмерное возбуждение основных нейронов гиппокампа.

Подавить характерную для абсанс эпилепсии активность с частотой 2–4 Гц можно было и с помощью усиления торможения новой коры со стороны длинно-аксонных ГАМКергических нейронов БШн [94] (см. рис. 2). Как уже указывалось, нейроны БШн находятся под тормозным контролем со стороны шипиковых клеток, а возбуждение получают из СТЯ. Поэтому, естественно предположить, что к подавлению абсанс эпилепсии может привести увеличение возбуждения нейронов БШн со стороны СТЯ. То, что на абсанс эпилептическую активность можно было разнонаправленно влиять, меняя параметры стимуляции СТЯ, показано в работе [95]. Кроме того, к подавлению судорожных разрядов может привести ослабление ингибирования нейронов БШн со стороны С-П клеток. Снижение активности последних может быть достигнуто, в частности, за счет усиления афферентного торможения С-П клеток. Действительно, на мышцах показано, что увеличение возбуждательного входа из коры к тормозным интернейронам стриатума с быстрыми спайками может подавить абсанс эпилепсию [96]. Кроме того, из предложенного нами механизма функционирования БГ следует, что активность С-П клеток можно снизить, инактивируя расположенные на них М1 рецепторы, так как это ухудшит условия для индукции ДП на возбуждательных входах [41]. Это дополнительный аргумент в пользу применения антагонистов М1 рецепторов для предотвращения или ослабления абсанс эпилепсии.

Поскольку на нейронах БШн оканчиваются аксоны не только С-П, но и С-Н клеток (см. рис. 2), для снижения тормозного действия на нейроны БШн необходимо индуцировать ДД и на возбуждательных входах к С-Н клеткам. Из правил модуляции синаптической передачи следует, что индукция ДД на С-Н клетках могут способствовать агонисты мускариновых М2 рецепторов (табл. 1 и 2). Однако у взрослых крыс введение агониста мускариновых рецепторов пилокарпина приводило к развитию эпилептических разрядов и значительному снижению активности ацетилхолинэстеразы в гиппокампе, стриатуме и фронтальной коре [16, 97]. Эти данные указывают на невозможность применения агонистов М2 рецепторов для лечения эпилепсии. Поскольку использование неизбирательного антагониста мускариновых рецепторов скополамина уменьшало выраженность судорожных разрядов [15], можно полагать, что в нейронной сети преобладает эффект от воздействия на М2 рецепторы, расположенные непосредственно на тормозных интернейронах в поле СА1 гиппокампе и в новой коре [98, 99]. Активация этих рецепторов должна способствовать ДД возбуждения тормозных клеток (табл. 1), то-

гда как инактивация М2 рецепторов увеличит их активность. В таком случае антагонисты М2 рецепторов должны способствовать усилению ингибирования пирамидных нейронов.

Известно, что у мускариновых М2/М4 рецепторов связываемость с АХ лучше, чем у М1 рецепторов [100]. Вероятно поэтому, для активации значительного числа М1 рецепторов требовались большие концентрации АХ, и это ассоциировалось с возникновением судорожной активности [101]. Примечательно, что введение ингибиторов холинэстеразы морским свинкам вызывало судорожную активность только у части животных и только у них наблюдалось значительное увеличение концентрации АХ в стриатуме [102]. По-видимому, использование антагонистов М1 рецепторов может компенсировать влияние высокой концентрации АХ на возбуждение С-П клеток и препятствовать увеличению их активности, так что в конечном счете уменьшится торможение нейронов БШн и увеличится их ингибирующее действие на нейроны новой коры. То, что агонисты М1 рецепторов способствуют генерализованной эпилепсии, тогда как антагонисты М1 рецепторов ей препятствуют, показано в работе [103].

Ацетилхолин должен влиять и на функционирование латерального торможения в стриатуме [36]. В отсутствие воздействия на М1 рецепторы на С-П клетках будет слабее тормозное влияние на С-Н клетки со стороны С-П клеток, так что активность последних увеличится. Кроме того, в отсутствие воздействия на М2 рецепторы на С-Н клетках, их активность также возрастет, что должно привести к усилению ингибирования С-П клеток и дальнейшему снижению их активности. Из этого следует, что использование антагонистов мускариновых рецепторов должно уменьшить вероятность развития абсанс эпилепсии также за счет влияния на параметры латерального торможения между шипиковыми клетками стриатума.

Показано, что при ингибировании холинэстеразы и последующем увеличении выделения АХ в стриатуме, в нем увеличивается выделение ГАМК [101]. Выброс ГАМК возрастал и при использовании пилокарпина, причем этот эффект подавлял антагонист М1 рецепторов пирензепин или антагонист НМДА рецепторов МК-801 [101]. С нашей точки зрения, наблюдавшийся эффект от воздействия на НМДА рецепторы мог определяться тем, что правила модуляции входов из коры к шипиковым клеткам при открытых и закрытых НМДА каналах противоположны по знаку [30].

Отмечено, что результатом эпилепсии, вызванной пилокарпином, являются структурно-функциональные изменения септо-гиппокампальной холинергической системы [104]. Появление судорожных разрядов, вызванных высокой дозой агониста мускариновых рецепторов пило-

карпина, приводило к увеличению на 42% константы диссоциации (сродства) М1 рецепторов в стриатуме [105]. То обстоятельство, что при эпилепсии не только увеличивается концентрация АХ в стриатуме, но и возрастает сродство к нему М1 рецепторов, дополнительно указывает на важность использования антагонистов М1 рецепторов для компенсации этих аномальных изменений. Тот факт, что генерализованные судорожные разряды при взрослении крыс могут привести к длительному увеличению вовлеченности мускариновых рецепторов в гиппокампе и коре взрослых крыс [106], указывает на предрасположенность к эпилепсии взрослых людей, страдающих от длительных судорожных разрядов в детском возрасте. По этой причине желательно ослаблять такой вид активности в раннем возрасте.

Если для подавления эпилептоидной активности нужно использовать антагонисты М1 рецепторов, то для улучшения когнитивной деятельности при болезни Альцгеймера желательно активировать М1 рецепторы на нейронах ПФК. Поскольку это может вызвать судорожную активность, к настоящему времени разработан агонист М1 рецепторов VU0453595, который такой активности не вызывает [107]. Полагают, что эффект от воздействия на М1 рецепторы может быть связан с нарушением баланса возбуждения и торможения в ПФК, который в значительной степени зависит от активности содержащих парвальбумин тормозных интернейронов [108]. Нарушение функционирования этих интернейронов с быстрыми спайками ассоциируют с различными видами эпилепсии [108]. Из проведенного нами анализа следует, что использование антагонистов М1 рецепторов должно способствовать снижению активности этих интернейронов. Однако показано, что такое снижение может привести к различным психическим заболеваниям, включая шизофрению [109]. Известно, что многие антиэпилептические препараты вызывают различные побочные эффекты, причем наиболее существенными являются когнитивные нарушения [110]. Для ослабления побочных эффектов разработан высокоизбирательный антагонист М1 рецепторов VU0255035, у которого связываемость с М1 рецепторами на 75% больше, чем с М2-М5 рецепторами [111], и который при использовании в дозе, подавляющей вызванную пилокарпином судорожную активность, не приводит к такому тяжелому когнитивному дефициту, как неизбирательный антагонист мускариновых рецепторов [111]. Кроме того, использование VU0255035 устраняло акинезию, вызванную резерпином, и каталепсию, вызванную галоперидолом [112]. Эти данные согласуются с ролью антагонистов мускариновых рецепторов в улучшении двигательной активности при лечении болезни Паркинсона, которая

вытекает из предложенного нами ранее механизма функционирования моторных нейронных цепей К–БГ–Т–К [41].

СПОСОБЫ ПОДАВЛЕНИЯ ЭПИЛЕПТОИДНОЙ АКТИВНОСТИ С ПОМОЩЬЮ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕЦЕПТОРЫ РАЗНЫХ ТИПОВ

Известно, что появление генерализованных эпилептических разрядов связано не только с изменением баланса между возбуждательной и тормозной передачей и с изменением концентрации АХ в разных структурах мозга, но и с изменениями концентраций других нейромодуляторов, причем влияние последних взаимозависимо [91, 93]. Кроме того, в результате судорожной активности изменяется сродство с лигандами не только холинорецепторов, но также дофаминовых и серотониновых рецепторов в гиппокампе и стриатуме. Так, вызванные высокой дозой пилокарпина судорожные разряды приводили к уменьшению констант диссоциации (сродства) D1 и D2 рецепторов в гиппокампе и стриатуме [105]. Кроме того, в стриатуме снижалась концентрация дофамина и серотонина [113]. Такое уменьшение указывает на целесообразность использования агонистов D1 и D2 рецепторов для ослабления судорожной активности. Действительно, имеются свидетельства того, что абсанс эпилепсия подавлялась при воздействии на D1 и D2 рецепторы [114]. Показано также, что для ослабления абсанс эпилепсии полезны амантадин [115] и уридин [116], антиэпилептический эффект которых связывают с изменениями концентрации дофамина и связываемости дофаминовых рецепторов в стриатуме. Однако с нашей точки зрения использование агонистов D1 рецепторов вряд ли целесообразно, так как их активация должна способствовать индукции ДП на возбудительных входах к нейронам коры и гиппокампа (табл. 1) и нежелательному увеличению активности пирамидных нейронов в этих структурах.

Обнаружено, что можно ослабить эпилептические разряды с помощью антагонистов серотониновых 5-HT7 рецепторов [117]. Рецепторы этого типа располагаются на ХИ стриатума. В согласии с правилами модуляции [118] показано, что серотонин через 5-HT7 рецепторы способствует усилению возбуждения ХИ стриатума [119]. Поскольку антагонист 5-HT7 рецепторов должен приводить к снижению выделения АХ и ослаблению воздействия на M1 рецепторы на С-П клетках, антиэпилептический эффект указанных веществ мог быть связан с увеличением активности проецирующихся в кору длинно-аксонных ГАМКергических нейронов БШн и с последующим ослаблением активности в коре.

Из наших предшествующих работ следует, что индукции ДД на С-П клетках и уменьшению эф-

фективности их возбуждения, ведущим к растормаживанию нейронов БШн, должна способствовать инактивация не только мускариновых M1 рецепторов, но и аденозиновых A2A рецепторов, а также активация альфа2 адренорецепторов и каннабиноидных CB1 рецепторов (табл. 1) [41, 120]. В таком случае можно предположить, что инактивация A2A рецепторов будет способствовать подавлению эпилептической активности. Действительно, недавно показано, что использование избирательных антагонистов A2A рецепторов или низких доз неизбирательного антагониста аденозиновых рецепторов кофеина подавляет абсанс эпилептическую активность [121, 122]. На антиэпилептический эффект антагонистов A2A рецепторов указано и в работе [91]. По-видимому, эффективность антагонистов аденозиновых рецепторов определяется еще и тем, что при эпилепсии концентрация аденозина увеличена [123]. В частности, она увеличена в гиппокампе [91]. Кроме того, согласно правилам модуляции, инактивация постсинаптических A2A рецепторов должна препятствовать индукции ДП эффективности возбудительного входа к нейронам гиппокампа [12, 13] (табл. 1 и 2). Хотя экспрессия A2A рецепторов в гиппокампе невелика, показано, что их активация приводит к увеличению эффективности передачи в синапсах, образованных коллатеральными Шаффера на пирамидных клетках поля СА1 [124]. Поскольку в результате этого увеличивалась синхронизация разрядов пирамидных клеток и их сверхвозбудимость [124], естественно предположить, что антагонисты A2A рецепторов могут оказывать антиэпилептическое действие, препятствуя аномальному увеличению активности. С учетом этих данных, мы полагаем, что при лечении эпилепсии использование антагонистов A2A рецепторов и снижение доз антагонистов мускариновых M1 рецепторов, а также агонистов дофаминовых рецепторов позволит ослабить различные побочные эффекты.

С учетом известных данных о типах рецепторов, располагающихся на С-Н клетках (табл. 1), из правил модуляции синаптической передачи следует, что индукции ДД на С-Н клетках (с целью ослабления ингибирования нейронов БШн) могут способствовать антагонисты дофаминовых D1 рецепторов и альфа1 адренорецепторов, а также агонисты аденозиновых A1 и каннабиноидных CB1 рецепторов (табл. 1 и 2).

Следует отметить, однако, что побочным эффектом системного использования агонистов A1 рецепторов может являться ухудшение двигательной активности и усиление симптомов болезни Паркинсона, так как вследствие ослабления ингибирования активности нейронов ЧВр со стороны С-Н клеток усилится торможение нейронов моторных областей таламуса и коры (см. рис. 2). С другой стороны, системное использование не-

которых препаратов, которые способствуют индукции ДД на С-П клетках, может облегчить также индукцию ДД на нейронах новой коры (табл. 2) и в результате ухудшить когнитивную деятельность. Хотя к таким препаратам относятся антагонисты А2А рецепторов, но в отличие А1 рецепторов, которые широко распространены в мозге, А2А рецепторы располагаются в основном в стриатуме и прилежащем ядре, и лишь небольшое их число имеется в новой коре и гиппокампе [125, 126]. Поэтому депрессирующее действие антагонистов А2А рецепторов на активность нейронов коры вряд ли существенно.

Что касается использования агонистов Д2 рецепторов, то известно, что блокада Д2-рецепторов является общим механизмом влияния антипсихотических веществ [127]. Поэтому использование агонистов Д2 рецепторов как для подавления эпилептоидной активности, так и для лечения болезни Паркинсона, может усилить психические нарушения.

В пользу применимости для лечения эпилепсии предлагаемых нами веществ свидетельствует ряд экспериментальных данных. То, что агонисты А1 рецепторов могут быть полезны для лечения эпилепсии, показано в работе [128]. Полагают, что аденозин, воздействуя на А1 рецепторы, может являться эндогенным защитным агентом для различных патологических состояний, включая эпилепсию [128]. Увеличение уровня аденозина не только подавляет судороги при эпилепсии, но и может служить для профилактики эпилепсии. [130]. В обзоре [131] указано на то, что для лечения различных нейродегенеративных заболеваний, включая эпилепсию, полезен кофеин. Кофеин является неизбирательным антагонистом А2А и А1 рецепторов. Однако, с нашей точки зрения, для лечения эпилепсии следует использовать агонисты А1 рецепторов, тогда как антагонисты могут привести к противоположному эффекту. Действительно, на крысах линии Ваграй показано, что избирательный антагонист А1 рецепторов препятствовал действию антиэпилептического вещества КСМСТ [132].

С предлагаемым нами направлением поиска антиэпилептических веществ согласуются приведенные в обзоре [133] результаты ранних и современных исследований, свидетельствующие в пользу использования каннабидиола для лечения редких тяжелых синдромов эпилепсии. Каннабидиолу, являющемуся фитоканнабиноидным компонентом *Cannabis sativa*, но без психоактивных эффектов дельта9-тетрагидроканнабинола, в настоящее время уделяется особое внимание с целью использования в клинике [134]. Имеются доказательства того, что каннабидиол является эффективным препаратом для трудноизлечимых форм эпилепсии [135]. В частности, каннабидиол полезен для лечения синдромов Драве и Леннокса-Гасто

[136, 137]. Про синдром Леннокса-Гасто известно, что он является видом эпилепсии, для лечения которой требуются большие дозы лекарств, причем в большинстве случаев наблюдается устойчивость к медикаментозному лечению.

В пользу предлагаемого подхода к поиску антиэпилептических препаратов могут свидетельствовать и данные о том, что активация альфа2 адренорецепторов усиливает противосудорожное действие хлорида лития в модели индуцированного эпилептического припадка [138]. Антиэпилептическое действие других препаратов усиливали агонисты альфа2 адренорецепторов агматин и клонидин [139]. Активация альфа2а адренорецепторов подавляла эпилептоидную активность в поле СА3 гиппокампа [140]. Однако чрезмерная активация адренорецепторов типа альфа1 способствовала появлению эпилептоидной активности [141], тогда как отсутствие альфа1 адренорецепторов защищало генно-модифицированных мышей от эпилептических припадков [142]. Эти данные согласуются с вытекающим из проведенного анализа предположением о том, что антагонисты альфа1 адренорецепторов могут быть полезны для ослабления эпилептоидной активности (см. табл. 2).

Важно подчеркнуть, что появление эпилептоидной активности зависит от концентрации нейромодуляторов, поскольку они действуют на рецепторы разных типов, у которых разное сродство с лигандом. Так показано, что низкие концентрации норадреналина подавляют судорожную активность, а высокие — ей способствуют [143]. Результаты работы [143] можно объяснить высокой связываемостью альфа2 адренорецепторов и низкой связываемостью с ним бета адренорецепторов. [141]. Согласно правилам модуляции, активация бета адренорецепторов при высоких уровнях норадреналина должна способствовать ДП возбуждения нейронов коры и гиппокампа (см. табл. 1), что может привести к судорожным разрядам. При низких концентрациях норадреналина, за счет активации альфа2 адренорецепторов, активность новой коры может ингибироваться при участии цепи отрицательной обратной связи новая кора—С-П клетки—БШн—новая кора.

НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО АНАЛИЗА

Из приведенной на рис. 1 схемы видно, что в разветвленной нейронной сети, участвующей в генерации эпилептоидной активности, имеются множественные тормозные взаимодействия. нами проведен анализ только нескольких из них. Очевидно, однако, что аномальные изменения соотношения возбуждения и торможения в каждой небольшой цепочке этой сети может привести к одному из видов эпилепсии. Например, показано, что к появлению эпилептоидной активности может привести прерывание пути от нейронов слоя 3

медиальной ЭК в поле СА1, в котором перфорантный путь возбуждает как основные клетки, так и тормозные интернейроны, обеспечивая афферентное торможение и последующее растормаживание пирамидных нейронов [144]. Поскольку прерывание входа из поля СА3 в поле СА1 не препятствовало распространению эпилептических разрядов, авторы указанной работы пришли к заключению, что трисинаптический гиппокампальный путь не участвует в их возникновении.

В нейронную сеть не было включено холинергическое воздействие на выходные нейроны ППЯ со стороны латеродорзального тегментального ядра [145]. Это влияние является комплексным. В согласии с правилами модуляции показано, что АХ способствовал увеличению возбуждения выходных нейронов ППЯ, действуя на М1 рецепторы, тогда как действуя на М2 и М4 рецепторы, он влиял на ТПСР в этих нейронах [145]. Эти данные указывают на наличие М2/М4 рецепторов на тормозных интернейронах ППЯ. Уменьшение амплитуды ВПСР блокировалось антагонистами М2 рецепторов [145].

Нами не анализировалась возможность подавления эпилепсии за счет воздействия на никотиновые рецепторы. Однако их вклад в ритмическую активность является существенным, поскольку эти рецепторы располагаются на ГАМКергических нейронах многих структур. В экспериментах *in vivo* показано, что большое количество никотиновых рецепторов активируются холинергическими нейронами ствола мозга, регулируемыми переходом от бодрствования ко сну. Поэтому полагают, что они могут играть центральную роль в появлении такого редкого заболевания, как ауто-сомно-доминантная ночная лобная эпилепсия [146]. Полагают, что изменения структуры никотиновых альфа4 и бета2 рецепторов в гиппокампе, новой коре, таламусе, т.е. в областях мозга, получающих сильную холинергическую иннервацию из БПМ и ствола мозга, могут приводить к эпилептоидной активности за счет усиления и синхронизации спонтанных осцилляций в таламо-кортикальной цепи [147]. В настоящее время разрабатываются антиэпилептические препараты, регулирующие дисфункцию никотиновых альфа4 или бета2 рецепторов. Использование этих веществ в дополнение к известным препаратам позволяет ослабить некоторые фармакологически резистентные формы эпилепсии [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе использованы известные из литературы морфологические и электрофизиологические данные, указывающие на сложный характер участия в генерации эпилептоидной активности многочисленных тормозных нейронов и АХ, выделяющегося из аксонных окончаний холинер-

гических нейронов БПМ и ППЯ. Эти данные дают основание полагать, что к возникновению различных видов эпилепсии могут приводить аномальные изменения концентрации АХ, эффективности ГАМК-торможения и возбуждения нейронов в параллельных, топически организованных нейронных цепях: новая кора—базальные ганглии—таламус—новая кора, включающих префронтальную и сенсорные области коры, а также в цепи гиппокамп—базальные ганглии—таламус—гиппокамп. Нами впервые указано на то, что в появлении судорожной активности могут участвовать длинно-аксонные ГАМКергические клетки, способствующие синхронизации разрядов возбуждающих нейронов. К ним относятся ГАМКергические входы из новой коры в стриатум, из наружной части бледного шара в кору и стриатум. Выдвинута гипотеза о том, что ограниченность во времени эпилептических припадков может являться следствием функционирования нескольких цепей отрицательной обратной связи. На функционирование цепей отрицательной обратной связи могут влиять холинергические входы из педункулопонтинного ядра в базальный передний мозг, таламус, стриатум, выходные ядра базальных ганглиев, наружную часть бледного шара. В настоящей работе проведен анализ особенностей функционирования цепи отрицательной обратной связи: новая кора—стриатум—наружная часть бледного шара—новая кора, поскольку имеются данные о достаточно высокой эффективности тормозного входа из наружной части бледного шара в новую кору для подавления абсанс эпилепсии. Из проведенного анализа следует, что для усиления этого входа, необходимо ослабить торможение нейронов наружной части бледного шара со стороны ГАМКергических шипиковых нейронов стриатума. С учетом известных данных о расположении разных типов рецепторов на шипиковых клетках стриатума, из сформулированных нами ранее правил модуляции эффективности синаптической передачи следует, что индукции ДД на шипиковых клетках и подавлению эпилептоидной активности может способствовать, например, использование антагонистов мускариновых М1 рецепторов. Обсуждаются проблемы разнонаправленных эффектов от воздействия на мускариновые рецепторы при лечении различных заболеваний, включая нейродегенеративные. Дано объяснение причин появления побочных эффектов при использовании антагонистов мускариновых М1 рецепторов, а также других антиэпилептических препаратов. С целью уменьшения побочных эффектов, вызванных применением антагонистов мускариновых М1 рецепторов, предложено снижать их дозу и дополнительно использовать антагонисты аденозиновых А2А рецепторов. В задачу настоящей работы не входил обзор накопленных к настоящему времени многочисленных данных о свойствах и эффективности

используемых в клинике препаратов для лечения различных форм эпилепсии. Однако следует отметить, что в пользу предлагаемых нами направлений поиска антиэпилептических веществ (агонистов или антагонистов рецепторов определенных типов) свидетельствует ряд известных результатов клинических и экспериментальных исследований. Оценка вкладов различных цепей отрицательной обратной связи в функционирование разветвленной нейронной сети позволит в будущем понять, на какие цепи предпочтительнее воздействовать для предотвращения или ослабления определенных форм эпилепсии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 16-15-10403п.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Trevelyan A.J.* // Trends Neurosci. 2016. V. 39. P. 502–511.
2. *Magloire V., Mercier M.S., Kullmann D.M., Pavlov I.* // Neuroscientist. 2018. V. 25. № 4. P. 344–358.
3. *Schmidt-Wilcke T., Fuchs E., Funke K., Vlachos A., Müller-Dahlhaus F., Puts N.A.J., Harris R.E., Edden R.A.E.* // Neuroscientist. 2017. V. 24. P. 501–515.
4. *Mraovitch S., Calando Y.* // J. Comp. Neurol. 1999. V. 411. № 1. P. 145–161.
5. *Landi S., Petrucco L., Sicca F., Ratto G.M.* // Front. Mol. Neurosci. 2019. V. 11. Article 458.
6. *Trevelyan A.J., Bruns W., Mann E.O., Crepel V., Scanziani M.* // J. Physiol. 2013. V. 591. P. 799–805.
7. *Rock C., Zurita H., Wilson C., Apicella A.J.* // Elife. 2016. V. 5. e15890.
8. *Lee A.T., Vogt D., Rubenstein J.L., Sohal V.S.* // J. Neurosci. 2014. V. 34. № 35. P. 11519–11525.
9. *Whittington M.A., Traub R.D., Jefferys J.G.R.* // Nature. 1995. V. 373. № 6515. P. 612–615.
10. *Силькис И.Г.* // Нейрохимия 2019. Т. 36. № 2. С. 1–18.
11. *Силькис И.Г.* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова 2004. Т. 90. № 3. С. 282–293.
12. *Силькис И.Г.* // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова 2004. Т. 90. № 4. С. 409–419.
13. *Силькис И.Г.* // Успехи физиол. наук 2002. Т. 33. № 1. С. 40–56.
14. *Силькис И.Г.* // Журн. высш. нерв. деят. 2002. Т. 52. № 4. С. 392–405.
15. *Meller S., Brandt C., Theilmann W., Klein J., Löscher W.* // Brain Res. 2019. V. 1712. P. 109–123.
16. *Freitas R.M., Sousa F.C., Viana G.S., Fonteles M.M.* // Neurosci. Lett. 2006. V. 399. № 1–2. P. 76–78.
17. *Soares J.I., Afonso A.R., Maia G.H., Lukoyanov N.V.* // Neurosci. Lett. 2018. V. 672. P. 90–95.
18. *Puligheddu M., Melis M., Pillolla G., Milioli G., Parrino L., Terzano G.M., Aroni S., Sagheddu C., Marrosu F., Pistis M., Muntoni A.L.* // Epilepsia. 2017. V. 58. № 10. P. 1762–1770.
19. *Caputi A., Melzer S., Michael M., Monyer H.* // Curr. Opin. Neurobiol. 2013. V. 23. № 2. P. 179–186.
20. *Fuchs E.C., Neitz A., Pinna R., Melzer S., Caputi A., Monyer H.* // Neuron. 2016. V. 89. P. 194–208.
21. *Melzer S., Michael M., Caputi A., Eliava M., Fuchs E.C., Whittington M.A., Monyer H.* // Science. 2012. V. 335. P. 506–1510.
22. *Basu J., Zaremba J.D., Cheung S.K., Hitti F.L., Zeman B.V., Losonczy A., Siegelbaum S.A.* // Science. 2016. V. 351. № 6272. P. 5694.
23. *Dolleman-van der Weel M.J., Griffin A.L., Ito H.T., Shapiro M.L., Witter M.P., Vertes R.P., Allen T.A.* // Learn. Mem. 2019. V. 26. № 7. P. 191–205.
24. *Jinno S., Klausberger T., Marton L.F., Dalezios Y., Roberts J.D., Fuentealba P., Bushong E.A., Henze D., Buzsáki G., Somogyi P.* // J. Neurosci. 2007. V. 27. № 33. P. 8790–8804.
25. *Yamawaki N., Li X., Lambot L., Ren L.Y., Radulovic J., Shepherd G.M.G.* // Nat. Neurosci. 2019. V. 22. № 4. P. 618–626.
26. *Melzer S., Gil M., Koser D.E., Michael M., Huang K.W., Monyer H.* // Cell Rep. 2017. V. 19. № 5. P. 1045–1055.
27. *Cui G., Jun S.B., Jin X., Pham M.D., Vogel S.S., Lovinger D.M., Costa R.M.* // Nature. 2013. V. 494. № 7436. P. 238–242.
28. *Kress G.J., Yamawaki N., Wokosin D.L., Wickersham I.R., Shepherd G.M., Surmeier D.J.* // Nature Neurosci. 2013. V. 16. P. 665–667.
29. *Pouille F., Scanziani M.* // Science. 2001. V. 293. № 5532. P. 1159–1163.
30. *Silkis I.G.* // Biosystems. 2000. V. 57. № 3. P. 187–196.
31. *Bolam J.P., Hanley J.J., Booth P.A., Bevan M.D.* // J. Anat. 2000. V. 196. Pt. 4. P. 27–42.
32. *Schlosser B., ten Bruggencate G., Sutor B.* // Exp. Neurol. 1999. V. 157. № 1. P. 180–193.
33. *Koos T., Tepper J.M.* // Nat. Neurosci. 1999. V. 2. № 5. P. 467–472.
34. *Wilson C.J.* // Prog. Brain Res. 2007. V. 160. P. 91–110.
35. *Tepper J.M., Bolam J.P.* // Curr. Opin. Neurobiol. 2004. V. 14. № 6. P. 685–692.
36. *Силькис И.Г.* // Журн. высш. нерв. деят. 2005. Т. 55. № 4. С. 444–458.
37. *Saunders A., Oldenburg I.A., Berezovskii V.K., Johnson C.A., Kingery N.D., Elliott H.L., Xie T., Gerfen C.R., Sabatini B.L.* // Nature. 2015. V. 521. № 7550. P. 85–89.
38. *Bevan M.D., Booth P.A.C., Eaton S.A., Bolam J.P.* // J. Neuroscience. 1998. V. 18. № 22. P. 9438–9452.
39. *Smith A.D., Bolam J.P.* // Trends Neurosci. 1990. V. 13. № 7. P. 250–265.
40. *Plenz D., Kitai S.T.* // J. Neurosci. 1998. V. 18. № 1. P. 266–283.
41. *Silkis I.G.* // Biosystems. 2001. V. 59. № 1. P. 7–14.
42. *Bordia T., Perez X.A.* // Eur. J. Neurosci. 2019. V. 49. № 6. P. 859–868.
43. *Faust T.W., Assous M., Tepper J.M., Koos T.* // J. Neurosci. 2016. V. 36. № 36. P. 9505–9511.
44. *Grasing K.* // Behav. Brain Res. 2016. V. 312. P. 148–162.

45. Vitale F., Capozzo A., Mazzone P., Scarnati E. // *Neurobiol. Dis.* 2019. V. 128. P. 19–30.
46. Beatty J.A., Sylwestrak E.L., Cox C.L. // *Neuroscience.* 2009. V. 162. № 1. P. 155–173.
47. Zhu J., Heggelund P. // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. № 4. P. 1148–1159.
48. Eid L., Parent A., Parent M. // *Brain Struct. Funct.* 2016. V. 221. № 2. P. 1139–1155.
49. Moehle M.S., Pancani T., Byun N., Yohn S.E., Wilson G.H. 3rd, Dickerson J.W., Remke D.H., Xiang Z., Niswender C.M., Wess J., Jones C.K., Lindsley C.W., Rook J.I., Conn P.J. // *Neuron.* 2017. V. 96. № 6. P. 1358–1372. e4.
50. Poisik O.V., Shen J.X., Jones S., Yakel J.L. // *J. Physiol.* 2008. V. 586. № 5. P. 1365–1738.
51. Breit S., Lessmann L., Unterbrink D., Popa R.C., Gasser T., Schulz J.B. // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 24. № 8. P. 2275–2282.
52. Eid L., Parent M. // *Brain Struct. Funct.* 2016. V. 221. № 9. P. 4291–4317.
53. Hernández-Martínez R., Aceves J.J., Rueda-Orozco P.E., Hernández-Flores T., Hernández-González O., Tapia D., Galarraga E., Vargas J. // *J. Neurophysiol.* 2015. V. 113. № 3. P. 796–807.
54. Losier B.J., Semba K. // *Brain Res.* 1993. V. 604. № 1. P. 41–52.
55. Kobayashi Y., Isa T. // *Neural Network.* 2002. V. 15. P. 731–741.
56. Fritz H.J., Ray N., Dyrba M., Sorg C., Teipel S., Grothe M.J. // *Hum. Brain Mapp.* 2018. V. 40. № 3. P. 868–878.
57. Chaves-Coira I., Barros-Zulaica N., Rodrigo-Angulo M., Núñez Á. // *Front. Neural Circuits.* 2016. V. 10. Article 28.
58. Gaykema R.P., van Weeghel R., Hersh L.B., Luiten P.G. // *J. Comp. Neurol.* 1991. V. 303. № 4. P. 563–583.
59. Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B. // *Brain Res. Rev.* 2005. V. 48. № 1. P. 98–111.
60. Rasmusson D.D., Smith S.A., Semba K. // *Neuroscience.* 2007. V. 149. № 1. P. 232–241.
61. Lin S.C., Brown R.E., Hussain Shuler M.G., Petersen C.C., Kepecs A. // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 41. P. 13896–13903.
62. Henny P., Jones B.E. // *Eur. J. Neurosci.* 2008. V. 27. № 3. P. 654–670.
63. Jiménez-Capdeville M.E., Dykes R.W., Myasnikov A.A. // *J. Comp. Neurol.* 1997. V. 381. № 1. P. 53–67.
64. Sarter M., Bruno J.P. // *Neuroscience.* 2000. V. 95. № 4. P. 933–952.
65. Tóth K., Hofer K.T., Kandrács Á., Entz L., Bagó A., Erőss L., Jordán Z., Nagy G., Sólyom A., Fabó D., Ulbert I., Wittner L. // *J. Physiol.* 2018. V. 596. № 2. P. 317–342.
66. Chang M., Dian J.A., Dufour S., Wang L., Moradi Chameh H., Ramani M., Zhang L., Carlen P.L., Womelsdorf T., Valiante T.A. // *Neurobiol. Dis.* 2018. V. 109. Pt. A. P. 102–116.
67. Liu Y.Q., Yu F., Liu W.H., He X.H., Peng B.W. // *Neurosci. Bull.* 2014. V. 30. № 6. P. 985–998.
68. Leung L.S., Shen B., Huszka C. // *Epilepsy Behav.* 2019. V. 96. P. 1–5.
69. Hu B., Guo D., Wang Q. // *Cogn. Neurodyn.* 2015. V. 9. № 3. P. 279–289.
70. Hu B., Zou X., Guo Y., Yang Z., Shi F., Dong W. // *J. Theor. Biol.* 2017. V. 435. P. 50–61.
71. Chen M., Guo D., Wang T., Jing W., Xia Y., Xu P., Luo C., Valdes-Sosa P.A., Yao D. // *PLoS Comput. Biol.* 2014. V. 10. № 3. e1003495.
72. Arakaki T., Mahon S., Charpier S., Leblois A., Hansel D. // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 37. P. 9618–9632.
73. Fu J., Liu Y., Yang K., Long H., Wang K., Qi S. // *Folia Neuropathol.* 2018. V. 56. № 4. P. 346–353.
74. Vuong J., Devergnas A. // *J. Neural Transm. (Vienna)* 2018. V. 125. № 3. P. 531–545.
75. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2005. Т. 55. № 5. С. 592–607.
76. Acon-Chen C., Koenig J.A., Smith G.R., Truitt A.R., Thomas T.P., Shih T.M. // *Toxicol. Mech. Methods.* 2016. V. 26. № 5. P. 378–388.
77. O'Donnell J.C., McDonough J.H., Shih T.M. // *Toxicol. Mech. Methods.* 2010. V. 20. № 3. P. 143–152.
78. Blumenfeld H. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. V. 813. P. 63–70.
79. Fernández de Molina y Cañas A. // *An. R. Acad. Nac. Med. (Madr.)* 2000. V. 117. № 4. P. 855–869.
80. Bogen J.E. // *Conscious Cogn.* 1995. V. 4. № 1. P. 52–62.
81. Иваницкий А.М. // *Психологический журн.* 1999. Т. 20. № 3. С. 93–104.
82. Motelow J.E., Li W., Zhan Q., Mishra A.M., Sachdev R.N., Liu G., Gummadavelli A., Zayyad Z., Lee H.S., Chu V., Andrews J.P., Englot D.J., Herman P., Sanganahalli B.G., Hyder F., Blumenfeld H. // *Neuron.* 2015. V. 85. № 3. P. 561–572.
83. Ye M., Hayar A., Garcia-Rill E. // *J. Neurophysiol.* 2009. V. 102. № 2. P. 774–785.
84. Arcaro J., Ma J., Chu L., Kuo M., Mirsattari S.M., Stan Leung L. // *Epilepsy Res.* 2016. V. 120. P. 79–90.
85. Mousavi S.R., Arcaro J.A., Leung L.S., Tenney J.R., Mirsattari S.M. // *Epilepsy Res.* 2017. V. 137. P. 19–24.
86. Garrido Sanabria E.R., Castañeda M.T., Banuelos C., Perez-Cordova M.G., Hernandez S., Colom L.V. // *Neuroscience.* 2006. V. 142. P. 871–883.
87. Kow R.L., Cheng E.M., Jiang K., Le J.H., Stella N., Nathanson N.M. // *Pharmacol. Res. Perspect.* 2015. V. 3. № 1. e00100.
88. Yi F., DeCan E., Stoll K., Marceau E., Deisseroth K., Lawrence J.J. // *Epilepsia.* 2015. V. 56. № 2. P. 297–309.
89. Doralp S., Leung L.S. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2008. V. 90. № 2. P. 382–388.
90. Mendez M., Lim G. // *Drugs Aging.* 2003. V. 20. P. 791–803.
91. Werner F.M., Coveñas R. // *Curr. Pharm. Des.* 2019. V. 25. № 4. P. 396–400.
92. Raghantsho C., Mabandla M.V. // *Brain Res. Bull.* 2019. V. 149. P. 203–207.
93. Werner F.M., Coveñas R. // *Epilepsy Behav.* 2017. V. 71. Pt. B. P. 124–129.
94. Chen M., Guo D., Li M., Ma T., Wu S., Ma J., Cui Y., Xia Y., Xu P., Yao D. // *PLoS Comput. Biol.* 2015. V. 11. № 10. e1004539.

95. *Hu B., Guo Y., Zou X., Dong J., Pan L., Yu M., Yang Z., Zhou C., Cheng Z., Tang W., Sun H.* // Cogn. Neurodyn. 2018. V. 12. № 1. P. 103–119.
96. *Miyamoto H., Tatsukawa T., Shimohata A., Yamagata T., Suzuki T., Amano K., Mazaki E., Raveau M., Ogiwara I., Oba-Asaka A., Hensch T.K., Itohara S., Sakimura K., Kobayashi K., Kobayashi K., Yamakawa K.* // Nat. Commun. 2019. V. 10. № 1. P. 1917.
97. *Sales I.M., Freitas R.L., Saldanha G.B., Souza G.F., Freitas R.M.* // Neurosci. Lett. 2010. V. 469. № 1. P. 81–83.
98. *Rouse S.T., Thomas T.M., Levey A.I.* // Life Sci. 1997. V. 60. № 13–14. P. 1031–1038.
99. *Zilles K., Schröder H., Schröder U., Horvath E., Werner L., Luiten P.G., Maellike A., Strosberg A.D.* // EXS. 1989. V. 57. P. 212–228.
100. *Bujo H., Nakai J., Kubo T., Fukuda K., Akiba I., Maeda A., Mishinia M., Numa S.* // FEBS Letters. 1988. V. 240. P. 95–100.
101. *Grasshoff C., Gillessen T., Wagner E., Thiermann H., Szinicz L.* // Toxicol. Lett. 2005. V. 156. № 3. P. 361–367.
102. *O'Donnell J.C., Acon-Chen C., McDonough J.H., Shih T.M.* // Toxicol. Mech. Methods. 2010. V. 20. № 9. P. 600–608.
103. *Haug K.H., Myhrer T., Fonnum F.* // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2007. V. 220. № 2. P. 156–163.
104. *Soares J.I., Valente M.C., Andrade P.A., Maia G.H., Lukoyanov N.V.* // J. Comp. Neurol. 2017. V. 525. № 12. P. 2690–2705.
105. *Mendes de Freitas R., Aguiar L.M., Vasconcelos S.M., Sousa F.C., Viana G.S., Fonteles M.M.* // Life Sci. 2005. V. 78. № 3. P. 253–258.
106. *Potier S., Sénécal J., Chabot J.G., Psarropoulou C., Descarries L.* // Eur. J. Neurosci. 2005. V. 21. № 7. P. 1828–1836.
107. *Moran S.P., Dickerson J.W., Cho H.P., Xiang Z., Maksymetz J., Remke D.H., Lv X., Doyle C.A., Rajan D.H., Niswender C.M., Engers D.W., Lindsley C.W., Rook J.M., Conn P.J.* // Neuropsychopharmacology. 2018. V. 43. № 8. P. 1763–1771.
108. *Jiang X., Lachance M., Rossignol E.* // Prog. Brain Res. 2016. V. 226. P. 81–126.
109. *Ferguson B.R., Gao W.J.* // Front. Neural. Circuits. 2018. V. 12. Article 37.
110. *Choo B.K.M., Kundap U.P., Johan Arief M.F.B., Kumari Y., Yap J.L., Wong C.P., Othman I., Shaikh M.F.* // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry. 2019. V. 92. P. 483–493.
111. *Sheffler D.J., Williams R., Bridges T.M., Xiang Z., Kane A.S., Byun N.E., Jadhav S., Mock M.M., Zheng F., Lewis L.M., Jones C.K., Niswender C.M., Weaver C.D., Lindsley C.W., Conn P.J.* // Mol. Pharmacol. 2009. V. 76. № 2. P. 356–368.
112. *Xiang Z., Thompson A.D., Jones C.K., Lindsley C.W., Conn P.J.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 340. № 3. P. 595–603.
113. *Freitas R.M., Bezerra Felipe C.F., Nascimento V.S., Oliveira A.A., Viana G.S., Fonteles M.M.* // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 2003. V. 136. № 2. P. 103–108.
114. *Deransart C., Vercueil L., Marescaux C., Depaulis A.* // Epilepsy Res. 1998. V. 32. № 1–2. P. 213–223.
115. *Perry M.S., Bailey L.J., Kotecha A.C., Malik S.I., Hernandez A.W.* // Pediatr. Neurol. 2012. V. 46. № 4. P. 243–245.
116. *Wang T., Zhou X., Bai Y., Zhang L., Li L., Wu C.* // Brain Res. 2018. V. 1688. P. 47–53.
117. *Yang Z., Liu X., Yin Y., Sun S., Deng X.* // Eur. J. Pharmacol. 2012. V. 685. № 1–3. P. 52–58.
118. *Силькус И.Г.* // Нейрохимия. 2014. Т. 31. № 3. С. 185–199.
119. *Bonsi P., Cuomo D., Ding J., Sciamanna G., Ulrich S., Tschertner A., Bernardi G., Surmeier D.J., Pisani A.* // Neuropsychopharmacology. 2007. V. 32. № 8. P. 1840–1854.
120. *Силькус И.Г.* // Нейрохимия. 2014. Т. 31. № 4. С. 287–299.
121. *Germé K., Faure J.B., Koning E., Nehlig A.* // Epilepsy Res. 2015. V. 110. P. 105–114.
122. *Lakatos R.K., Dobolyi Á., Todorov M.I., Kékesi K.A., Juhász G., Aleksza M., Kovács Z.* // Brain Res. Bull. 2016. V. 124. P. 172–181.
123. *Borea P.A., Gessi S., Merighi S., Varani K.* // Trends Pharmacol. Sci. 2016. V. 37. № 6. P. 419–434.
124. *Rombo D.M., Newton K., Nissen W., Badurek S., Horn J.M., Minichiello L., Jefferys J.G., Sebastiao A.M., Lamsa K.P.* // Hippocampus. 2015. V. 25. № 5. P. 566–580.
125. *Brooks D.J., Doder M., Osman S., Luthra S.K., Hirani E., Hume S., Kase H., Kilborn J., Martindill S., Mori A.* // Synapse. 2008. V. 62. № 9. P. 671–681.
126. *Fontinha B.M., Delgado-García J.M., Madroñal N., Ribeiro J.A., Sebastião A.M., Gruart A.* // Neuropsychopharmacology. 2009. V. 34. № 7. P. 1865–1874.
127. *Cummings M.A., Proctor G.J., Arias A.W.* // CNS Spectr. 2019. P. 1–8.
128. *Deb P.K., Deka S., Borah P., Abed S.N., Klotz K.N.* // Curr. Pharm. Des. 2019. V. 25. № 25. P. 2697–2715.
129. *Varani K., Vincenzi F., Merighi S., Gessi S., Borea P.A.* // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. V. 1051. P. 193–232.
130. *Weltha L., Reemmer J., Boison D.* // Brain Res. Bull. 2019. V. 151. P. 46–54.
131. *Tellone E., Galtieri A., Russo A., Ficarra S.* // Curr. Med. Chem. 2019. V. 26. № 27. P. 5137–5151.
132. *Kovács Z., D'Agostino D.P., Dobolyi A., Ari C.* // Front. Mol. Neurosci. 2017. V. 10. Article 235.
133. *Doyle A., Harvey J.* // J. Dual Diagn. 2019. P. 1–8.
134. *Bitencourt R.M., Takahashi R.N.* // Front. Neurosci. 2018. V. 12. Article 502.
135. *Patel D.C., Wallis G., Fujinami R.S., Wilcox K.S., Smith M.D.* // Epilepsia Open. 2019. V. 4. № 3. P. 431–442.
136. *Chen J.W., Borgelt L.M., Blackmer A.B.* // Ann. Pharmacother. 2019. V. 53. № 6. P. 603–611.
137. *Franco V., Perucca E.* // Drugs. 2019. V. 79. № 13. P. 1435–1454.
138. *Payandemehr B., Bahremand A., Ebrahimi A., Nasrabad S.E., Rahimian R., Bahremand T., Sharifzadeh M., Dehpour A.R.* // Pharmacol. Biochem. Behav. 2015. V. 133. P. 37–42.

139. Bahremand A., Ziai P., Payandemehr B., Rahimian R., Amouzegar A., Khezriani M., Montaser-Kouhsari L., Meibodi M.A., Ebrahimi A., Ghasemi A., Ghasemi M., Dehpour A.R. // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. V. 666. № 1–3. P. 93–99.
140. Jurgens C.W., Hammad H.M., Lichter J.A., Boese S.J., Nelson B.W., Goldenstein B.L., Davis K.L., Xu K., Hillman K.L., Porter J.E., Doze V.A. // *Mol. Pharmacol.* 2007. V. 71. № 6. P. 1572–1581.
141. Ramos B.P., Arnsten A.F. // *Pharmacol. Ther.* 2007. V. 113. P. 523–536.
142. Pizzanelli C., Lazzeri G., Fulceri F., Giorgi F.S., Pasquali L., Cifelli G., Murri L., Fornai F. // *Epilepsia.* 2009. V. 50. Suppl 1. P. 59–64.
143. Ghasemi M., Mehranfard N. // *Neuropharmacology.* 2018. V. 137. P. 297–308.
144. Wozny C., Gabriel S., Jandova K., Schulze K., Heine-mann U., Behr J. // *Neurobiol. Dis.* 2005. V. 19. № 3. P. 451–460.
145. Ye M., Hayar A., Strotman B., Garcia-Rill E. // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 5. P. 2417–2432.
146. Marini C., Guerrini R. // *Biochem. Pharmacol.* 2007. V. 74. № 8. P. 1308–1314.
147. Raggenbass M., Bertrand D. // *Neurobiol.* 2002. V. 53. № 4. P. 580–589.

Role of Acetylcholine and GABAergic Inhibition in Seizure Generation in Neural Networks Integrating the Neocortex, Hippocampus, Basal Ganglia, and Thalamus

I. G. Silkis^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

We have analyzed the influence of acetylcholine and GABAergic inhibition on the functioning of parallel, topically organized neural circuits of the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop including prefrontal and sensory areas of the cortex and hippocampus-basal ganglia-thalamus-hippocampus loop. Abnormal changes in the acetylcholine concentration as well as in the efficiency of excitation and inhibition in these circuits may lead to various types of epilepsy. Epileptiform activity may develop with the participation of long-range GABAergic cells which subserve the synchronization of discharges of excitatory neurons in different structures. We discuss the role of GABAergic interactions between the nuclei of the basal ganglia; GABAergic inputs from hippocampal field CA1 to the medial septum and retrosplenial cortex; from the neocortex to the striatum; from the external segment of the globus pallidus to the striatum and neocortex. We hypothesize that epileptiform activity is self-limited due to the functioning of several negative feedback loops. These loops are under the influence of GABAergic inputs from the pedunculopontine nucleus into the basal forebrain, thalamus, striatum, basal ganglia outputs, and external segment of the globus pallidus. The influence of acetylcholine is complex because different types of cholinergic receptors are present on excitatory and inhibitory neurons in all structures, and different types of receptors show different affinity for acetylcholine. Our analysis suggests that epileptiform activity may be suppressed by reinforcing the negative feedback loop that is formed by the inhibitory input from the external segment of the globus pallidus to the neocortex. This requires a reduction in the activity of GABAergic spiny cells of the striatum which project to the neurons of the external segment of the globus pallidus. This reduction may be promoted by M1 muscarinic receptor antagonists, therefore, they may be used to suppress epileptiform activity. We discuss possible side effects of targeting muscarinic receptors in the treatment of various diseases including neurodegenerative disorders. In order to reduce side effects caused by M1 receptor antagonists and other antiepileptic drugs, it was suggested to lower their dosage and use adenosine A2A receptor antagonists. Our conclusions are consistent with the known results of experimental and clinical studies, which means that they may be used in a targeted search for drugs alleviating the symptoms of various types of epilepsy.

Keywords: epileptiform activity, acetylcholine, GABAergic inhibition, muscarinic M1 receptors, hippocampus, basal ganglia, negative feedback loop