



УДК 612.826

EDN IMBITD

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-455-462>

## ГАМК<sub>A</sub>-рецепторная регуляция уровня внеклеточного таурина в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*)

Н. Б. Саульская✉<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

### Сведения об авторе

Наталья Борисовна Саульская, SPIN-код: 2293-7451, Scopus AuthorID: 6602537765, ResearcherID: K-2386-2018, ORCID: 0000-0003-3349-2235, e-mail: saulskayanb@infran.ru

**Для цитирования:** Саульская, Н. Б. (2022) ГАМК<sub>A</sub>-рецепторная регуляция уровня внеклеточного таурина в прилежащем ядре (*nucleus accumbens*). *Интегративная физиология*, т. 3, № 4, с. 455–462. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-455-462> EDN IMBITD

**Получена** 24 сентября 2022; прошла рецензирование 20 октября 2022; принята 21 октября 2022.

**Финансирование:** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Права:** © Н. Б. Саульская (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

**Аннотация.** Таурин является эндогенным агонистом ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, усиливающим ГАМКергическую передачу. Целью работы было изучить возвратные ГАМКергические влияния, опосредованные ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами, на высвобождение таурина в прилежащем ядре. Актуальность работы определяется накапливающимися данными об участии таурина прилежащего ядра в контроле его функций и малой изученностью ГАМК<sub>A</sub>-зависимых механизмов регуляции выброса таурина в этой структуре. На крысах линии Спрег-Доули методами прижизненного внутримозгового микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с электрохимической детекцией показано, что диализная инфузия в прилежащее ядро мусцимола, селективного агониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (10 мкМ и 50 мкМ), доза-зависимым образом снижает концентрацию внеклеточного таурина в этой структуре. И напротив, диализная инфузия в прилежащее ядро селективного антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллина (20 мкМ и 60 мкМ) повышала, также в зависимости от дозы, концентрацию внеклеточного таурина в прилежащем ядре. Полученные данные свидетельствуют, что высвобождение таурина в прилежащем ядре находится под тоническим тормозным ГАМК<sub>A</sub>-зависимым контролем, возможно обеспечивающим опосредованную внеклеточным таурином гомеостатическую регуляцию активности ГАМКергической системы прилежащего ядра по механизму обратной связи.

**Ключевые слова:** выброс таурина, прилежащее ядро, прижизненный внутримозговой микродиализ, ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, бикикуллин, мусцимол

# GABA<sub>A</sub> receptor regulation of extracellular taurine level in the nucleus accumbens

N. B. Saulskaya✉<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

## Author

Natalia B. Saulskaya, SPIN: 2293-7451, Scopus AuthorID: 6602537765, ResearcherID: K-2386-2018, ORCID: 0000-0003-3349-2235, e-mail: saulskayanb@infran.ru

**For citation:** Saulskaya, N. B. (2022) GABA<sub>A</sub> receptor regulation of extracellular taurine level in the nucleus accumbens. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 4, pp. 455–462. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-455-462>  
EDN [IMBITD](https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-455-462)

**Received** 24 September 2022; reviewed 20 October 2022; accepted 21 October 2022.

**Funding:** The study did not receive any external funding.

**Copyright:** © N. B. Saulskaya (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

**Abstract.** Taurine is an endogenous GABA<sub>A</sub> receptor agonist that enhances GABAergic transmission. The article reports the results of the study that investigated the recurrent GABAergic effects mediated by GABA<sub>A</sub> receptors on taurine release in the nucleus accumbens. The study is relevant due to the growing evidence indicating the involvement of taurine in the regulation of the nucleus accumbens functions and, at the same time, due to the lack of evidence showing GABA<sub>A</sub>-dependent mechanisms of taurine release regulation in this brain area. Using *in vivo* microdialysis and high-performance liquid chromatography combined with electrochemical detection in Sprague-Dawley rats, we have shown that administration of the GABA<sub>A</sub> receptor agonist muscimol (10 μM, 50 μM) into the nucleus accumbens dose-dependently reduces the concentration of extracellular taurine in this brain area. Intra-accumbal administration of the GABA<sub>A</sub> receptor antagonist bicuculline (20 μM, 60 μM), on the contrary, increased the concentration of extracellular taurine, also in a dose-dependent manner. The obtained data indicate that taurine release in the nucleus accumbens is under tonic inhibitory GABA<sub>A</sub>-dependent control. This feedback mechanism operating via taurine release may be responsible for the homeostatic regulation of GABAergic activity in the nucleus accumbens.

**Keywords:** taurine release, nucleus accumbens, *in vivo* microdialysis, GABA<sub>A</sub> receptors, bicuculline, muscimol

## Введение

Небелковая аминокислота таурин является важным фактором нормального развития и функционирования мозга и организма в целом за счет своего трофического, осморегулирующего, нейропротекторного, противовоспалительного и нейромодулирующего действия (Jakaria et al. 2019; Rafiee et al. 2022). Таурин как нейромодулятор оказывает тормозное действие на нейроны ЦНС (Albrecht, Schousboe 2005; Rafiee et al. 2022), связываясь в качестве эндогенного агониста с рецепторами ГАМК (Pierce et al. 2021), глицина (Wang et al. 2005), по некоторым данным, с собственными тормозными рецепторами (Wu, Prentice 2010), а также уменьшая активацию постсинаптических NMDA рецепторов за счет нескольких прямых механизмов (Chan et al. 2014). Дефицит таурина, вызванный нокаутом по декарбоксилазе цистеинсульфонової кислоты (ключевому ферменту синтеза таурина), приводит к появлению элек-

трофизиологических маркеров гипервозбудимости в коре, к гиперрефлексии, ретинопатии (Mekawy et al. 2021). И напротив, на моделях психопатологии и нейродегенеративных расстройств показаны анксиолитические, антидепрессантные и нейропротекторные эффекты таурина (Jakaria et al. 2019; Rafiee et al. 2022; Wu et al. 2017). В ЦНС таурин синтезируется в нейронах и глиальных клетках (Oja, Saransaari 2017) и высвобождается с использованием мембранных транспортеров таурина (Baliou et al. 2020). В экспериментах *in vivo* и *in vitro* продемонстрировано, что глутаматергическая активация запускает высвобождение таурина в ряде отделов мозга, включая прилежащее ядро (*nucleus accumbens*) (Del Arco et al. 2000). В корковых областях мозга (кора, гиппокамп) выброс таурина находится, кроме того, под контролем ГАМКергической системы, опосредованном преимущественно ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами (Saransaari, Oja 2000), хотя ГАМК<sub>A</sub>-зависимые

влияния тоже показаны (Saransaari, Oja 2000; Umino et al. 2017). В литературе мы не нашли данных об участии ГАМКергической передачи и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в регуляции высвобождения таурина в прилежащем ядре. Получение таких сведений является актуальным с учетом значимости прилежащего ядра для процессов мотивации, селекции и подкрепления в норме и при психопатологии (Floresco 2015; Höflich et al. 2019), а также в свете накапливающихся данных о вовлечении таурина в обеспечении функций этой структуры (Dahchour, de Witte 2000; Strasser et al. 2019; Ulenius et al. 2020).

Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния локальных ГАМКергических сигналов, опосредуемых ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами, на высвобождение таурина в прилежащем ядре мозга крыс. Для этого были изучены эффекты введения в прилежащее ядро селективного агониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов мусцимола и селективного антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллина на концентрацию внеклеточного таурина в этой области мозга.

### Методика

В работе были использованы самцы крыс линии Спрег-Доули массой 270–370 г из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Санкт-Петербург). Животных содержали индивидуально, соблюдая естественный режим освещения. Доступ к воде и корму не ограничивали.

Имплантация диализных канюль в медиальный отдел прилежащего ядра осуществляли под наркозом по координатам черепа. Детали процедуры опубликованы нами ранее (Saulskaya, Fofonova 2006). Через два дня после имплантации проводили микродиализные эксперименты. Каждую крысу помещали в бокс (26 x 15 x 15 см) со слоем опилок из домашней клетки. Ко входу имплантированной канюли подключали диализный насос, который в течение всего эксперимента прокачивал через канюлю искусственную спинномозговую жидкость (ИСМЖ) (Saulskaya, Fofonova 2006). Скорость потока была 2 мкл/мин. Животных не фиксировали и их перемещения в боксе не ограничивали. Через час (стабилизационный период) начинали собирать фоновые порции оттекающего из выхода канюли диализата (8–10 порций, по 5 мин каждая). По окончании сбора фоновых образцов формировали четыре группы крыс. Крысам группы 1 (n = 12) в ИСМЖ для диализной перфузии добавляли агонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов

мусцимол (10 мкМ, «Sigma», США) и собирали 10 порций диализата. Крысам группы 2 (n = 7) в ИСМЖ добавляли 50 мкМ мусцимола и тоже собирали 10 пятиминутных порций диализата. После этого с животными группы 2 эксперименты прекращали, а части крыс группы 1 (n = 8) в ИСМЖ для диализной перфузии прилежащего ядра добавляли 50 мкМ мусцимола. Спустя 50 мин концентрацию мусцимола, вводимого этим животным, увеличивали до 150 мкМ и продолжали диализную перфузию в течение 50 мин. Крысам группы 3 (n = 8) и группы 4 (n = 6) по окончании сбора фоновых образцов диализата в ИСМЖ добавляли бикикуллин (Fluka, Швейцария), антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, в концентрациях 20 мкМ и 60 мкМ, соответственно, и собирали по 8 пятиминутных порций диализата. После этого эксперимент завершали.

Для определения концентрации таурина в диализате была использована высокоэффективная жидкостная хроматография с электрохимической детекцией, а также метод предколонной дериватизации аминокислот ортофталевым альдегидом, как ранее описано (Savel'ev et al. 2005). Использована хроматографическая система «Shimadzu GmbH», Германия (Saulskaya, Fofonova 2006). Хроматограммы регистрировали и обрабатывали в режиме реального времени (МультиХром 1.7, Россия). Концентрацию таурина в образцах диализата высчитывали в мкМ/л, а затем — в процентах к собственному среднему фоновому уровню перед введением препаратов. В конце экспериментов производили забой животных, извлекали мозг для оценки попаданий в прилежащее ядро.

Для статистической обработки был использован статистический пакет SigmaStat (3.0). Данные представляли как среднее ± ошибка среднего. Использовали однофакторный (фактор — время или группа; F-критерий) и двухфакторный (факторы — время и группа; F-критерий) дисперсионный анализ и t-критерий Бонферрони для апостериорного анализа (post hoc). Использовали уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Уровень таурина в фоновых образцах диализата прилежащего ядра был в этих экспериментах  $0,51 \pm 0,03$  мкМ (n = 33) что, с учетом эффективности используемых диализных канюль (3%), близко к данным литературы (Raffie et al. 2022).

Введение 10 мкМ мусцимола в прилежащее ядро крысам группы 1 (n = 12) понижало уровень внеклеточного таурина в этой области (рис. 1а;  $F_{(19, 209)} = 18,9$ ,  $p < 0,001$ ). Среднее снижение составляло до  $84 \pm 1\%$  относительно фонового уровня перед введением (рис. 1b;  $t = 13,9$ ,  $p < 0,001$ ). Введение в прилежащее ядро животным группы 2 (n = 7) 50 мкМ мусцимола сопровождалось значительным падением уровня таурина в этой области (рис. 1а;  $F_{(19, 114)} = 40,2$ ,  $p < 0,001$ ) в среднем, до  $65 \pm 1\%$  относительно фона (рис. 1b;  $t = 22,1$ ,  $p < 0,001$ ). Двухфакторный дисперсионный анализ показал, что степень снижения уровня внеклеточного таурина при введении 50 мкМ мусцимола была сильнее, чем при введении 10 мкМ мусцимола ( $F_{(19, 340)} = 6,1$ ,  $p < 0,001$ ), что подтверждается сравнением средних изменений уровня таурина за весь период введения по каждой из концентраций (рис. 1b,  $t = 13,4$ ,  $p < 0,001$ ).

Продолжение введения мусцимола (50 мкМ и 150 мкМ) в прилежащее ядро части животных группы 1 (n = 8) после введения им 10 мкМ этого препарата приводило к дальнейшему падению уровня внеклеточного таурина (рис. 2а,

$F_{(39, 273)} = 19,7$ ,  $p < 0,001$ ). В среднем за весь период введения, это падение составляло до  $69 \pm 1\%$  (50 мкМ) ( $t = 17,8$ ,  $p < 0,001$ ) и до  $64 \pm 2\%$  (150 мкМ) ( $t = 20,3$ ,  $p < 0,001$ ) относительно фона (рис. 2b), что достоверно ниже для обеих концентраций, чем снижение уровня таурина при введении 10 мкМ мусцимола (до  $84 \pm 1\%$ ) ( $t = 6,8$ ,  $p < 0,001$  и  $t = 9,3$ ,  $p < 0,001$ , соответственно). Но изменения уровня таурина при введении 150 мкМ мусцимола не отличались значимо от этого показателя при введении 50 мкМ мусцимола ( $t = 2,6$ ,  $p = 0,07$ ). Эти данные свидетельствуют о доза-зависимости наблюдаемого эффекта мусцимола в диапазоне концентраций 10–50 мкМ и об отсутствии такой зависимости в диапазоне 50–150 мкМ.

Введение 20 мкМ бикуккуллина, антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, в прилежащее ядро животных группы 3 (n = 8), вызывало подъем уровня внеклеточного таурина в этой структуре (рис. 3а;  $F_{(15, 105)} = 6,3$ ,  $p < 0,001$ ). Но этот подъем был небольшим по амплитуде (в среднем,  $114 \pm 2\%$  относительно фона) (рис. 3b;  $t = 7,3$ ,  $p < 0,001$ ) и, по данным апостериорного анализа, он значимо отличался от фоновых значений только

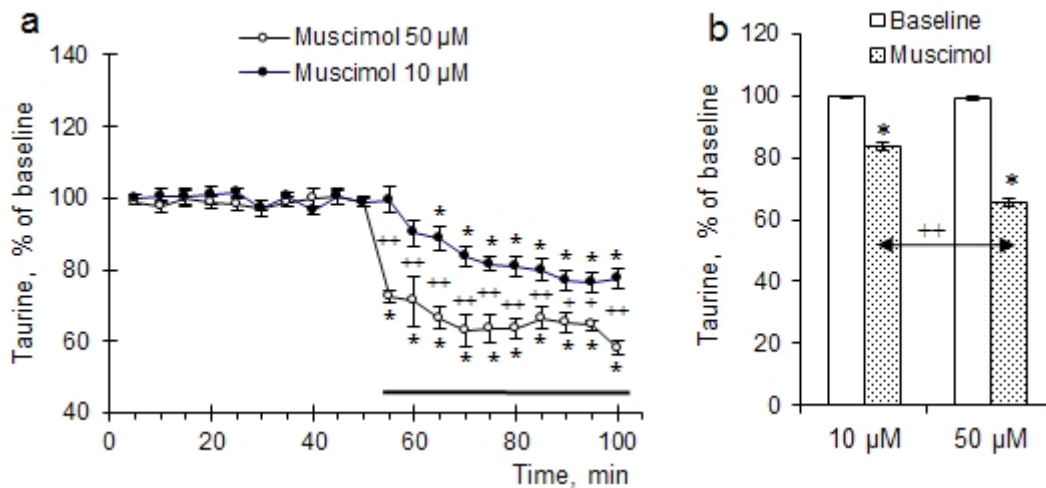


Рис. 1. Эффекты введений в прилежащее ядро 10 мкМ и 50 мкМ мусцимола на уровень внеклеточного таурина в этой структуре. (а) — динамика изменений уровня таурина в ходе эксперимента и (б) — средний (за весь период введения) уровень внеклеточного таурина в прилежащем ядре при введении данной концентрации мусцимола. По оси Х — время, мин; по оси Y — уровень таурина, % к фону; разброс на графике и диаграмме — ошибка среднего. Горизонтальная линия — период введения мусцимола. (а, б) \* —  $p < 0,001$  — при сравнении с фоном; + —  $p < 0,01$ ; ++ —  $p < 0,001$  — при межгрупповом сравнении

Fig. 1. Effects of intra-accumbal administration of 10  $\mu\text{M}$  and 50  $\mu\text{M}$  muscimol on the level of extracellular taurine in this structure. (a) Dynamics of changes in the level of taurine during the experiment and (b) average (for the entire period of administration) level of extracellular taurine in the nucleus accumbens during administration of a given concentration of muscimol. X-axis—time, min; Y-axis—the level of taurine, % of baseline; the deviation in the plot and the diagram—errors of the mean. The horizontal line is the period of muscimol administration. (a, b) \*— $p < 0.001$ —compared with baseline; +— $p < 0.01$ ; ++— $p < 0.001$ —intergroup comparison



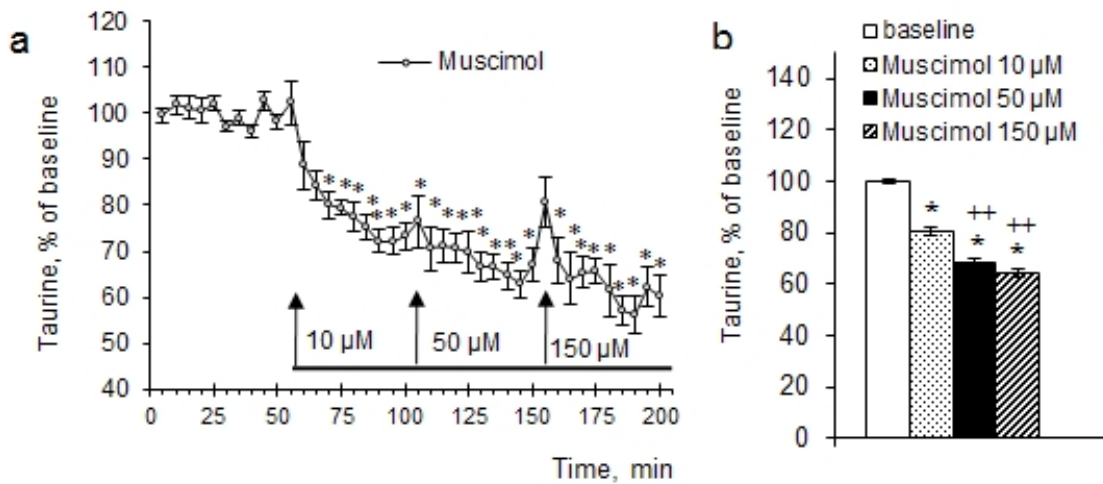


Рис. 2. Эффекты последовательных введений в прилежащее ядро 10 мкМ, 50 мкМ и 150 мкМ мусцимола на уровень внеклеточного таурина в этой структуре. (а) — динамика изменений и (б) — средний за весь период введения данной дозы мусцимола уровень внеклеточного таурина. Вертикальные стрелки — начало введения данной дозы мусцимола. Остальные обозначения как на рис. 1

Fig. 2. The effect of sequential administration of muscimol (10 μM, 50 μM, 150 μM) into the nucleus accumbens on the level of extracellular taurine in this structure. (a) Dynamics of changes in taurine levels and (b) average (for the entire period of muscimol administration at a given dose) levels of extracellular taurine. Vertical arrows—the beginning of the muscimol administration at a given dose. For other symbols see Fig. 1

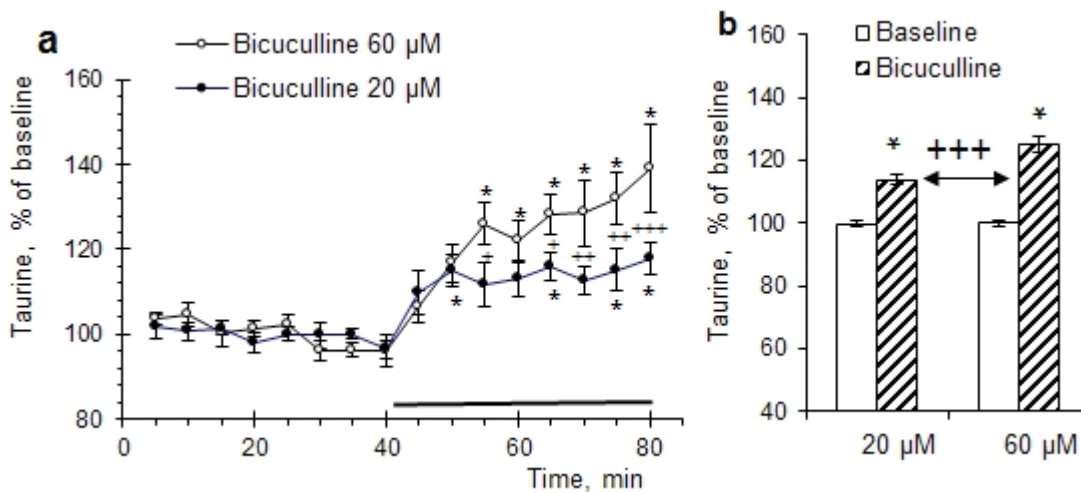


Рис. 3. Эффекты введения в прилежащее ядро бикуккуллина в концентрациях 20 мкМ и 60 мкМ на уровень внеклеточного таурина в этой структуре. (а) — динамика изменений уровня таурина в ходе эксперимента и (б) — средний (за весь период введения) уровень внеклеточного таурина в прилежащем ядре при введении данной концентрации бикуккуллина.

(а) \* —  $p < 0,05$  — при сравнении с фоном; + —  $p < 0,05$ ; ++ —  $p < 0,01$ ; +++ —  $p < 0,001$  — при межгрупповом сравнении. (б) \* —  $p < 0,001$  — при сравнении с фоном; +++ —  $p < 0,001$  — при межгрупповом сравнении. Остальные обозначения как на рис. 1

Fig. 3. Effects of intra-accumbal administration of bicuculline (20 μM and 60 μM) on the level of extracellular taurine in this structure. (a) Dynamics of changes in the level of taurine during the experiment and (b) average (for the entire period of administration) level of extracellular taurine in the nucleus accumbens during administration of a given concentration of bicuculline. (a) \*— $p < 0.05$ —compared with baseline; +— $p < 0.05$ ; ++— $p < 0.01$ ; +++— $p < 0.001$ —intergroup comparison; (b) \*— $p < 0.001$ —compared with baseline; +++— $p < 0.001$ —intergroup comparison. For other symbols see Fig. 1

в половине временных точек введения препарата (рис. 3а). Введение 60 мкМ бикикуллина в прилежащее ядро крыс группы 4 ( $n = 6$ ) сопровождалось более выраженным (в среднем,  $125 \pm 3\%$  относительно фона,  $t = 11,1$ ,  $p < 0,001$ ) и стабильным увеличением уровня внеклеточного таурина в этой структуре (рис. 3а, б;  $F_{(15,75)} = 11,3$ ,  $p < 0,001$ ). Межгрупповое сравнение показало, что введение 60 мкМ бикикуллина вызывает больший подъем уровня внеклеточного таурина в прилежащем ядре по сравнению с этим показателем при введении 20 мкМ бикикуллина. Об этом свидетельствуют данные двухфакторного дисперсионного анализа при сравнении динамики изменений уровней таурина в группах 3 и 4 (рис. 3а;  $F_{(15,192)} = 2,1$ ,  $p < 0,01$ ) и сравнение средних подъемов за весь период введения при каждой концентрации препарата (рис. 3б;  $t = 6,6$ ,  $p < 0,001$ ).

### Обсуждение результатов

Прилежащее ядро, как и другие отделы неостриатума, состоит на 95% из ГАМКергических шипиковых проекционных нейронов (Chen et al. 2021). Их аксоны, идущие к выходным структурам (вентральный паллидум, латеральный гипоталамус, вентральная тегментальная область и др.), отдают коллатерали внутри ядра с синапсами на соседних проекционных нейронах, образуя сети латерального торможения (Castro, Bruchas 2019). Около 5% нейронной популяции прилежащего ядра составляют интернейроны, большинство которых тоже являются ГАМКергическими клетками, тормозящими активность проекционных нейронов (Castro, Bruchas 2019). Высокий ГАМКергический «тонус» прилежащего ядра поддерживают тонически активированные несинаптические ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы (Nie et al. 2011), локализованные на проекционных нейронах ядра (Brickley, Mody 2012). Такие рецепторы, обнаруженные в ряде отделов мозга, имеют особый субъединичный состав (Kasargod et al. 2022) и являются потенциальной мишенью для внеклеточного таурина, микромолярные концентрации которого усиливают при взаимодействии с ними электрофизиологические эффекты ГАМК (Jia et al. 2008; Ochoa-de la Paz et al. 2019).

Основным результатом настоящей работы являются данные, демонстрирующие, что ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, в свою очередь, могут регулировать высвобождение таурина в прилежащем ядре, поскольку их локальная активация введением мусцимола приводит к падению уровня внеклеточного таурина в этой структуре. Это,

как можно ожидать, уменьшает действие таурина на его мишени, в том числе, и на чувствительные к таурину ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, снижая их активацию с использованием отрицательной обратной связи. Такие опосредуемые таурином возвратные влияния могут служить гомеостатическим механизмом, стабилизирующим активность ГАМКергической системы прилежащего ядра.

Продемонстрированный в работе тормозный эффект мусцимола на высвобождение таурина в прилежащем ядре является доза-зависимым, что свидетельствует в пользу его физиологической релевантности. Максимальное падение уровня таурина при введении мусцимола в этих экспериментах составляло менее 35% относительно фоновых значений. То есть ГАМК<sub>A</sub>-рецепторная активация прилежащего ядра вносит умеренный вклад в тормозную регуляцию уровня внеклеточного таурина.

Значимым результатом работы явились данные, что в прилежащем ядре ГАМК<sub>A</sub>-зависимое торможение высвобождения таурина носит тонический характер, поскольку его устранение локальными введениями антагониста ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллина, приводило к росту уровня внеклеточного таурина в этой структуре. Источником такого постоянного тонического торможения могут быть упомянутые выше тонически активированные несинаптические ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, играющие по данным литературы (Nie et al. 2011) важную роль в обеспечении одной из функций прилежащего ядра, в формировании алкогольной зависимости. Интересно, что в литературе есть сведения о вовлечении таурина прилежащего ядра в регуляцию этих же процессов (Dahchour, de Witte 2000), что косвенно свидетельствует о функциональном взаимодействии ГАМК и таурина.

Результаты настоящей работы о тормозном регулировании ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами фонового выброса таурина соответствуют данным литературы, полученным в экспериментах *in vitro*, в которых было продемонстрировано усиление базального выброса <sup>3</sup>H-таурина из срезов гиппокампа при введении бикикуллина (Saransaari, Oja 2000). Вместе с тем, показаны тормозные эффекты бикикуллина на выброс таурина, индуцируемого калиевой деполяризацией (срезы гиппокампа) (Saransaari, Oja 2000), а также на высвобождение таурина, вызываемого активацией NMDA рецепторов медиальной префронтальной коры (микродиализ) (Umino et al. 2017). То есть, по крайней мере, в корковых областях ГАМК<sub>A</sub>-зависимая регуляция базального и индуцируемого выброса таурина, по всей

видимости, реализуется за счет разных механизмов. Нужны дальнейшие исследования, чтобы выяснить, существуют ли такие закономерности в прилежащем ядре.

В целом полученные в настоящей работе новые данные позволяют заключить, что в прилежащем ядре ГАМКергические сигналы, действующие через ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы, оказывают тонические тормозные влияния на высвобождение таурина, возможно обеспечивающие опосредуемую внеклеточным таурином гомеостатическую регуляцию активности ГАМКергической системы прилежащего ядра по механизму отрицательной обратной связи.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

### Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

### Соответствие принципам этики

Исследования с участием животных соответствуют принципам международной этики.

### Ethics Approval

The author declares that the study complies with all international ethical principles applicable to animal research.

### Благодарности

Автор благодарит старшего лаборанта Е. А. Терехову за помощь в проведении экспериментов.

### Acknowledgements

The author thanks the senior laboratory assistant E. A. Terekhova for her assistance during the experiments.

## References

- Albrecht, J., Schousboe, A. (2005) Taurine interaction with neurotransmitter receptors in the CNS: An update. *Neurochemical Research*, vol. 30, no. 12, pp. 1615–1621. <https://doi.org/10.1007/s11064-005-8986-6> (In English)
- Baliou, S., Kyriakopoulos, A. M., Goulielmaki, M. et al. (2020) Significance of taurine transporter (TauT) in homeostasis and its layers of regulation (Review). *Molecular Medicine Reports*, vol. 22, no. 3, pp. 2163–2173. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11321> (In English)
- Brickley, S. G., Mody, I. (2012) Extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors: Their function in the CNS and implications for disease. *Neuron*, vol. 73, no. 1, pp. 23–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.12.012> (In English)
- Castro, D. C., Bruchas, M. R. (2019) A motivational and neuropeptidergic hub: Anatomical and functional diversity within the *nucleus accumbens* shell. *Neuron*, vol. 102, no. 3, pp. 529–552. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.003> (In English)
- Chan, C. Y., Sun, H. S., Shah, S. M. et al. (2014) Modes of direct modulation by taurine of the glutamate NMDA receptor in rat cortex. *European Journal of Pharmacology*, vol. 728, pp. 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.01.025> (In English)
- Chen, R., Blosser, T. R., Djekidel, M. N. et al. (2021) Decoding molecular and cellular heterogeneity of mouse nucleus accumbens. *Nature Neuroscience*, vol. 24, no. 12, pp. 1757–1771. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00938-x> (In English)
- Dahchour, A., de Witter, P. (2000) Taurine blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate of ethanol-dependent rats. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, vol. 65, no. 2, pp. 345–350. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(99\)00197-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(99)00197-5) (In English)
- Del Arco, A., Segovia, G., Mora, F. (2000) Effects of endogenous glutamate on extracellular concentrations of taurine in striatum and nucleus accumbens of the awake rat: Involvement of NMDA and AMPA/kainate receptors. *Amino Acids*, vol. 19, no. 3-4, pp. 729–738. <https://doi.org/10.1007/s007260070018> (In English)
- Floresco, S. B. (2015) The nucleus accumbens: An interface between cognition, emotion, and action. *Annual Review of Psychology*, vol. 66, pp. 25–52. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115159> (In English)
- Höflich, A., Michenthaler, P., Kasper, S., Lanzenberger, R. (2019) Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression. *International Journal of Neuropsychology*, vol. 22, no. 2, pp. 105–118. <https://doi.org/10.1093/ijnpp/pyy081> (In English)
- Jakaria, Md., Azam, S., Haque, Md. E. et al. (2019) Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms. *Redox Biology*, vol. 24, article 101223. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101223> (In English)
- Jia, F., Yue, M., Chandra, D. et al. (2008) Taurine is a potent activator of extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors in the thalamus. *The Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 1, pp. 106–115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3996-07.2008> (In English)



- Kasaragod, V. B., Mortensen, M., Hardwich, S. W. et al. (2022) Mechanisms of inhibition and activation of extrasynaptic  $\alpha\beta$  GABA<sub>A</sub> receptors. *Nature*, vol. 602, no. 7897, pp. 529–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04402-z> (In English)
- Mekawy, N., Bendaoud, M., Yachou, Y. et al. (2021) Hyperreflexia and enhanced ripple oscillations in the taurine-deficient mice. *Amino Acids*, vol. 53, no. 5, pp. 701–712. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-02977-x> (In English)
- Nie, H., Rewal, M., Gill, M. et al. (2011) Extrasynaptic  $\delta$ -containing GABA<sub>A</sub> receptors in the nucleus accumbens dorsomedial shell contribute to alcohol intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 108, no. 11, pp. 4459–4464. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016156108> (In English)
- Ochoa-de la Paz, L., Zenteno, E., Gullias-Cañizo, R., Quiroz-Mercado, H. (2019) Taurine and GABA neurotransmitter receptors, a relationship with therapeutic potential? *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 19, no. 4, pp. 289–291. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1593827> (In English)
- Oja, S. S., Saransaari, P. (2017) Significance of taurine in the brain. In: Dh. Lee, S. W. Schaffer, E. Park, H. W. Kim (eds.). *Taurine 10. Advances in Experimental Medicine and Biology*. Vol. 975. Dordrecht: Springer Publ., pp. 89–94. [https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2\\_8](https://doi.org/10.1007/978-94-024-1079-2_8) (In English)
- Pierce, S. R., Germann, A. L., Akk, G. (2021) Activation of the  $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$  GABA<sub>A</sub> receptor by physiological agonists. *Biomolecules*, vol. 11, no. 12, article 1864. <https://doi.org/10.3390/biom11121864> (In English)
- Rafiee, Z., Garcia-Serrano, A. M., Duarte, J. M. N. (2022) Taurine supplementation as a neuroprotective strategy upon brain dysfunction in metabolic syndrome and diabetes. *Nutrients*, vol. 14, no. 6, article 1292. <https://doi.org/10.3390/nu14061292> (In English)
- Saransaari, P., Oja, S. S. (2000) Taurine release modified by GABAergic agents in hippocampal slices from adult and developing mice. *Amino Acids*, vol. 18, no. 1, pp. 17–30. <https://doi.org/10.1007/s007260050002> (In English)
- Saulskaya, N. B., Fofonova, N. V. (2006) Effects of N-methyl-D-aspartate on extracellular citrulline level in the rat nucleus accumbens. *Neuroscience Letters*, vol. 407, no. 1, pp. 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.010> (In English)
- Savel'ev, S. A., Repkina, N. S., Saul'skaya, N. B. (2005) Chuvstvitel'nyy metod opredeleniya tsitrullina dlya prizhiznennogo monitoringa produktsii oksida azota v TSNS [A sensitive technique for determining citrulline for the purpose of in vivo monitoring of the nitric oxide production in the CNS]. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal imeni I. M. Sechenova — Russian Journal of Physiology*, vol. 91, no. 5, pp. 587–591. (In Russian)
- Strasser, A., Xin, L., Gruetter, R. et al. (2019) Nucleus accumbens neurochemistry in human anxiety: A7T<sup>1</sup>H-MRS study. *European Neuropsychopharmacology*, vol. 29, no. 3, pp. 365–375. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.12.015> (In English)
- Ulenius, L., Andrén, A., Adermark, L. et al. (2020) Sub-chronic taurine administration induces behavioral sensitization but does not influence ethanol-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, vol. 188, article 172831. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172831> (In English)
- Umino, A., Ishiwata, S., Iwama, H. et al. (2017) Evidence for tonic control by the GABA<sub>A</sub> receptor of extracellular d-serine concentrations in the medial prefrontal cortex of rodents. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 10, article 240. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00240> (In English)
- Wang, F., Xiao, C., Ye, J. H. (2005) Taurine activates excitatory non-synaptic glycine receptors on dopamine neurons in ventral tegmental area of young rats. *The Journal of Physiology*, vol. 565, no. 2, pp. 503–516. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.085423> (In English)
- Wu, G.-F., Ren, S., Tang, R.-Y. et al. (2017) Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced depressive rats. *Scientific Reports*, vol. 7, article 4989. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05051-3> (In English)
- Wu, J.-Y., Prentice, H. (2010) Role of taurine in the central nervous system. *Journal of Biomedical Science*, vol. 17, no. 1, article S1. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-S1-S1> (In English)