uhtomskiy2025-gnF8009

Нарушение гамк-ергической трансмиссии в гиппокампе как предпосылка к развитию височной эпилепсии

Андрей П. Ивлев[1] , Радмила А. Филиппова[2] , Юлия С. Григорьева[1] , Елена В. Черниговская[1]

[1] I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences
[2] Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University

andrewivlev1410@gmail.com

Существует множество типов эпилептиформных состояний. Одним из плохо изученных видов данного заболевания у человека является рефлекторная эпилепсия, которая формируется в ходе постнатального развития. Линия крыс Крушинского-Молодкиной (КМ) является моделью генетически детерминированной рефлекторной эпилепсии. Животные данной линии характеризуются задержкой в развитии гиппокампа, а также нарушением в активности глутаматергической системы. Тем не менее, данных о развитии ГАМК-ергической системы у крыс КМ в ходе онтогенеза пока недостаточно. В связи с чем, на первом этапе целью работы было оценить особенности активности ГАМК-ергической системы в гиппокампе крыс линии КМ на разных этапах постнатального онтогенеза.

На начальных этапах постнатального онтогенеза было выявлено снижение уровня белков GAD67, парвальбумина и транспортеров хлорид-иона KCC2 и NKCC1 наряду с увеличением уровня α-CE ГАМК-А рецептора. Начиная с 60-го дня онтогенеза и до старости мы наблюдали увеличение уровня белков GAD67 и парвальбумина, снижение уровня α-CE ГАМК-А рецептора. Уровни белков транспортера хлорид-иона достигли контрольных значений только к P120. Можно заключить, что у взрослых животных со сформированной судорожной готовностью наблюдается увеличение активности ГАМК-ергической системы,

которое предохраняет гиппокамп от гиперактивации в латентном состоянии рефлекторной эпилепсии. Обнаруженные отличия сохраняются и при старении.

Однако при многократных звуковых стимуляциях крыс линии КМ по протоколу аудиогенного киндлинга происходит распространение эпилептиформной активности в гиппокамп и височную кору, что позволяет расценивать этих крыс как адекватную модель височной эпилепсии. Несмотря на то, что височная эпилепсия наиболее широко распространена, механизмы регуляции ГАМК-ергической системы остаются мало изучены. Целью следующего этапа исследования было оценить влияние аудиогенного киндлинга на активность ГАМК-ергической системы в гиппокампе крыс линии КМ. Было обнаружено, что длительный киндлинг приводит к снижению уровня белков-маркеров продукции ГАМК (GAD67), её выведения (SNAP25, SV2A, VGAT) и рецепторного связывания (α-CE ГАМК-А рецептора), что свидетельствует о снижении ингибирующей активности ГАМК в гиппокампе при височной эпилепсии.

Таким образом, было показано нарушение активности ГАМК-ергической системы гиппокампа в ходе формирования рефлекторной эпилепсии, что возможно является предпосылкой для развития височной эпилепсии при многократных судорожных припадках.

This research has been supported by:

1. "Гос. задание", grant № 075-00263-25-00