

**Роль ГАМКВ рецепторов в формировании эпилептиформной активности в 4-аминопиридиновой модели на переживающих срезах мозга крысы****Полякова Александра Павловна***Студент (магистр)*

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

*E-mail: polyakova.aleksandra.0@gmail.com*

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний ЦНС [1, 3]. Патогенез заболевания характеризуется дисбалансом между возбуждающим медиатором глутаматом и тормозным гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) в головном мозге [2]. ГАМК распространяет тормозные сигналы, воздействуя на ионотропные ГАМКА и метаботропные ГАМКВ рецепторы [1]. Считается, что снижение функции ГАМКА-Р способствует нарушению тормозной нейротрансмиссии. Однако, нарушение ионного гомеостаза нейронов при эпилепсии может снижать эффективность торможения при активации ГАМКА-Р, поэтому избирательное воздействие на ГАМКВ рецепторы может стать новой фармакологической стратегией для противосудорожной терапии. Таким образом, была поставлена следующая цель: оценить, как активность ГАМКВ рецепторов влияет на протекание эпилептиформной активности в 4-аминопиридиновой модели *in vitro*. В экспериментах использовались переживающие гиппокамп-энторинальные горизонтальные срезы головного мозга крыс линии Вистар возраста 3-х недель. Использовалась 4-аминопиридиновая модель эпилепсии, заключающаяся в увеличении внеклеточной концентрации ионов  $K^+$  до 3,5 мМ, снижении концентрации ионов  $Mg^{2+}$  до 0,25 мМ, и добавлении конвульсанта 4-аминопиридина (200 мкМ). Для регистрации эпилептиформной активности на одиночных нейронах энторинальной коры использовался метод локальной фиксации потенциала при -20 мВ. Для блокады ГАМКВ-Р использовался их селективный антагонист CGP55845 (5 мкМ), а для их активации - агонист SKF-97541 (5 мкМ). Также использовались метод парной стимуляции и анализ миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов (мВПСТ). Блокатор ГАМКВ-Р снижал продолжительность икталных разрядов (ИР) (разряды, длящиеся десятки секунд) (Контроль:  $1,3 \pm 0,13$  с; CGP55845:  $0,9 \pm 0,15$  с;  $p < 0,001$ ;  $n=16$ ) и увеличивал их частоты (Контроль:  $3,7 \pm 0,37$  мГц; CGP55845:  $4,4 \pm 0,46$  мГц;  $p=0,01$ ;  $n=16$ ). Агонист ГАМКВ-Р снижал длительности ИР (Контроль:  $1,3 \pm 0,18$  с; SKF97541:  $1,0 \pm 0,11$  с;  $p=0,01$ ;  $n=12$ ) и их частоты (Контроль:  $3,5 \pm 0,27$  мГц; SKF97541:  $2,1 \pm 0,12$  мГц;  $p < 0,001$ ;  $n=12$ ). CGP55845 не вызывал достоверных изменений амплитуды постсинаптических ответов и коэффициента парных импульсов (PPR). SKF97541 значительно уменьшал амплитуду постсинаптических ответов (Контроль:  $374 \pm 46$  пА (ответ 1) и  $557 \pm 47$  пА (ответ 2); SKF97541:  $49 \pm 7$  пА (ответ 1) и  $113 \pm 16$  пА (ответ 2);  $p$  (ответ 1)  $< 0,001$  и  $p$  (ответ 2)  $< 0,001$ ;  $n=12$ ) и увеличивал значение PPR (Контроль:  $1,49 \pm 0,10$ ; SKF97541:  $2,28 \pm 0,15$ ;  $p < 0,001$ ;  $n = 12$ ). CGP55845 не изменял амплитуду, время нарастания и  $\tau$  спада мВПСТ. При этом, частота возникновения мВПСТ после аппликации блокатора ГАМКВ-Р увеличилась (Контроль:  $2,1 \pm 0,40$  Гц; CGP55845:  $3,0 \pm 0,73$  Гц;  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ ). SKF97541 также не изменял амплитуду, время нарастания, и  $\tau$  спада мВПСТ. Однако, частота генерации мВПСТ значительно уменьшилась (Контроль:  $2,4 \pm 0,25$  Гц; SKF97541:  $1,7 \pm 0,19$  Гц;  $p < 0,01$ ;  $n = 13$ ). На основании полученных результатов, можно отметить, что активация ГАМКВ рецепторов оказывает выраженное противоэпилептическое действие в 4-аминопиридиновой модели *in vitro*. При этом агонист ГАМКВ рецепторов SKF97541 оказывает значительное влияние на пресинаптические рецепторы, ингибируя выброс медиаторов в синаптическую щель

и дальнейшее распространение активности. Блокатор ГАМКВ-Р CGP55845 не оказывает антиконвульсантного действия, а, наоборот, увеличивает частоту генерации иктальных разрядов, однако его действие, по-видимому, изменяет вероятность выброса глутамата лишь в определённой доле синапсов в энторинальной коре.

### Источники и литература

- 1) Акуз Е. [и др.]. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review // Life Sciences. 2021. (265). С. 118826.
- 2) Codadu N. K. [и др.]. Divergent paths to seizure-like events // Physiol Rep. 2019. № 19 (7)
- 3) Devinsky O. [и др.]. Epilepsy // Nature reviews Disease Primers. 2018. (3)