

ЭФФЕКТ ЭНДОКАННАБИНОИДА АНАНДАМИДА НА АКТИВНОСТЬ ПИРАМИДАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА В МОДЕЛИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА *IN VITRO*

Т. Б. МЕЛИК-КАСУМОВ

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь
tigranbmk@gmail.com

В последние годы возрос интерес к каннабиноидам, как к веществам, имеющим потенциал в лечении эпилепсии. Противосудорожная активность каннабиноидов в литературе объясняется тремя механизмами. Во-первых, ретроградное подавление выделения глутамата приводит к снижению его эксайтотоксичности и, как следствие, к предотвращению гибели нейронов в эпилептическом очаге. Во-вторых, активация рецепторов каннабиноидов приводит к блокированию потенциалзависимых кальциевых каналов, что снижает его внутриклеточную концентрацию. Третий механизм – активация внутриклеточных каскадов, повышающих синаптическую депрессию. Тем не менее, оценка противосудорожного потенциала анандамида – одного из основных эндоканнабиноидов – на клеточном уровне в условиях неотложной формы эпилепсии – эпилептического статуса – ранее не проводилась, что и определило цель настоящей работы.

В экспериментах с использованием методики локальной фиксации потенциалов (англ. *patch clamp*) в режиме «на клетке» (англ. *cell attached*) на переживающих энторинально-гиппокампальных срезах крысят (P21-28, $n=7$) в условиях отсутствия в перфузионном растворе ионов магния оценивали импульсную активность отдельных пирамидальных нейронов области CA1 гиппокампа. Дефицит магния через 1,5 часа инкубации приводил к стойкому формированию эпилептиформной импульсной активности. Добавление в перфузат анандамида в концентрации 10 мкМ в среднем приводил к увеличению частоты импульсации на $20 \pm 10\%$. Перфузия более 10 минут в отдельных опытах приводила к еще более существенному повышению параметра, однако через 15-20 минут промывки среза частота импульсной активности возвращалась к первоначальным значениям.

Обнаруженный эффект анандамида – потенциация импульсной активности в модели эпилептического статуса – объясняется возможностью активации его рецепторов на пресинаптических мембранах ГАМК-ергических интернейронов и подавлением выделения в синаптическую щель ГАМК, то есть формированием супрессии ингибирования. В то же время, учитывая особенности использованной модели, подавление выделения глутамата в аналогичных условиях, по-видимому, не приводит к супрессии возбуждения, так как в отсутствие ионов магния повышается базовая активность NMDA-рецепторов, не зависящая от концентрации лиганда.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (грант M15M-067).