

ЭНДОГЕННЫЕ КАННАБИНОИДЫ БЛОКИРУЮТ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС В СЕПТО-ГИППОКАМПАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Кичигина В.Ф.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

Пушино, Россия

ENDOGENOUS CANNABINOIDS BLOCK THE STATUS EPILEPTICUS IN THE SEPTOHIPPOCAMPAL SYSTEM

Kichigina V.F.

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS.

Pushchino, Russia

Исследование механизмов височной эпилепсии (ВЭ), наиболее трудноизлечимой формы судорожных расстройств, в основном сфокусировано на изучении различных изменений в гиппокампе и энторинальной коре, – основных структурах, поражающихся при ВЭ. Однако, несмотря на значительные успехи в этом направлении, результаты таких исследований пока не привели к созданию средств, надежно защищающих от судорожных приступов. Особенно опасными остаются генерализованные конвульсии (эпилептический статус), ассоциируемые с тяжелым состоянием и смертностью. Для блокады эпилептического статуса используются бензодиазепины, в частности, диазепам и пентобарбитал; однако, как минимум 1/3 пациентов рефрактерны к применению этих препаратов. Этот факт указывает на необходимость поиска новых подходов для терапии ВЭ.

Одним из возможных путей управления судорожной активностью является использование воздействий на эндоканнабиноидную систему мозга (ЭК), представляющую собой часть комплексной системы естественных саморегуляторных процессов в центральной нервной системе. ЭК обеспечивают репарацию и выживание клеток [обзор Ullrich et al., 2006]; однако терапевтический потенциал эндоканнабиноидной системы практически не исследован. В частности, совершенно недостаточно изучена роль ЭК в регуляции судорожной активности в различных структурах мозга.

Перспективным способом влияний на ЭК механизмы для модуляции судорожной активности в височных структурах мозга может быть воздействие на септо-гиппокампальную систему, которая составляет часть эндоканнабиноидной системы мозга. В то время как функционирование ЭК системы в гиппокампе в последние годы активно изучается [обзор Freund et al., 2003], ЭК механизмы в септуме совершенно не исследованы.

Имеющиеся в литературе морфологические и электрофизиологические данные свидетельствуют о том, что степень возбуждения гиппокампальных клеток находится под постоянным контролем холинергических нейронов медиальной септальной области (МС), проецирующихся к гиппокампу. На терминалях холинергических клеток МС находятся каннабиноидные рецепторы (CB1), регулирующие выделение ацетилхолина; возможно, что воздействуя на эти рецепторы, можно контролировать возбудимость гиппокампальных нейронов.

Целью работы было выяснение роли ЭК в контроле эпилептического статуса у бодрствующих животных, при регистрации электрической активности в септо-гиппокампальной системе.

Эксперименты проведены на бодрствующих морских свинках ($n=5$). Во время предварительной хирургической операции над гиппокампом и боковыми желудочками мозга устанавливали канюли, через которые во время опытов вводили бикакуллин (2.5 нМ), пентобарбитал (25 мМ) и агонист CB1 рецепторов метанандамид (1.5 мМ). В гиппокамп и медиальную септальную область вживляли монополярные регистрирующие электроды, посредством которых регистрировали суммарную полевую активность (ЭЭГ) во время экспериментов.

Введение в гиппокамп бикакуллина вызывало эпилептический статус в поведении животных и характерные эпилептические разряды в активности обеих структур (модель ВЭ). Введение в гиппокамп метанандамида за 3-5 мин до инъекции бикакуллина значительно снижало интенсивность судорог. Предварительное (за 3-10 мин) введение метанандамида в боковые желудочки мозга в подавляющем большинстве случаев блокировало эпилептический статус в поведении и судорожные разряды в активности септо-гиппокампальной системы. Необходимо отметить, что эффекты метанандамида были более выраженными, чем таковые пентобарбитала, который лишь частично снижал тяжесть эпилептического статуса.

Таким образом, впервые на бодрствующих животных в модели ВЭ продемонстрировано, что агонист ЭК оказывает выраженное антиэпилептическое действие. Данная работа подтверждает результаты, полученные ранее на переживающих срезах гиппокампа [Ameri, Simmet, 2000; Ameri et al., 1999] и на культуре гиппокампальных нейронов [Deshpande et al., 2007]. Однако представленные данные, полученные на целом мозге, в значительно большей мере позволяют оценить терапевтический эффект ЭК. Кроме этого, нами впервые показано, что в протекторный эффект ЭК существенный вклад вносит септальный вход в гиппокамп.

Полученные результаты могут помочь в разработке новых препаратов для лечения ВЭ.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 06-04-48637)