



пирамидалық клеткаларда іс жүзінде болмайды [4]. Сонымен қатар, парвальбуминальды интернейрондарда бұл суббірлік синапстық берілісте маңызды рөл атқарады [31]. Парвальбуминдік, соматостатиндік және NOS-позитивті гиппокамп интернейрондарындағы Шаффер коллатеральдарының синапстарында, әдетте, CP-AMPArs болады, ал интернейрондардың басқа түрлерінде (CR, VIP, CCK, RE) AMPARs құрамына негізінен GluA2 суббірлігі кіреді [32]. Ми қыртысының тез разрядталатын парвальбуминдік интернейрондарында да GluA2 суббірлігі жоқ, олардың AMPARs басым көпшілігі кальций өткізгіш болып табылады. Бұл нейрондарда AMPA-негізделген жауаптар CP-AMPArs тән кіріс түзетуін көрсетеді [33]. Бірқатар нейрондардағы глутаматты рецепторлар суббірліктерінің экспрессиясы олардың белсенділігіне, сонымен қатар онтогенез сатысына тәуелді реттеледі [32]. AMPARs төрт суббірлігінің үшеуі (GluA1-3) эмбриональды даму сатыларында экспрессияланса, ал GluA4 тек постнатальды кезеңде пайда болады [30, 33]. GluA4 гомомерлері егеуқұйрықтарда дамудың 5-7 күнінде нейрондардың тыныштық күйде тұрған синапстарына таңдамалы түрде енеді [19]. Бұл гомомерлер кейіннен синапстық күштің бекітілуі процесінде GluA2 суббірлігі бар рецепторлармен ауыстырылады. Осылайша, GluA4 траффикингі негізінде ұзақ мерзімді синаптикалық потенциалдың GluA1-тәуелсіз неонатальды формасы жатыр, ол AMPARs бұрын белсенді болмаған синапстарға жеткізу механизмін қамтамасыз етеді [19]. Уақыт өте келе туылғаннан кейін 21 күні AMPARs суббірліктік құрамында тағы бір өзгеріс орын алады, GluA1 экспрессиясының деңгейі төмендейді де GluA3 суббірлігімен ауыстырылады [34]. Себебі GluA3 суббірлігі бар AMPARs GluA1 суббірлігі бар рецепторлармен салыстырғанда инактивациясы мен десенситациясы баяу [20], бұл AMPARs негізделген жауаптардың ұзақтығын арттыру, постсинапстық қозғыштық және мидың жетілуі кезінде пайда болатын ұзақ мерзімді потенцияция табалдырығын төмендетудің негізі болуы мүмкін. Ми қыртысының неонатальды пирамидалық нейрондарының синапстарында постнатальды даму процесінде GluA2 суббірлігі үлесі жоғарылай отырып AMPARs суббірліктік құрамының өзгеруі байқалады [16]. Жетілмеген нейрондардың синапстарындағы CP-AMPArs көптігі онтогенез сатысымен тығыз байланысты, ал егеуқұйрықтарда өмірдің 14-ші күнінде барлық глутаматергиялық синапстарда GluA2 суббірлігі болады [33]. Сонымен қатар, даму процесінде AMPARs экспрессиясының профилі астроциттер шығаратын спецификалық реттеуші факторлардың бақылауында болады [35]. Сондай-ақ, интернейрондар үшін даму процесінде осы суббірлік экспрессиясының өзгеруінің дәлелі жоқ және AMPARs суббірліктік құрамы тек интернейрон түрімен анықталады [32].

Синапстық глутамат рецепторлары арқылы Ca^{2+} иондарының кіруі синапстық серпімділікті индукциялау үшін өте маңызды. Ұзақ мерзімді потенцияция индукциясы NMDAR активтенуімен байланысты болса да, Ca^{2+} иондарының CP-AMPArs арқылы енуі аталған рецепторларды көп мөлшерде экспрессиялайтын ГАМКергиялық интернейрондарда ұзақ мерзімді синапстық серпімділікті тудыруы мүмкін. Қайталанатын пресинапстық активтену

кезінде бұл рецепторлар арқылы Ca^{2+} күшейтілген кірісі тежегіш нейрондарының бірқатар синапстарында қоздырушы синапстық берілістің ұзақ мерзімді өсуіне әкелуі мүмкін [36]. Постсинапстық AMPARs арқылы Ca^{2+} кірісі гиппокамп нейрондарындағы синапстық депрессияның кейбір түрлеріне қатысады. Мишықтың жұлдыз тәрізді клеткалардағы параллель талшықтардың синапстарындағы CP-AMPArs активтенуі қосалқы түрдің CI-AMPArs ауысуын тудырады, осылайша, параллель талшықтардан глутаматтың босап шығарылуын төмендетеді. Қоздырғыш нейрондар әдетте GluA2 суббірлігі мен CI-AMPArs көп мөлшерде экспрессиясын жүзеге асырса да, ұзақ мерзімді потенцияция индукциясы гиппокамп пирамидалық нейрондарында GluA2 суббөлігінен айырылған рецепторлармен жылдам орын ауыстыруына әкеледі, уақыт өте келе олар Ca^{2+} өткізбейтін рецепторлармен алмастырылады [37]. CP-AMPArs мұндай қысқа мерзімді іске қосылуы ұзақ мерзімді потенциалды индукциялау үшін қажет болуы мүмкін. Осылайша, CP-AMPArs тежегіш және қоздырғыш нейрондардағы синапстық серпімділіктің негізгі буыны болып табылады. Сонымен қатар, гиппокампың пирамидалық нейрондарындағы GluA2 суббірлігі мен CI-AMPArs санының ұзақ уақытқа төмендеуі ишемия мен insultте байқалады. РНҚ-ның Q/R бөлігінің редакциялауындағы бұзылыс ишемия мен спорадикалық амиотрофия склерозда да кездеседі. Одан ары қарай Ca^{2+} және Zn^{2+} иондарының CP-AMPArs арқылы клетка ішіне енуі нейродегенерацияға әкеледі [37]. Осылайша, синапстық AMPARs қосалқы түрлерінің өзгеруі синапстардың AMPAR-тәуелді синаптикалық серпімділікті қалыптастыру қабілеті мен нейрондардың өміршеңдігіне әсер етуі мүмкін.

Эпилепсия мидың немесе оның белгілі бір аймағындағы нейрондардың аномальды синхрондалған белсенділігі нәтижесінде пайда болатын қайталанатын еріксіз құрысулармен сипатталады [38]. Эпилепсиялық синхронизацияға көптеген түрлі процестер қатысуы мүмкін, бірақ синапс арқылы байланысқан қоздырғыш нейрондардың желілеріндегі каскадты қозу ондаған жылдар бойы жалпы көпшілік қабылдаған механизм болып қала береді. AMPARs тез қоздырушы берілісте жетекші рөл атқаратындықтан олар жалпыланған құрысулардың дамуына, сонымен қатар эпилептогенезге де қатысады [7, 39-41]. AMPARs суббірліктік құрамы олардың функцияларын реттеудің негізгі жолдарының бірі болып табылады, сондықтан, құрысулардан кейін пайда болатын компенсаторлық және патологиялық өзгерістер AMPARs өзгеруін де қамтиды деп болжанады [3, 34].

Құрамында GluA2 суббірлігі жоқ AMPARs іске қосылатын нейродегенерация гипотезасы Ca^{2+} иондарының GluA2 суббірлігі жоқ AMPARs арқылы қалыпты жағдайда тек кальций өткізбейтін каналдарды экспрессиялайтын нейрондарға енуі эндогендік глутаматқа жауап ретінде клеткалардың кешіктірілген өліміне ішінара немесе толығымен делдал болады деп болжайды [9]. AMPARs арқылы кальций өткізгіштігінің жоғарылауы эпилептикалық ұстамалардың дамуына да әсер етуі мүмкін [40]. AMPARs суббірліктік құрамының өзгеруі іс жүзінде жануарларда самай эпилепсиясының әртүрлі модельдерінде дәлелденіп көрсетілді, бірақ бұл



зерттеулер мидың әртүрлі аймақтарындағы AMPARs жеке суббірліктерінің РНҚ және/немесе белок деңгейіндегі экспрессиясының жоғарылауы, төмендеуі немесе ешқандай өзгерістің болмауы туралы қайшылықты деректерді сипаттайды. Мәселен, Д. Кондорелли өзінің әріптестерімен [41] эпилепсияның литий-пилокарпиндік моделіндегі эпилептикалық күйден кейін гиппокамптағы GluA1 және GluA3 суббірліктерінің экспрессиясының төмендегенін көрсетті. Каинат моделінде жоғарыда аталған авторлар ересектер мен жас жануарларда GluA1, GluA2 және GluA3 суббірліктерінің экспрессиясының төмендеуін байқады [42]. Сонымен қатар, ересектер мен жас егеуқұйрықтардың гиппокампында әртүрлі модельдерде эпилепсиялық күйді индукциялағаннан кейін және науқастардың гиппокампында *post mortem* алғаннан кейін GluA2 суббірлігінің экспрессиясының жоғарылайтындығы көрсетілді [43]. Бұл жағдайда экспрессияның өзгеруі пилокарпиннен туындаған бір реттік эпилептикалық күйден кейін бірнеше апта бойы сақталуы мүмкін [44]. Эпилепсиялық күй ағымында AMPARs экспрессиясы мен функциясы профилінде айтарлықтай өзгерістер орын алатындығы туралы айғақтар бар, олар құрысу белсенділігі мен эксайтоттылықтың жергілікті генерациясына әкелуі мүмкін [7, 12, 45].

К. Раджасекаран өзінің әріптестерімен [7] пилокарпиннен туындаған эпилептикалық күй AMPARs траффикингін бұзатынын көрсетті, нәтижесінде ми қатпарларының түйіршікті тісті клеткаларында және гиппокампының CA1 аймағындағы нейрондарда GluA2 суббірлігінен айырылған AMPARs функционалды экспрессиясы жүзеге асады. GluA2 суббірлігінен айырылған AMPARs экспрессиясының жоғарылауы неонатальды құрысулар модельдерінде де көрсетілген [8]. Әдетте жетілген қоздырғыш нейрондарда AMPARs негізінен Ca^{2+} өткізбейтін болғандықтан, GluA2 суббірлігінен айырылған AMPARs экспрессиялануы синапстық берілісті күшейтіп қана қоймай, нейрондардың тірі қалуына да әсер етуі мүмкін [1].

Х. Крестель өз әріптестерімен [46] егеуқұйрықтың жетілген миында GluA2 суббірлігінің қатысуымен құрысуларға сезімталдықтың артып, рецептордың бұл түрі нейрондық желінің гиперқозғыштығында маңызды рөл атқаратынын көрсетті.

Самай эпилепсиясының пилокарпиндік моделінде гиппокамп нейрондарының мембраналарында CP-AMPARs экспрессиясының жоғарылауы байқалады, бұл қайталанатын қозу кезінде Ca^{2+} иондарының клеткаішілік концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін [46]. Рефрактерлік эпилепсиямен ауыратын науқастардың гиппокампы пен самай қыртысында GluA2 суббірліктерінің посттрансляциялық модификациясының жоғарылауы байқалады, бұл осы аймақтардағы глутаматқа жауаптарды күшейтуі мүмкін [47].

С. Ракаде және оның әріптестері [8] жаңа туылған егеуқұйрықтардағы гипоксиялық құрысулардан кейін серин-880 қалдығы бойынша GluA2 суббірлігінің фосфорлануының жоғарылайтындығын көрсетті, бұл CP-AMPARs функционалды экспрессиясының жоғарылауымен байланысты. Ересек жануарлардағы пилокарпин тудырған эпилептикалық күй GluA2 суббірлігінің фосфорлануының өзгеруіне әкелуі мүмкін [7]. Басқа зерттеулерде амигдала киндингі мен

эпилептикалық күйден кейін амигдаладағы, алмұрт тәрізді ми қыртысындағы және егеуқұйрықтардағы лимбиялық жүйесіндегі GluA2 суббірлігі экспрессиясының төмендейтіндігі көрсетілді [47]. Пентилентетразол тудырған құрысулардан кейін егеуқұйрықтардың гиппокампының CA1 аймағында және тісті қатпарларында GluA2 мРНҚ экспрессиясы төмендейтіндігі анықталды [47]. Сонымен қатар, осыған ұқсас зерттеулер GluA2 және GluA1 суббірліктері экспрессиясының да төмендейтінін көрсетті. Гиппокампта пилокарпин тудырған эпилептикалық күйден кейін GluA1 суббірлігінің фосфорлану деңгейінің жоғарылайтындығы анықталды [45]. Пилокарпин моделіндегі эпилептикалық күйден кейін GluA2 экспрессиясының едәуір артуы, ал GluA1, GluA3 және GluA4 белоктары экспрессиясының төмендеуі, сонымен қатар Ser831-GluA1 және Ser880-GluA2 бойынша фосфорлану деңгейінің төмендеуі негізінен гиппокампта байқалды. Бұл пилокарпин енгізілгеннен кейінгі эпилептикалық күйде байқалатын эксайтоттылық жағдайында нейрондарды қорғауды қамтамасыз ететін глутаматқа AMPA жанамаланған синапстық жауап реакцияның әлсіреуін көрсетеді [12].

С. Ракаде өзінің әріптестерімен [8] құрысулар GluA1 және GluA2 суббірліктерінің фосфорлануының тез жоғарылауына әкелуі мүмкін екендігін көрсетті. Қозғыштықтың жоғарылауы уақыт өте келе құрысудан кейін екі суббірліктің де экспрессиясының жылдам артуымен байланысты. Ұстамадан кейінгі кезеңде AMPARs антагонисттерін қолдану AMPARs потенцияциясы мен фосфорлануын төмендетеді, сол себептен эпилептикалық күйді емдеудің тиімді стратегиясы бола алады [47-49].

AMPARs экспрессиясындағы өзгерістер таламокортикальды нейрондық желідегі осциляцияға әсер ету арқылы абсансты эпилепсия фенотипінің дамуына ықпал ететіндігі туралы дәлелдер бар [50-52].

Сонымен, жануарлардың эпилепсия модельдерінде CI-AMPARs CP-AMPARs-ға ауысуы құрысудан кейін гиппокамп пен мидың басқа аймақтарындағы пирамидалық клеткалардың өліміне әкеледі. Сонымен қатар, гиперактивтілік AMPARs посттранскрипциялық сплайсингін өзгерте алады, бұл рецепторлардың десенситизация кинетикасының, демек қозу ұзақтығының сыни өзгеруіне әкелуі мүмкін. Фармакорезистентті самай эпилепсиясынан зардап шегетін науқастардың гиппокампының астроциттері кальций-өткізуші және кальций-өткізбейтін AMPARs коэкспрессиялайды. Эпилепсияның кейбір түрлерінде астроциттік AMPARs flip/flop сплайсингінде спецификалық өзгерістер байқалады [13]. Қалыпты жағдайда AMPARs десенситизациясы өздігінен ұстайтын ұстамалардың дамуына жол бермейтіндігі көрсетілді. AMPARs десенситизациясының ұстамалардың белсенділігінің күші мен ұзақтығындағы сыни рөлін растау GluA1 генінің "flip" конфигурациясының шамадан тыс экспрессиялау арқылы алынды, бұл ГАМКергиялық тежелудің ингибирулуінен туындаған жиілігін, ұзақтығын және ауырлығын арттырады. Құрысудың бұл күшеюін негізгі ұстаманың белсенділігіне әсер етпестен AMPARs антагонисті жойды [53].

AMPARs сплайс-нұсқалары транскрипциясының экспрессиясын жүйелі зерттеу жедел және созылмалы



аудиогендік құрысулардың индукциясына жауап ретінде гиппокамп CA1 аймағында эпилептикалық белсенділіктің таралуын күшейтетін GluA2 суббірлігінің *flir* нұсқасының жоғарылағанын көрсетті [53].

Осылайша, қолда бар мәліметтерге сәйкес, AMPARs әртүрлі конвульсиялық жағдайлардың патологиялық процесіне қатысады, дегенмен байқалған

өзгерістердің сипаты мен динамикасы айтарлықтай өзгеруі мүмкін [52, 54]. Бұл AMPARs эпилепсияның фармакотерапиясының перспективті нысанына айналдырып отыр, бірақ олардың этиологиясы әртүрлі құрысулардағы рөлі одан әрі зерттеуді қажет етеді.

ӘДЕБИЕТТЕР

- 1 Traynelis S.F. et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function // *Pharmacological Reviews*. – 2010. – Vol. 62, No. 3. – P. 405-496.
- 2 Isaac J.T.R. et al. The Role of the GluR2 Subunit in AMPA Receptor Function and Synaptic Plasticity // *Neuron*. – 2007. – Vol. 54, No. 6. – P. 859-871.
- 3 Lu W. et al. Subunit Composition of Synaptic AMPA Receptors Revealed by a Single-Cell Genetic Approach // *Neuron*. – 2009. – Vol. 62, No. 2. – P. 254-268.
- 4 Wiltgen B.J. et al. A Role for Calcium-Permeable AMPA Receptors in Synaptic Plasticity and Learning // *PloS One*. – 2010. – Vol. 5, No. 9. – e12818.
- 5 Park P. et al. Calcium-Permeable AMPA Receptors Mediate the Induction of the Protein Kinase A-Dependent Component of Long-Term Potentiation in the Hippocampus // *Journal of Neuroscience*. – 2016. – Vol. 36, No. 2. – P. 622-631.
- 6 Loddenkemper T. et al. Subunit Composition of Glutamate and Gamma- Aminobutyric Acid Receptors in Status Epilepticus // *Epilepsy Research*. – 2014. – Vol. 108, No. 4. – P. 605-615.
- 7 Rajasekaran K. et al. Calcium-Permeable AMPA Receptors Are Expressed in a Rodent Model of Status Epilepticus // *Annals of Neurology*. – 2012. – Vol. 72, No. 1. – P. 91-102.
- 8 Rakhade S.N. et al. Early Alterations of AMPA Receptors Mediate Synaptic Potentiation Induced by Neonatal Seizures // *Journal of Neuroscience*. – 2008. – Vol. 28, No. 32. – P. 7979-7990.
- 9 Liu S.J. et al. Ca²⁺-Permeable AMPA Receptors in Synaptic Plasticity and Neuronal Death // *Trends In Neurosciences*. – 2007. – Vol. 30, No. 3. – P. 126-134.
- 10 Lee K. et al. AMPA Receptors as Therapeutic Targets for Neurological Disorders. 1st ed. – Elsevier Inc., 2016. – 203 p.
- 11 Curia G. et al. Pathophysiology of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Is Prevention of Damage Antiepileptogenic? // *Current Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 21, No. 6. – P. 663-688.
- 12 Russo I. et al. AMPA Receptor Properties Are Modulated in the Early Stages Following Pilocarpine-Induced Status Epilepticus // *NeuroMolecular Medicine*. – 2013. – Vol. 15. – P. 324-338.
- 13 Greger I.H. et al. Structural and Functional Architecture of AMPA-Type Glutamate Receptors and Their Auxiliary Proteins // *Neuron*. – 2017. – Vol. 94, No. 4. – P. 713-730.
- 14 Gullledge A.T. et al. Electrical Advantages of Dendritic Spines // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7, No. 4. – e36007.
- 15 Hull C. et al. Postsynaptic Mechanisms Govern the Differential Excitation of Cortical Neurons by Thalamic Inputs // *Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 29, No. 28. – P. 9127-9136.
- 16 Ho M.T.-W. et al. Developmental Expression of Ca²⁺-Permeable AMPA Receptors Underlies Depolarization-Induced Long-Term Depression at Mossy Fiber CA3 Pyramid Synapses // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27, No. 43. – P. 11651-11662.
- 17 Bloodgood B.L. et al. Regulation of Synaptic Signalling by Postsynaptic, Non-Glutamate Receptor Ion Channels // *The Journal of Physiology*. – 2008. – Vol. 586, No. 6. – P. 1475-1480.
- 18 Kielland A. et al. Activity Patterns Govern Synapse-Specific AMPA Receptor Trafficking between Deliverable and Synaptic Pools // *Neuron*. – 2009. – Vol. 62, No. 1. – P. 84-101.
- 19 Schwenk J. et al. Functional Proteomics Identify Cornichon Proteins as Auxiliary Subunits of AMPA Receptors // *Science*. – 2009. – Vol. 323, No. 5919. – P. 1313-1319.
- 20 Suzuki E. et al. The Fast Kinetics of AMPA GluR3 Receptors Is Selectively Modulated by the TARPs Gamma 4 and Gamma 8 // *Molecular and Cellular Neurosciences*. – 2008. – Vol. 38, No. 1. – P. 117-123.
- 21 Milstein A.D. et al. Regulation of AMPA Receptor Gating and Pharmacology by TARP Auxiliary Subunits // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2008. – Vol. 29, No. 7. – P. 333--339.
- 22 Milstein A.D. et al. TARP Subtypes Differentially and Dose-Dependently Control Synaptic AMPA Receptor Gating // *Neuron*. – 2007. – Vol. 55, No. 6. – P. 905-918.
- 23 Kato A.S. et al. New Transmembrane AMPA Receptor Regulatory Protein Isoform, γ -7, Differentially Regulates AMPA Receptors // *Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27, No. 18. – P. 4969-4977.
- 24 Cho C.-H. et al. Two Families of TARP Isoforms That Have Distinct Effects on the Kinetic Properties of AMPA Receptors and Synaptic Currents // *Neuron*. – 2007. – Vol. 55, No. 6. – P. 890-904.
- 25 Savtchouk I. et al. Remodeling of Synaptic AMPA Receptor Subtype Alters the Probability and Pattern of Action Potential Firing // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31, No. 2. – P. 501-511.
- 26 Clem R.L. et al. Calcium-Permeable AMPA Receptor Dynamics Mediate Fear Memory Erasure // *Science*. – 2010. – Vol. 330, No. 6007. – P. 1108-1112.
- 27 Liu Y. et al. A Single Fear-Inducing Stimulus Induces a Transcription-Dependent Switch in Synaptic AMPAR Phenotype // *Nature Neuroscience*. – 2010. – Vol. 13, No. 2. – P. 223-231.
- 28 Willard S.S. Glutamate, Glutamate Receptors, and Downstream Signaling Pathways // *International Journal of Biological Sciences*. – 2013. – Vol. 9, No. 9. – P. 948-959.
- 29 Liu S.J. et al. Ca(2+) Permeable AMPA Receptors Switch Allegiances: Mechanisms and Consequences // *The Journal of Physiology*. – 2012. – Vol. 590, No. 1. – P. 13-20.
- 30 Kessels H.W. et al. Roles of Stargazin and Phosphorylation in the Control of AMPA Receptor Subcellular Distribution // *Nature Neuroscience*. – 2009. – Vol. 12, No. 7. – P. 888-896.
- 31 Pelkey K.A. et al. Pentraxins Coordinate Excitatory Synapse Maturation and Circuit Integration of Parvalbumin Interneurons // *Neuron*. – 2015. – Vol. 85, No. 6. – P. 1257-1272.

- 32 Matta J.A. Developmental Origin Dictates Interneuron AMPA and NMDA Receptor Subunit Composition and Plasticity // Nature Neuroscience. – 2013. – Vol. 16, No. 8. – P. 1032-1041.
- 33 Wang H.-X. et al. Development of Calcium-Permeable AMPA Receptors and Their Correlation with NMDA Receptors in Fast-Spiking Interneurons of Rat Prefrontal Cortex // The Journal of Physiology. – 2010. – Vol. 588, Pt 15. – P. 2823-2838.
- 34 Henley J.M. et al. Synaptic AMPA Receptor Composition in Development, Plasticity and Disease // Nature Reviews Neuroscience. – 2016. – Vol. 17, No. 6. – P. 337-350.
- 35 Allen N.J. Role of Glia in Developmental Synapse Formation // Current Opinion in Neurobiology. – 2013. – Vol. 23, No. 6. – P. 1027-1033.
- 36 Lamsa K.P. et al. Anti-Hebbian Long-Term Potentiation in the Hippocampal Feedback Inhibitory Circuit // Science. – 2007. – Vol. 315, No. 5816. – P. 1262-1266.
- 37 Guire E.S. et al. Recruitment of Calcium-Permeable AMPA Receptors during Synaptic Potentiation is Regulated by CaM-Kinase I // Journal of Neuroscience. – 2008. – Vol. 28, No. 23. – P. 6000-6009.
- 38 Rogawski M.A. et al. AMPA Receptors as a Molecular Target in Epilepsy Therapy // Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum. – 2013. – No. 197. – P. 9-18.
- 39 Bracey J.M. et al. Prolonged Seizure Activity Leads to Increased Protein Kinase A Activation in the Rat Pilocarpine Model of Status Epilepticus // Brain research. – 2009. – Vol. 1283. – P. 167-176.
- 40 Citraro R. et al. Targeting α -Amino-3-Hydroxyl-5-Methyl-4-Isoxazole-Propionate Receptors in Epilepsy // Expert opinion on therapeutic targets. – 2014. – Vol. 18, No. 3. – P. 319-334.
- 41 Condorelli D.F. et al. Changes in Gene Expression of AMPA-Selective Glutamate Receptor Subunits Induced by Status Epilepticus in Rat Brain // Neurochemistry international. – 1994. – Vol. 25, No. 4. – P. 367-376.
- 42 Rogawski M.A. Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target // Epilepsy currents / American Epilepsy Society. – 2011. – Vol. 11, No. 2. – P. 56-63.
- 43 Hu Y. et al. Expression of AMPA Receptor Subunits in Hippocampus after Status Convulsion // Child's Nervous System. – 2012. – Vol. 28. – P. 911-918.
- 44 Hu H. Fast-Spiking, Parvalbumin+ GABAergic Interneurons: From Cellular Design to Microcircuit Function // Science. – 2014. – Vol. 345, No. 6196. – P. 1255263-1255263.
- 45 Lopes M.W. et al. Time-Dependent Modulation of AMPA Receptor Phosphorylation and mRNA Expression of NMDA Receptors and Glial Glutamate Transporters in the Rat Hippocampus and Cerebral Cortex in a Pilocarpine Model of Epilepsy // Experimental Brain Research. – 2013. – Vol. 226, No. 2. – P. 153-163.
- 46 Krestel H.E. et al. A Genetic Switch for Epilepsy in Adult // Journal of Neuroscience. – 2004. – Vol. 24, No. 46. – P. 10568-10578.
- 47 Fritsch B. Treatment of Early and Late Kainic Acid-Induced Status Epilepticus with the Noncompetitive AMPA Receptor Antagonist GYKI 52466 // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, No. 1. – P. 108-117.
- 48 Gaidin S.G., Zinchenko V.P. et al. Epileptiform activity promotes decreasing of Ca^{2+} conductivity of NMDARs, AMPARs, KARs, and voltage-gated calcium channels in Mg^{2+} -free model // Epilepsy Research. – 2019. – Vol. 158. – Article. 106224.
- 49 Zinchenko V.P. et al. Visualization, Properties, and Functions of GABAergic Hippocampal Neurons Containing Calcium-Permeable Kainate and AMPA Receptors // Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. – 2020. – Vol. 14, No. 1. – P. 44-53.
- 50 Kennard J. et al. Stargazin and AMPA Receptor Membrane Expression Is Increased in the Somatosensory Cortex of Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg // Neurobiology of Disease. – 2011. – Vol. 42, No. 1. – P. 48-54.
- 51 Barad Z. et al. Selective Loss of AMPA Receptors at Corticothalamic Synapses in the Epileptic Stargazer Mouse // Neuroscience. – 2012. – Vol. 217. – P. 19--31.
- 52 Dolgacheva L.P., Tuleukhanov S.T., Zinchenko V.P. Participation of Ca^{2+} -Permeable AMPA Receptors in Synaptic Plasticity // Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. – 2020. – Vol. 14, No. 3. – P. 194-204.
- 53 Gitai D.L.G. et al. Increased Expression of GluR2-Flip in the Hippocampus of the Wistar Audiogenic Rat Strain after Acute and Kindled Seizures // Hippocampus. – 2010. – Vol. 20, No. 1. – P. 125-133.
- 54 Зинченко В.П., Гайдин С.Г., Теплов И.Ю., Косенков А.М., Сергеев А.И., Долгачева Л.П., Тулеуханов С.Т. Визуализация, свойства и функции ГАМК-ергических нейронов гиппокампа, содержащих кальций-проницаемые кинатные и AMPA-рецепторы // Биологические мембраны. – 2020. – Т. 37, №1. – С. 22-33.

¹Б.К. Кайрат *, ¹С.Т. Тулеуханов, ²В.П. Зинченко

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

²Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино, Россия

*E-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ПРОВОДЯЩИХ АМРА-РЕЦЕПТОРОВ В СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧЕ

Глутаматергический путь сигнализации является одним из важнейших типов синаптической передачи в головном мозге. Ее роль является ключевой при нормальном функционировании головного мозга и выполнения когнитивных функций, а нарушения их функций приводят к снижению таких когнитивных функций головного мозга, как восприятие, запоминание, передача и обработка сигналов. Важнейшую роль в проведении сигналов в глутаматергических синапсах играют ионотропные рецепторы глутамата, в том числе АМРА-рецепторы. Эти рецепторы обладают чрезвычайно быстрой

кинетикой активации и инактивации обеспечивает быструю деполяризацию постсинаптической мембраны с миллисекундным разрешением и высокоточное распространение импульсов между нейронами. Таким образом, нарушение функций АМРА-рецепторов может привести к изменениям в балансе возбуждения и торможения, а также развитию патологической активности нейронных сетей, в том числе и эпилептиформной активности. Это делает АМРА-рецепторы перспективной мишенью для фармакотерапии эпилепсии. В данной обзорной статье рассматриваются основные механизмы



активации кальций-проводящих AMPA-рецепторов, участвующие в регулировании синаптической передачи и пластичности.

Ключевые слова: AMPA-рецепторы, глутаматные рецепторы, интернейроны, синапс, долговременная потенция, нейродегенерация, эпилепсия.

¹B.K. Kairat*, ¹S.T. Tuleukhanov, ²V.P. Zinchenko

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

²Institute of Cell Biophysics RAS, Pushchino, Russia

*E-mail: Bakytzhan.Kairat@kaznu.kz

THE ROLE OF CALCIUM-PERMEABLE AMPA-RECEPTORS IN SYNAPTIC TRANSMISSION

Resume: The glutamatergic signaling pathway is one of the most important types of synaptic transmission in the brain. Its role is key in normal brain function and cognitive function, and impaired brain functions lead to reduced cognitive functions such as perception, memory, signal transmission and processing. Ionotropic glutamate receptors, including AMPA-receptors, play an important role in conducting signals in glutamatergic synapses. These receptors have extremely fast activation and inactivation kinetics, providing rapid postsynaptic membrane depolarization with millisecond resolution and high-precision pulse propagation between neurons. Thus, a

violation of the functions of AMPA receptors can lead to changes in the balance of excitation and inhibition, as well as the development of pathological activity of neural networks, including epileptiform activity. This makes AMPA receptors a promising target for the pharmacotherapy of epilepsy. This review article discusses the main mechanisms of activation of calcium-permeable AMPA receptors involved in the regulation of synaptic transmission and plasticity.

Keywords: AMPA receptors, glutamate receptors, interneurons, synapse, long-term potentiation, neurodegeneration, epilepsy.

¹Распопова Н.И., ²Джамантаева М.Ш., ³Бастасова У.А., ²Сулейменова А.А., ²Бойко В.С., ²Логачева Н.Н.,¹АО «Национальный медицинский университет» Алматы, Казахстан²РГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК Алматы, Казахстан³КГП на ПХВ «Центр психического здоровья» УЗ г. Алматы

К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПСЕВДОНЕВРОТИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИИ И НЕВРОЗОВ

В статье представлены результаты клинического анализа 30 пациентов, находившихся на стационарном лечении в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья с диагнозом: «Шизотипическое расстройство F21.3». В процессе исследования было установлено, что при истинных неврозах основой для формирования обсессивно-компульсивных, ипохондрических и астенических расстройств являются аффективные тревожно-депрессивные расстройства, а при псевдоневротической шизофрении данные расстройства являются следствием характерных для шизофрении нарушения ассоциативного процесса мышления.

Ключевые слова: шизотипическое расстройство, псевдоневротическая шизофрения, невроз, обсессивно-компульсивное расстройство, ипохондрия, неврастения.

Понятие о «благоприятно, мягко протекающей шизофрении» [1] связано с термином «латентная» шизофрения, который впервые в 1908 году был использован М. Jahrmäcker [2]. Под термином «латентная» dementia praecox он подразумевал такие незначительные изменения «в направлении слабоумия», которые при обычном, не тщательном обследовании не обнаруживаются. В последующем концепция «латентной шизофрении» описывалась в работах Е. Bleuler [3, 4], который первоначально рассматривал «латентную шизофрению» как ранний этап манифестного психоза, но в последующем сложилось мнение, что «мягкая» шизофрения – это «самостоятельный шизофренический процесс», выступающий под видом различных неврозов с разнообразной «микросимптоматикой» [5-7]. В настоящее время в Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) данная форма шизофрении выделена в самостоятельную рубрику «Шизотипическое расстройство F21», а псевдоневротическая или неврозоподобная шизофрения является одним из его клинических вариантов.

Как в работах, посвященных вялотекущей неврозоподобной шизофрении, так и в исследованиях, касающихся клиники и динамики тревожно-депрессивных невротических расстройств [8-13], часто указывается на сложности в дифференциальной диагностике этих различных по этиологии, но во многом схожих по клиническим проявлениям психопатологических состояний, что определяет актуальность настоящей работы.

Целью исследования является уточнение клинических критериев псевдоневротической шизофрении и неврозов, позволяющих проведение их дифференциальной диагностики.

Материал и методы исследования: С использованием основного клинико-психопатологического метода исследования было обследовано 30 пациентов психиатрического стационара РГКП на ПХВ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» МЗ РК с диагнозом по МКБ-10 «Шизотипическое расстройство в форме псевдоневротической шизофрении F21.3». Для проведения целенаправленного клинического анализа все обследованные пациенты с шизотипическим расстройством по ведущему

психопатологическому синдрому были разделены на 3 группы:

1-я группа – пациенты с преобладанием в клинической картине псевдоневротической шизофрении обсессивно-компульсивных расстройств;
2-я группа – пациенты с преобладанием в клинической картине псевдоневротической шизофрении ипохондрических расстройств;

3-я группа – пациенты с преобладанием в клинической картине псевдоневротической шизофрении астенических расстройств.

1. Пациенты с преобладанием в клинической картине псевдоневротической шизофрении обсессивно-компульсивных расстройств составили группу из 11 человек. Это были преимущественно лица мужского пола: (8 – мужчины и 3 – женщины), молодого возраста от 19 до 30 лет.

Обращает на себя внимание достаточно часто выявляющаяся в анамнезе этих больных отягощенная наследственность психическими расстройствами и суицидами у близких родственников. Лишь у 5 из них в анамнезе не имелось прямых указаний на наличие психических расстройств у родственников, но отмечались некоторые особенности характера родителей, такие как повышенная тревожность и мнительность, эмоциональная холодность и жестокое обращение с детьми.

В преморбиде заболевания у пациентов не наблюдалось задержек в психическом развитии, в отдельных случаях даже отмечалось опережение сверстников в интеллектуальных способностях. Все пациенты достаточно успешно обучались в общеобразовательной школе, многие в дальнейшем продолжили обучение в высших учебных заведениях. В то же время практически у всех пациентов в этой группе с детских лет описываются особенности отдельных черт формирующегося характера: тревожно-мнительные, сензитивные, эгоцентричные, рано начавшие проявляться шизоидные черты характера в форме нарастающей замкнутости, отгороженности, эмоциональной холодности. В отдельных случаях прослеживалась утрата способности испытывать положительные эмоции (ангедония), потеря интереса к учебе, элементы метафизической интоксикации с оторванными от реальности однонаправленными интересами: