

место достоверное уменьшение содержания субъединицы  $\alpha 1$  ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, а к концу неонатального периода тенденция к снижению ее содержания остается и этот уровень оказывается существенно ниже, чем в контроле.

Субъединица  $\alpha 1$  достаточно широко распространена в разных структурах мозга, при этом было показано, что дефицит  $\alpha 1$  выявляется при некоторых нейропсихических расстройствах. Так, у пациентов с височной эпилепсией в полях СА1, СА2 и СА3 гиппокампа, наряду с изменением состава субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, было обнаружено значительное снижение уровня экспрессии генов некоторых субъединиц и, в том числе,  $\alpha 1$  ГАМК<sub>A</sub>-рецептора (Pirker et al., 2003). Мутация A1a322Asp в локусе 5q34 гена, кодирующего субъединицу  $\alpha 1$  ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, приводящая к снижению содержания субъединицы  $\alpha 1$  и, в результате, к уменьшению амплитуды тока ионов хлора, была выявлена у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией (Laurén et al., 2003). При эпилепсии в пирамидных нейронах полей СА1 и СА3 была выявлена различная интенсивность экспрессии разных субъединиц рецептора ГАМК<sub>A</sub>, что предполагает неодинаковый тормозной эффект на нейроны разных полей гиппокампа (Hales et al., 2006). Изменение экспрессии генов, кодирующих белки синтеза, захвата, деградации и связывания самой ГАМК, некоторых субъединиц, в том числе и  $\alpha 1$  ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, значительное снижение GAD в СА1, СА2 и СА3 гиппокампа было выявлено при височной эпилепсии и биполярной депрессии (Brooks-Kayal et al., 1998).

Таким образом, результаты проведенной работы показали, что у животных, перенесших асфиксию, уже в первые недели неонатального периода происходит изменение организации тормозной ГАМКергической системы. В обоих полях СА1 и СА3 сокращается число интернейронов, снижается содержание ГАМК и белка субъединицы  $\alpha 1$  ГАМК<sub>A</sub>-рецептора, происходит задержка развития нейропиля, все это может приводить к дисфункции тормозной системы уже на самом раннем этапе онтогенеза. В заключение следует отметить, что в настоящее время не угасает интерес к изучению ГАМК и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. В значительной степени это объясняется тем, что существующие средства, применяемые для купирования последствий

перинатальной асфиксии у новорожденных, не обладают высокой эффективностью. Знание строения, функций и участия субъединичного состава ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и самой ГАМК в развитии энцефалопатий у новорожденных может способствовать разработке новых высокоэффективных препаратов, действующих на определенные рецепторные мишени.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета в рамках государственного задания (№ 1021062411653-4-3.1.8) Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных при соблюдении требований директив Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) об использовании лабораторных животных, а также требованиям комиссии по биоэтике ИФ РАН (протокол этического комитета Института физиологии им. И.П. Павлова РАН № 10/14 от 14.10.2022 г.).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор сообщает об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Altman J., Bayer A. 1990. Mosaic organization of the hippocampal neuroepithelium and the multiple germinal sources of dentate granule cells. *J. Comp. Neurology*. V. 301. P. 325.
- Back S.A. 2017. White matter injury in the preterm infant: Pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. V. 134. P. 331.
- Ben-Ari Y. 2006. Basic developmental rules and their implications for epilepsy in the immature brain. *Epileptic Disord*. V. 8. P. 91.
- Ben-Ari Y., Cherubini E., Corradetti R., Gaiarsa J.L. 1989. Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. *J. Physiol*. 1989. V. 416. P. 303.
- Ben-Ari Y., Tseeb V., Ragozzino D., Khazipov R., Gaiarsa J.L. 1994.  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA): A fast excitatory transmitter which may regulate the develop-

- ment of hippocampal neurones in early postnatal life. *Prog. Brain Res.* V. 102. P. 261.
- Brooks-Kayal A.R., Shumate M.D., Jin H., Rikhter T.Y., Coulter D.A. 1998. Selective changes in single cell GABA(A) receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat. Med.* V. 4. P. 1166.
- Cherubini E., Gaiarsa J.L., Ben-Ari Y. 1991. GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.* V. 14. P. 515.
- Crowley S.K., Girdler S.S. 2014. Neurosteroid, GABAergic and hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis regulation: what is the current state of knowledge in humans? *Psychopharm. (Berl).* V. 231. P. 3619.
- Cullinan W.E., Ziegler D.R., Herman J.P. 2008. Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. *Brain Struct. Funct.* V. 213. P. 63.
- Davidson J.O., Heui L.G., Fraser M., Wassink G., Miller S.L., Lim R., Wallace E.M., Jenkin G., Gunn A.J., Bennet L. 2021. Window of opportunity for human amnion epithelial stem cells to attenuate astrogliosis after umbilical cord occlusion in preterm fetal sheep. *Stem Cells Transl. Med.* V. 10. P. 427.
- Demarque M., Represa A., Becq H., Khalilov I., Ben-Ari Y., Aniksztejn L. 2002. Paracrine intercellular communication by a  $\text{Ca}^{2+}$ - and SNARE-independent release of GABA and glutamate prior to synapse formation. *Neuron.* V. 36. P. 1051.
- Douglas-Escobar M., Weiss M.D. 2015. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician. *JAMA Pediatr.* V. 169. P. 397.
- Farhy-Tselnick I., Allen N.J. 2018. Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. *Neural Dev.* V. 13. P. 7.
- Farrant M., Nusser Z. 2005. Variations on an inhibitory theme: Phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. *Nature Rev. Neurosci.* V. 6. P. 215.
- Galinsky R., Lear C.A., Dean J.M., Wassink G., Dhillon S.K., Fraser M., Davidson J.O., Bennet L., Gunn A.J. 2018. Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury. *Dev. Med. Child Neurol.* V. 60. P. 126.
- Hales T.G., Deeb T.Z., Tang H., Bollan K.A., King D.P., Johnson S.J., Connolly C.N. 2006. An asymmetric contribution to gamma-aminobutyric type A receptor function of a conserved lysine within TM2-3 of  $\alpha 1$ ,  $\beta 2$ , and  $\gamma 2$  subunits. *J. Biol. Chem.* V. 281. P. 17034.
- Janigro D., Schwartzkroin P.A. 2011. Effects of GABA on CA3 pyramidal cell dendrites in rabbit hippocampal slices. *Brain Res.* V. 453. P. 265.
- Kalanjati V.P., Miller S.M., Ireland Z., Colditz P.B., Bjorkman S.T. 2011. Developmental expression and distribution of GABA(A) receptor  $\alpha 1$ -,  $\alpha 3$ - and  $\beta 2$ -subunits in pig brain. *Dev. Neurosci.* V. 33. P. 99.
- Khalilov I., Minlebaev M., Mukhtarov M., Khazipov R. 2015. Dynamic changes from depolarizing to hyperpolarizing GABAergic actions during giant depolarizing potentials in the neonatal rat hippocampus. *J. Neurosci.* V. 35. Art. ID 1263542.
- Khazipov R., Zaynutdinova D., Ogievetsky E., Valeeva G., Mitrukhina O., Manent J.-B., Represa A. 2015. Atlas of the postnatal rat brain in stereotaxic coordinates. *Front. Neuroanat.* V. 9. P. 161.
- Laurén H.B., Pitkänen A., Nissinen J., Soini S.L., Korpi E.R., Holopainen I.E. 2003. Selective changes in gamma-aminobutyric acid type A receptor subunits in the hippocampus in spontaneously seizing rats with chronic temporal lobe epilepsy. *Neurosci. Lett.* V. 349. P. 58.
- Leal G., Afonso P.M., Salazar I.L., Duarte C.B. 2015. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res.* V. 24. P. 1621.
- Lear B.A., Lear C.A., Dhillon S.K., Davidson J.O., Gunn A.J., Bennet L. 2023. Evolution of grey matter injury over 21 days after hypoxia-ischaemia in preterm-fetal sheep. *Exper. Neurol.* V. 363. Art. ID 114376.
- Majd A.M., Tabar F.E., Afghani A., Ashrafpour S., Dehghan S., Gol M., Ashrafpour M., Pourabdolhossein F. 2018. Inhibition of GABA A receptor improved spatial memory impairment in the local model of demyelination in rat hippocampus. *Behav. Brain Res.* V. 15. P. 111.
- Martino E.D., Ambikan A., Ramsköld D., Umekawa T., Giatrellis S., Vacondio D., Romero A.L., Galán M.G., Sandberg R., Ådén U., Lauschke V., Neogi U., Blomgren K., Kele J. 2024. Inflammatory, metabolic, and sex-dependent gene-regulatory dynamics of microglia and macrophages in neonatal hippocampus after hypoxia-ischemia. *Science.* V. 27. P. 109346.
- Mohler H. 2006. GABA(A) receptor diversity and pharmacology. *Cell Tissue Res.* V. 326. P. 505.
- Naderipoor P., Amani M., Abedi A., Sakhaie N., Sadegzadeh F., Saadati H. 2021. Alterations in the behavior, cognitive function, and BDNF level in adult male rats following neonatal blockade of GABA-A receptors. *Brain Res. Bull.* V. 169. P. 35.
- Ngo D.-H., Vo T.S. 2019. An updated review on pharmaceutical properties of gamma-aminobutyric acid. *Molecules.* V. 24. P. 2678.
- Odd D.E., Lewis G., Whitelaw A., Gunnell D. 2009. Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: A cohort study. *Lancet.* V. 373. P. 1615.
- Ophelders D.R., Gussenhoven R., Klein L., Jellema R.K., Westerlaken R.J., Hütten M.C., Vermeulen J., Wassink G., Gunn A.J., Wolfs T.G. 2020. Preterm brain injury, antenatal triggers, and therapeutics: Timing is key. *Cells (Basel, Switzerland).* V. 9. P. 1871.
- Otellin V.A., Khozhai L.I., Shishko T.T., Vershinina E.A. 2021. Nucleolar ultrastructure in neurons of the rat

- neocortical sensorimotor area during the neonatal period after perinatal hypoxia and its pharmacological correction. *J. Evol. Biochem. Physiol.* V. 57. P. 1251.
- Pirker S., Schwarzer C., Czech T., Baumgartner C., Pockberger H., Maier H., Hauer B., Sieghart W., Frittinger S., Sperk G. 2003. Increased expression of GABA(A) receptor beta-subunits in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* V. 62. P. 820.
- Pleasure S.J., Anderson S., Hevner R., Bagri A., Marin O., Lowenstein D.H., Rubenstein J.L. 2000. Cell migration from the ganglionic eminences is required for the development of hippocampal GABAergic interneurons. *Neuron.* V. 28. P. 727.
- Poo M.M. 2001. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat. Rev. Neurosci.* V. 2. P. 24.
- Rudolph U., Möhler H. 2006. GABA-based therapeutic approaches: GABA<sub>A</sub> receptor subtype functions. *Curr. Opin. Pharmacol.* V. 6. P. 18.
- Soriano E., Cobas A. 1986. A fairén asynchronism in the neurogenesis of GABAergic and non-GABAergic neurons in the mouse hippocampus. *Brain Res.* V. 395. P. 88.
- Strahle J.M., Triplet R.L., Alexopoulos D., Smyser T.A., Rogers C.E., Limbrick D.D., Smyser C.D. 2019. Impaired hippocampal development and outcomes in very preterm infants with perinatal brain injury. *NeuroImage Clin.* V. 22: 101787.
- Tyler W.J., Alonso M., Bramham C.R., Pozzo-Miller L.D. 2002. From acquisition to consolidation: On the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* V. 9. P. 224.
- Vezzani A., Aronica E., Mazarati A., Pittman Q.J. 2013. Epilepsy and brain inflammation. *Exp. Neurol.* V. 244. P. 11.
- Volpe J.J. 2019. Dysmaturation of premature brain: importance, cellular mechanisms, and potential interventions. *Pediatr. Neurol.* V. 95. P. 42.

## FEATURES OF THE DISTRIBUTION OF GABA AND THE $\alpha 1$ SUBUNIT OF THE GABA<sub>A</sub> RECEPTOR IN THE CA1 AND CA3 FIELDS OF THE HIPPOCAMPUS IN NEWBORN RATS AFTER ASPHIXIA IN THE NEONATAL PERIOD

L. I. Khozhai

*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034, Russia*  
E-mail: astarta0505@mail.ru

A study was conducted of the dynamics of changes in the population of GABAergic neurons and the protein content of the  $\alpha 1$  subunit, which is included in of the GABA<sub>A</sub> receptor (GABA<sub>A</sub> $\alpha 1$ ) in the CA1 and CA3 fields of the hippocampus during the neonatal period under normal conditions and after exposure to perinatal hypoxia. The study used a model of human premature pregnancy. Exposure to hypoxia was carried out on the 2nd day after birth, in a special chamber with oxygen content in the respiratory mixture of 7.8%. Immunohistochemical research methods were used to detect GABA and the  $\alpha 1$  GABA<sub>A</sub> receptor subunit protein. The hippocampus was studied on days 5 and 10. It was shown that in control animals during the neonatal period, in fields CA1 and CA3, there is a gradual increase in the population of GABAergic neurons, an increase in the content of GABA itself and the protein of the  $\alpha 1$  GABA<sub>A</sub> receptor subunit. Asphyxia during the perinatal period leads to a reduction in the number of GABAergic neurons in both fields CA1 and CA3, a decrease in the content of GABA itself, the protein of the  $\alpha 1$  subunit of the GABA<sub>A</sub> receptor and a delay in the development of the neuropil. Thus, in animals that have experienced asphyxia, by the end of the neonatal period, changes in the organization of the GABAergic system are already expressed in parts of the hippocampus, which can lead to dysfunction of the inhibitory system already at the earliest stages of development.

**Keywords:** GABA,  $\alpha 1$  subunit of the GABA<sub>A</sub> receptor, hippocampus, neonatal period, perinatal hypoxia