

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМАХ ГИПЕРВОЗБУДИМОСТИ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ И ПАЧЕЧНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ. ВКЛАД АКТИВАЦИИ КАЛИЕМ КАЛИЙ-ПРОВОДЯЩИХ КАНАЛОВ В ГИПЕРАКТИВАЦИЮ СЕТЕЙ

© 2024 г. А.С. Галашин*, М.В. Конаков*, В.В. Дынник*, #

*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
ул. Институтская, 3, Пушкино Московской области, 142290, Россия

#E-mail: dynnik@rambler.ru

Поступила в редакцию 20.03.2024 г.

После доработки 20.03.2024 г.

Принята к публикации 19.06.2024 г.

Обсуждаются существующие представления о молекулярных механизмах патологической гипервозбудимости и синхронизации нейронных сетей при эпилептогенезе, включая калиевую, ГАМК-, мембранную (клеточную) и синаптическую (сетевую) модели. В фокусе таких моделей – нарушение баланса между возбуждением и торможением с вовлечением многочисленных положительных и отрицательных обратных связей в нейронных сетях. В работе рассматриваются современные представления о: 1) надежности динамических систем с большим числом отрицательных обратных связей и 2) вырожденности, т.е. способности разнородных элементов (каналов, токов) замещать друг друга, как основе устойчивого функционирования гипервозбудимых сетей при каналопатиях и гиперэкспрессии различных каналов. В работе предлагается возможный механизм спонтанного возникновения судорожной активности и накопления калия в межклеточном пространстве, основанный на активации калием и кальцием группы катионных каналов (HCN, $K_{ir}2.x$, hERG, $Na_v1.x$ и $Ca_v1.x$), обеспечивающий надежность и высокую чувствительность эпилептиформной активности к внешним и внутренним факторам за счет вырожденности и формирования группы петель положительных обратных связей.

Ключевые слова: эпилепсия, надежность и вырожденность в нейронных сетях, гипервозбудимость и пачечная активность, K^+ - и Ca^{2+} -активируемые калий-проводящие каналы.

DOI: 10.31857/S0006302924040073, EDN: NHOURL

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГИПЕРВОЗБУДИМОСТЬ И СИНХРОНИЗАЦИЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Гипервозбудимость и синхронизация нейронных сетей являются важными признаками ряда заболеваний, таких как эпилепсия, болезнь Альцгеймера, травматические повреждения мозга, мигрень, инсульт и др. [1–5]. Клиническим проявлением патологической гипервозбу-

димости являются судороги. При генетически определенной или приобретенной эпилепсии, носителями которой являются более 70 млн человек, рецидивирующие приступы судорог не только ухудшают качество жизни, но и являются маркерами и драйверами необратимых дегенеративных процессов в мозге. Молекулярные механизмы спонтанного возникновения, поддержания и завершения судорожной активности (иктогенеза) изучены недостаточно.

Сокращения: BF – пачечные режимы, SLE – эпилептиформная активность, PFL – положительная обратная связь, NFL – отрицательная обратная связь, Na_v – потенциал-зависимые натриевые каналы, Ca_v – потенциал-зависимые кальциевые каналы, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, АМПА – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота, K_v – потенциал-зависимые калиевые каналы, KCC2 – калий-хлорный переносчик 2 типа, NFAT – ядерный фактор активации Т-лимфоцитов, NF κ B – ядерный фактор «каппа-би», BDNF – нейротрофический фактор головного мозга, HCN – нуклеотид-зависимые каналы, активируемые гиперполяризацией, НМДА – N-метил-D-аспартат, K_{ir} – калиевые каналы входящего выпрямления, hERG – калиевые каналы «human ether-a-go-go related gene», PI3K – липидкиназа фосфатидилинозитол-3-киназа, PKG – протеинкиназа G, RyR – рианодиновый рецептор, AKT – киназа AKT, NOS – синтаза оксида азота, sGC – цитоплазматическая гуанилатциклаза, cGMP – циклический гуанозинмонофосфат, ARC – АДФ-рибозилициклаза, cADPr – циклическая АДФ-рибоза, BK – кальций-активируемые калиевые каналы большой проводимости, NCX_{rev} – натрий-кальциевый обменник в инвертированном режиме, CaMKII – кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II, AC9 – аденилатциклаза 9, cAMP – циклический аденозинмонофосфат, PKA – протеинкиназа A.

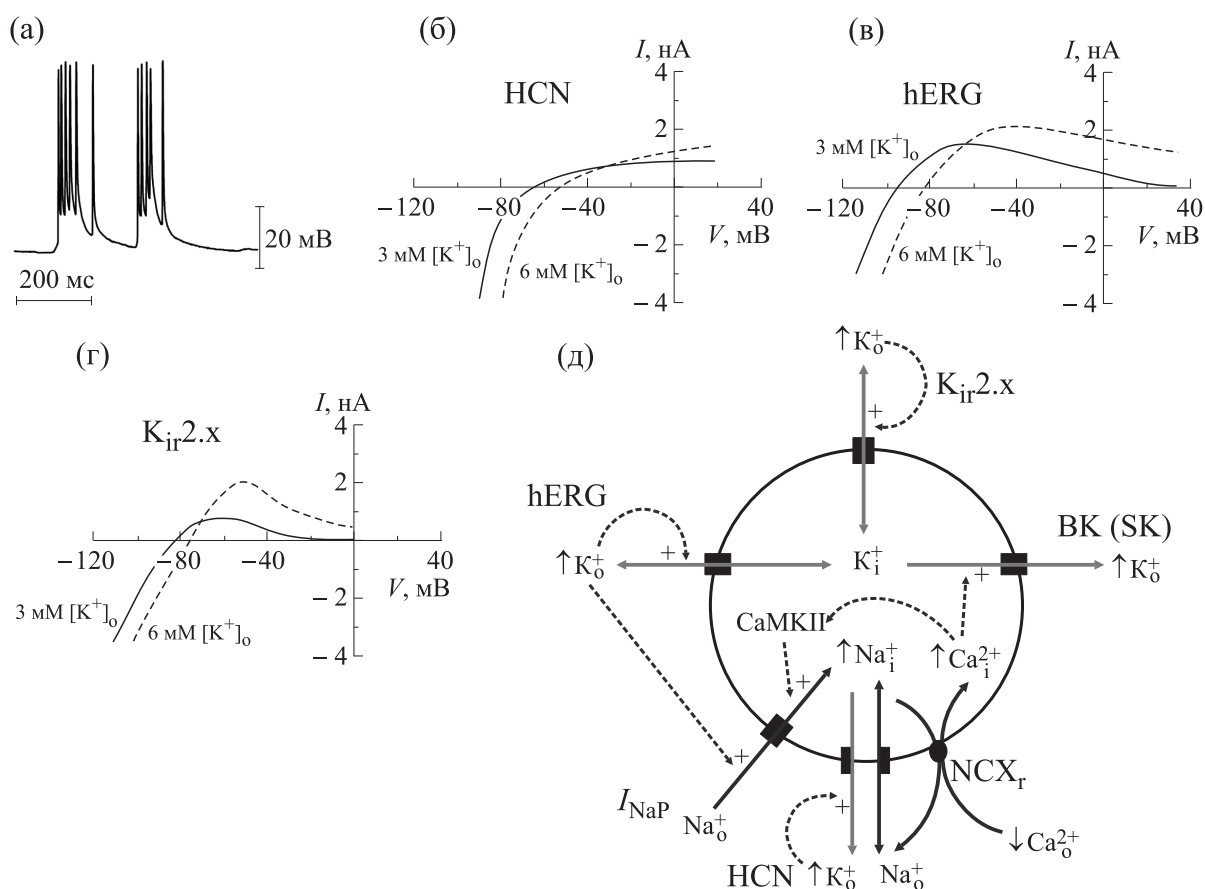


Рис. 1. (а) — Пример пачечной активности нейрона гиппокампа в срезе мозга мыши, возникшей при увеличении $[K^+]_o$ до 8.5 mM. (б, в, г) — Примерные (качественные) вольт-амперные характеристики каналов HCN, hERG и $K_{ir}2.x$ соответственно, характеризующие влияние $[K^+]_o$ на входящие и выходящие токи. Положительный ток означает выход K^+ из клетки, отрицательный — вход K^+ в клетку. Канал HCN помимо Na^+ проводит также K^+ . (д) — Схема взаимодействия рассматриваемых в статье токов, участвующих в эпилептиформной активности, учитывающая положительные обратные связи, которые показаны пунктирными стрелками. Подробное объяснение в тексте.

На клеточном уровне гипервозбудимость характеризуется ионным дисбалансом, связанным с накоплением калия ($[K^+]_o$) в межклеточном пространстве, а также натрия, кальция и хлора ($[Na^+]_i$, $[Ca^{2+}]_i$, $[Cl^-]_i$) в цитоплазме клеток мозга [6–9]. Повторяющиеся приступы могут приводить к переформатированию нейронных сетей вследствие гибели нейронов и стволовых клеток, нарушениям нейрогенеза, активации реактивной микроглии, развитию воспаления, изменениям экспрессии и ковалентной модификации различных ионных каналов и транспортеров [4].

Ключевым элементом патологической гипервозбудимости является переход от тонических режимов к генерации устойчивых пачечных режимов (burst firing — BF), для которых характерна генерация высокочастотных потенциалов действия на фоне плато деполяризации с амплитудой депо-

ляризации до 30 мВ (рис. 1а) и высокоамплитудными изменениями $[Ca^{2+}]_i$ в подавляющем числе нейронов сети [1, 6, 10, 11].

Следует отметить, что в норме (например, в кортексе, стриатуме, таламусе) BF-режимы играют важную роль в декодировании сигналов, передаче сенсорной информации, синаптической пластичности и других процессах [1, 12]. Однако, по-видимому, параметры таких режимов (например, амплитуда деполяризации во время плато, частота, количество потенциалов действия в пачке) являются «щадящими», что позволяет избежать существенного нарушения ионного гомеостаза, которое наблюдается при эпилептиформной активности (seizure-like events — SLE). В настоящее время этот вопрос остается открытым.

ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Лечение эпилепсии является симптоматическим, направлено в основном на подавление судорожной активности и эффективно лишь на ранних стадиях заболевания. До 30% пациентов резистентны к такому лечению [13–15]. В фокусе лечения — подавление возбуждения (положительных обратных связей — PFL) и усиление торможения (отрицательных обратных связей — NFL) в гипервозбудимых нейронных сетях. Основными мишенями зарегистрированных препаратов являются потенциал-зависимые натриевые (Na_v) и кальциевые (Ca_v) каналы, агонисты тормозных ГАМК_A-рецепторов (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота), антагонисты возбуждающих АМПА-рецепторов (АМПА — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и модуляторы синаптической передачи. Некоторые неспецифические препараты, такие как вальпроевая кислота, являются сильными гепатотоксинами.

К настоящему времени выявлены сотни генов, которые могут быть вовлечены в патогенез эпилепсии, индукцию патологической гипервозбудимости и «переформатирования» нейронных сетей, включая более 20 генов калий-проводящих каналов [16–20], изменение экспрессии или регуляции которых также может играть важную роль в формировании гипервозбудимости и ВФ-режимов. Однако в числе противосудорожных препаратов нет препаратов, действие которых направлено на модуляцию активности калий-проводящих каналов. Ретигабин, агонист канала $K_{v7.x}$ (опосредующего М-ток), допущенный к применению в США и Европе в 2011–2012 гг., снят с производства ввиду побочных эффектов и низкого спроса [21]. Поэтому выявление вклада таких каналов в индукцию эпилептиформной активности имеет важное фундаментальное значение и высокую медицинскую значимость. В тренде исследований последних лет находится поиск эффективных модуляторов (активаторов и ингибиторов) нейронального калий-хлорного переносчика 2 типа (KCC2) для лечения разных типов эпилептогенеза [22, 23].

НАРУШЕНИЕ ИОННОГО ГОМЕОСТАЗА И МОДЕЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ГИПЕРВОЗБУДИМОСТИ

Дисбаланс ионов при эпилептиформной активности. В экспериментах на животных и на срезах мозга *in vitro* показано [6–9], что на клеточном уровне переход от покоя к гипервозбуждению нейронных сетей приводит к существенному изменению трансмембранного градиента основных ионов, включая Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , H^+ и HCO_3^- .

Этот ионный дисбаланс, в частности, характеризуется увеличением концентрации K^+ ($[K^+]_o$) в межклеточном пространстве с 3–4 мМ до 12 мМ (в 3–4 раза), сопряженным с ростом внутриклеточной концентрации Na^+ — с 10 мМ до 30–40 мМ (в 3–4 раза), Cl^- — с 5–6 мМ до 25 мМ (в 5–6 раз), Ca^{2+} — с 50–70 мкМ до 700 мкМ (в 10 раз) [6, 9].

Устойчивый рост средней внутриклеточной концентрации Ca^{2+} во время SLE может быть триггером, запускающим иммунные и воспалительные каскады с участием ядерного фактора активации Т-лимфоцитов (NFAT), ядерного фактора «каппа-би» (NF κ B), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и других факторов, приводящих к последующему переформатированию нейронных сетей. Изменение $[K^+]_o$, $[Na^+]_i$ и $[Cl^-]_i$ может быть как следствием, так и причиной гипервозбудимости нейронных сетей (см. ниже).

Механизмы гипервозбудимости (модели и гипотезы). За последние 50 лет предложено несколько основных моделей, объясняющих механизмы иктогенеза и ВФ-режимов, включая калиевую, ГАМК-, мембранную (клеточную) и синаптическую (сетевую) модели.

1. В калиевой модели [24–26] рост $[K^+]_o$ рассматривается как причина патологической гипервозбудимости нейронных сетей, приводящая к образованию положительной обратной связи в сети.

Гипотеза о роли K^+ в индукции гипервозбуждения сети (potassium accumulation hypothesis) была предложена в 1970 году [25], когда было установлено, что K^+ накапливается в межклеточном пространстве в период судорожной активности в области гипервозбуждения нейронов. Эта гипотеза постулировала возникновение в нейронной сети PFL, основанной на том, что увеличение $[K^+]_o$ вызывает уменьшение равновесного калиевого потенциала (E_r) в соответствии с законом и уравнением Нернста, сдвигая потенциалы реверсии различных калиевых токов вправо, что вызывает деполяризацию нейронов. Повышение возбудимости и увеличение частоты импульсной активности нейронов в свою очередь еще больше увеличивает $[K^+]_o$ и приводит к гипервозбуждению сети [24–26].

Эксперименты на животных и опыты *in vitro* свидетельствуют в пользу такого механизма. Показано, что патологическое гипервозбуждение можно индуцировать: введением KCl в желудочки мозга животных [27]; перфузией срезов гиппокампа раствором, содержащим 8 мМ KCl [7–9, 24, 28, 29]; аппликацией 6–8 мМ KCl или NH_4Cl в

нейроглиальные культуры [11, 30, 31]. Помимо влияния на потенциалы реверсии различных калиевых токов, увеличение $[K^+]_o$ деполяризует потенциал реверсии и увеличивает проводимость нуклеотид-зависимых каналов, активируемых гиперполяризацией (HCN-каналов), опосредующих входящий Na^+/K^+ -ток (I_h -ток) [32], способствуя активации сети. Однако механизмы, обеспечивающие увеличение $[K^+]_o$, изучены недостаточно.

Некоторые авторы связывают рост $[K^+]_o$ с нарушением K^+ -буферной функции астроцитов [33], тогда как другие объясняют рост $[K^+]_o$ активацией переносчика KCC2 пирамидных нейронов избытком $[Cl^-]_i$, входящего через ГАМК_A-зависимые каналы при активации быстрых тормозных ГАМК-интернейронов [7, 22, 23, 26, 34, 35]. Возможное участие калий-проводящих каналов с входящим и выходящим выпрямлением (inward/outward rectifiers) в регуляции гомеостаза $[K^+]_o$ не рассматривается.

2. В ГАМК-модели нарушение баланса между возбуждением и торможением, т.е. баланса положительных и отрицательных обратных связей (PFL/NFL) в нейронной сети, связывают: 1) со снижением тормозной активности ГАМК-интернейронов вследствие их гибели в процессе эпилептогенеза [36, 37]; 2) с инверсией соответствующих хлорных токов при низкой активности калий-хлорного переносчика KCC2 глутаматэргических пирамидных и других нейронов, возможной при некоторых типах эпилепсии [22, 38]; 3) с первичной парадоксальной активацией быстрых ГАМК-интернейронов, вызывающей накопление внутриклеточного Cl^- , последующий рост $[K^+]_o$ (с участием переносчика KCC2) и гиперактивацию сети с участием $[K^+]_o$ -зависимой PFL [35, 39]. Механизм (3) представляет собой расширение калиевой модели. Однако остается открытым вопрос о триггерах, вызывающих активацию ГАМК-интернейронов в условиях *in vivo*.

Блокада ГАМК_A-рецепторов и K_v -каналов или активация АМПА-рецепторов в экспериментах *in vivo*, на срезах мозга или культурах путем применения эксайтотоксичных веществ типа биксулина, 4-аминопиридина, пилокарпина или каиновой кислоты, которые приводят к развитию SLE [11, 29, 30, 40], подтверждает возможность реализации ГАМК-модели, учитывающей нарушение баланса PFL/NFL в нейронных сетях. Следует отметить, что введение, например, биксулина (блокатора тормозных ГАМК_A-рецепторов) или каиновой кислоты (агониста возбуждающих АМПА-рецепторов) приводит к генерации

двух различных типов паттернов электрической активности в гиппокампе, что может свидетельствовать о вовлечении в процессы эпилептогенеза различных конфигураций нейронных сетей [41].

3. В мембранной (клеточной) модели [24, 26, 38, 42–45] доминирование возбуждения (PFL) обусловлено появлением групп пейсмейкерных глутаматэргических нейронов, способных в патологических условиях спонтанно генерировать BF-режимы (intrinsic BF cells). Такие пирамидные и гранулярные клетки обнаружены как в моделях эпилептогенеза у животных [24, 44–47], так и у пациентов с эпилепсией [48]. Число таких клеток в поле CA1 и зубчатой извилине гиппокампа в процессе эпилептогенеза у животных увеличивалось от 5–10% до 50% [47]. Однако конфигурации катионных каналов (токов), обеспечивающие устойчивое функционирование пейсмейкерных клеток при «переформатировании» нейронных сетей, пока не установлены.

4. В синаптической (сетевой) модели генерация BF-режимов является системным эффектом, связанным с суммированием входных сигналов на синапсах дендритов, имеющих необходимую (но какую?) конфигурацию ионотропных глутаматэргических (АМПА-, каинатных и НМДА-) и ГАМК-эргических (ГАМК_A-) рецепторов, каналы которых проводят Na^+ , Ca^{2+} и Cl^- соответственно [8, 26, 42, 43]. Такое суммирование может происходить, например, на дендритах пирамидных клеток полей CA1–CA3 и гранулярных клетках зубчатой извилины гиппокампа, клеток мозжечка и таламуса.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о том, что различные модели (механизмы) не исключают, а, наоборот, могут дополнять друг друга, обеспечивая вариативность механизмов эпилептогенеза.

Математические модели и вырожденность динамических систем. Гипотезу о роли калия в индукции SLE подтверждают также результаты анализа математических моделей. К настоящему времени предложены десятки математических моделей различной сложности, описывающих как один нейрон, так и сеть, включающую группы пирамидных клеток и интернейронов, в которых $[K^+]_o$ используется как медленная переменная или параметр, изменение которого обеспечивает бифуркации всех известных режимов (бистабильность, тонические, BF-режимы и др.) [7, 26, 49–55]. В моделях может учитываться диффузия калия из внеклеточной среды в межклеточное пространство [56] и/или его активный транспорт в астроциты [55]. Однако в таких математических моделях различные ионные токи описываются феноменологически (в приближении Ходжкина–

Хаксли), что не всегда позволяет определить вклад конкретных ионных каналов. Неудивительно, что модели разного уровня сложности, включающие несколько системных PFL, описывают сходный набор динамических свойств.

Характерный пример неоднозначности решения приведен в работе [57], в которой проведено сравнение BF-режимов в моделях одинаковой размерности, учитывающих 8 проводимостей (g_L , g_{Kd} , g_{KCa} , g_A , g_{Na} , g_{CaT} , g_{CaS} , g_H). На рис. 2 этой работы показано, что одинаковые BF-режимы наблюдаются в этих моделях при вариации величин g_{max} на порядок, т.е. при разных конфигурациях входящих и выходящих токов в системе.

Следуя определению, введенному Дж. Эдельманом в 2001 г. [58], такое свойство биологических динамических систем называют вырожденностью (degeneracy). Вырожденность — способность разнородных элементов выполнять в определенных условиях одну и ту же функцию, замещая друг друга. Применительно к катионным каналам вырожденность — это функциональное перекрытие соответствующих токов, имеющих сходство вольт-амперных и временных характеристик, которое может играть важную роль как в нормальных условиях, так и при эпилептогенезе [57, 59, 60]. Поэтому, оставаясь в рамках конкретной модели, невозможно категорично утверждать, что выбранная конфигурация токов (или проводимостей) соответствует данным *in vivo* и *in vitro*.

В важных многолетних исследованиях механизмов SLE, которые проводились группами М. Баженова [54] и М. Де Куртиса [34] и сочетали экспериментальные исследования и анализ математических моделей, показано, что первичная активация импульсной активности тормозных интернейронов приводит к росту $[K^+]_o$ с последующей активацией импульсной активности возбуждающих пирамидных клеток и гиперактивацией сети с участием $[K^+]_o$ -зависимой PFL. Однако рост $[K^+]_o$ и формирование системной PFL группа Баженова связывает с функционированием переносчика KCC2, а группа Де Куртиса — с выходящим калиевым током. Принимая логику вырожденности биологических систем, можно допустить реализацию обоих механизмов при эпилептогенезе различной этиологии.

НАДЕЖНОСТЬ И ВЫРОЖДЕННОСТЬ КАК ОСНОВА УСТОЙЧИВОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГИПЕРВОЗБУДИМЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ

Надежность, вырожденность и отрицательные обратные связи. Нейронные сети представляют собой открытые динамические системы с боль-

шим числом положительных и отрицательных обратных связей [61–63], играющих важную роль в генерации разнообразных ритмических процессов в мозге в норме и при различных патологиях [64]. Такие динамические системы являются надежными. Применительно к физическим динамическим системам понятие надежности было введено Г. Боде в 1945 г. [65]. Надежность (robustness) означает способность динамической системы выполнять заданную функцию в условиях меняющихся внутренних и внешних параметров. Понятие грубости, введенное А.А. Андроновым и Л.С. Понтрягиным в 1937 г. [66], соответствует надежности поведения динамической системы в ε -окрестности изменения параметров системы. В физических (технических) системах надежность обеспечивается дублированием элементов (блоков) системы и наличием петель NFL. Стабилизация отношения «вход–выход» при изменении параметров системы лучше обеспечивается в многоконтурных системах управления с семействами вложенных петель NFL, охватывающих ненадежные элементы [67].

В биологических системах вместо дублирования используется вырожденность, которая вместе с многочисленными NFL обеспечивает надежность — устойчивость функционирования системы [68–71]. Например, в стабилизации pH крови участвуют три системы с перекрывающимися функциями (вырожденность) и собственными петлями NFL, в совокупности обеспечивающие надежность системы. Сходным образом устроена система стабилизации уровня глюкозы в крови натошак. Ковалентная модификация и эпигенетический контроль приводят к значительным изменениям активности белков метаболических и сигнальных систем и различных ионных каналов (т.е. параметров систем), адаптируя клетки разных типов к меняющимся условиям среды. Надежность в условиях таких вариаций параметров и обеспечивается вырожденностью и многочисленными контурами петель NFL.

Вырожденность в мозге может реализоваться на: 1) клеточном уровне (морфологическая изменчивость и вариабельность проводимостей каналов), 2) уровне нейронных сетей (вариабельность синаптических контактов и пластичность) и 3) системном уровне (нейрогуморальные связи), обеспечивая, таким образом, при эпилептогенезе разнообразие вариантов гипервозбудимости нейронных сетей и надежность функционирования системы [72, 73]. Морфологическая изменчивость и вариабельность проводимостей каналов, наблюдающиеся при переходе от одной клетки к другой, благодаря свойству вырожденности обеспечивают сходство ответов таких клеток, т.е. устойчивость функционирования нейронных сетей в норме и при патологии [73].

О роли петель положительной обратной связи. Хорошо известно, что многочисленные эндогенные ритмические процессы в организме поддерживаются благодаря функционированию петель положительной обратной связи (PFL) [74–77]. Кроме того, как показывает анализ математических моделей, сочетание перекрывающихся петель NFL и PFL также может способствовать усилению устойчивости и надежности системы [75–78]. И, что не менее важно, PFL могут повысить чувствительность динамических систем к сигналам внутри петли [74, 75]. Таким образом, сочетание устойчивости функционирования и высокой чувствительности может достигаться в системе с семейством вложенных петель PFL. Представленный ниже пример демонстрирует такое свойство сигнальной системы адипоцитов с участием липидкиназы (PI3K), протеинкиназы G (PKG), рианодинового рецептора (RyR) и Ca^{2+} . В экспериментах на культурах адипоцитов с использованием ингибиторного анализа, ПЦР-анализа и иммунохимии показано, что сигнальная цепочка $\text{PI3K} \rightarrow \text{AKT} \rightarrow \text{NOS} \rightarrow \text{sGC} \rightarrow \text{cGMP} \rightarrow \text{PKG} \rightarrow \text{ARC} \rightarrow \text{cADPr} \rightarrow \text{RyR} \rightarrow \text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{AKT}$ представляет собой устойчивый и чувствительный многопетлевой генератор, способный генерировать ритмические процессы при действии группы пептидных гормонов, ацетилхолина и норадреналина [79]. Однако чувствительность системы к гормонам возрастает на порядок при их комбинированном действии, что сторонним наблюдателем может рассматриваться как синергия, а не усиление сигнала внутри петли. Разрыв одной или двух петель PFL (введение ингибиторов киназ) слабо влияет на функцию такой системы. Очевидно, что сходные эффекты могут реализоваться и в других органах и тканях.

Представляется вероятным, что такой принцип организации управления — с многоконтурным сочетанием NFL/PFL — имеет место в нейронных сетях при эпилептогенезе. При переходе от нормы к патологическому процессу происходит переформатирование динамической системы — изменяется структура ее управления с участием многочисленных прямых и обратных связей.

Забытые и игнорируемые петли положительной обратной связи. Активация калием калий-проводящих каналов с входящим и выходящим выпрямлением (HCN , $\text{K}_{\text{ir}2.x}$, hERG). Примерные вольт-амперные характеристики каналов HCN (I_{h} -ток), $\text{K}_{\text{ir}2.x}$ ($I_{\text{K}1}$ -ток) и hERG ($\text{K}_{\text{v}11.x}$, $I_{\text{K}r}$ -ток) показаны на рис. 1б–г. Видно, что эти каналы проводят катионы в обоих направлениях и активируются внеклеточным калием (K^+_{o}) [80–85]. Активация калием выхода калия из клетки соответствует возникновению трех PFL ($\text{PFL1: K}^+_{\text{o}} \rightarrow \text{HCN} \rightarrow \text{K}^+_{\text{o}}$;

$\text{PFL2: K}^+_{\text{o}} \rightarrow \text{K}_{\text{ir}2.x} \rightarrow \text{K}^+_{\text{o}}$; $\text{PFL3: K}^+_{\text{o}} \rightarrow \text{hERG} \rightarrow \text{K}^+_{\text{o}}$). Таким образом, можно предположить, что калий-активируемый выход калия из клетки может быть источником и причиной накопления K^+_{o} в период индукции SLE. Сходная форма вольт-амперных характеристик свидетельствует о том, что входящие, а также выходящие токи для этих каналов могут замещать друг друга (при увеличении экспрессии одного канала и уменьшении экспрессии другого — вырожденность). Сходство большинства электрических характеристик каналов HCN и $\text{K}_{\text{ir}2.x}$ показано в работе [60]. Существующие данные об изменении экспрессии этих каналов при эпилептогенезе различной этиологии противоречивы [16–19].

Кальций-активируемый ВК-канал (BK_{Ca} , I_{BK}). Активация кальцием потенциал-зависимого кальций-активируемого калиевого канала большой проводимости (ВК-канала) также приводит к выходу K^+ из нейронов, что может способствовать росту $[\text{K}^+]_{\text{o}}$ и может рассматриваться как новая PFL в сети: $\text{Ca}^{2+}_{\text{i}} \rightarrow \text{BK} \rightarrow \text{K}^+_{\text{o}} \rightarrow \text{Na}^+_{\text{i}} \rightarrow \text{NCX}_{\text{rev}} \rightarrow \text{Ca}^{2+}_{\text{i}}$. Данные об изменении экспрессии ВК-каналов при эпилептогенезе также противоречивы, хотя преимущественно имеет место увеличение экспрессии этих каналов [16–19].

$\text{Na}_v1.x$ канал и его петли PFL. К концу XX века стало ясно, что в инициацию судорожной активности и распространяющейся депрессии может быть вовлечен медленно инактивирующийся или неинактивирующийся (постоянный, персистирующий — persistent) деполяризующий входящий натриевый ток I_{NaP} . Последующие исследования показали, что при эпилепсии разной этиологии экспрессия каналов $\text{Na}_v1.1$ – 1.3 уменьшается. Однако падение амплитуды быстрого тока оказывается сопряженным с увеличением постоянного тока I_{NaP} [86]. В 2000 г. Дж. Сомьен и М. Мюллер показали, что оба тока — быстрый и постоянный — активируются K^+_{o} . Авторы предположили, что активация I_{NaP} посредством K^+_{o} представляет еще одну PFL в нейронных сетях [28]. Однако эта очевидная обратная связь, включающая ось $\text{K}^+_{\text{o}} \rightarrow I_{\text{NaP}} \rightarrow \text{Na}^+_{\text{i}} \rightarrow \text{K}^+_{\text{o}}$, до сих пор не оценена должным образом. Такой ток учитывается практически во всех математических моделях, но его активация посредством K^+_{o} не рассматривается. В 2017 г. на мышах-мутантах с эпилепсией было обнаружено, что активация кальцием кальмодулин-зависимой киназы CaMKII приводит к фосфорилированию каналов $\text{Na}_v1.x$ и к активации тока I_{NaP} [87]. Учитывая, что в начале SLE имеет ме-

сто многократный рост $[Na^+]_i$ и $[Ca^{2+}]_i$ в нейронах, можно полагать, что еще одна PFL с участием оси $Ca^{2+}_i \rightarrow CaMKII \rightarrow I_{NaP} \rightarrow Na^+ \rightarrow NCX_{rev} \rightarrow Ca^{2+}_i$ может быть вовлечена в поддержание ВФ-режимов и гиперактивности нейронных сетей. Обе PFL показаны на рис. 1д. Петля с участием CaMKII, основанная на ковалентной модификации каналов $Na_v1.x$, является медленной, поскольку реализуется на минутном интервале времени. Аденилатциклаза 9 (AC9) также активируется кальцием [88], что может приводить к последующей активации протеинкиназы A ($Ca^{2+}_i \rightarrow AC9 \rightarrow cAMP \rightarrow PKA$). Мишенями CaMKII и PKA являются различные каналы и транспортеры в нейронах. Поэтому можно допустить формирование ещё нескольких медленных петель PFL, вовлеченных в переформатирование нейронных сетей при эпилептогенезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, суммируя существующие данные о роли K^+_o в индукции SLE и возможных механизмах, вызывающих увеличение его концентрации, мы предлагаем потенциальный механизм, основанный на известной регуляции калием и кальцием группы катионных каналов (HCN, $K_{ir2.x}$, hERG, BK_{Ca} , $Na_v1.x$), позволяющий:

1. Обеспечить надежность и высокую чувствительность SLE к внешним и внутренним факторам за счет вырожденности (способности различных токов замещать друг друга) и наличия в системе группы петель положительной обратной связи (избыточность), основанных преимущественно на активации ряда катионных каналов внеклеточным калием.

2. Объяснить рост $[K^+]_o$ в межклеточном пространстве при SLE, запускающий гиперактивацию нейронной сети, активацией калием выброса калия группой катионных каналов с потенциал-зависимостью либо прямым и обратным выпрямлением.

В настоящее время вопрос об участии различных NFL в стабилизации работы нейронных сетей остается открытым. Представляется вероятным, что при эпилептогенезе в нейронных сетях может иметь место принцип организации управления с многоконтурным сочетанием NFL/PFL. При переходе от нормы к патологическому процессу происходит переформатирование динамической системы — изменяется структура ее управления с участием многочисленных прямых и обратных связей. Поэтому в фокусе исследований механизмов патологических процессов должны

быть не только доступные методы «омикс», но и теоретический и экспериментальный анализ меняющейся структуры управления в системе с участием многочисленных NFL/PFL.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00224-24-01 (FFRS-2024-0013).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Все авторы настоящей работы заявляют, что не имеют конфликта интересов касательно материалов, представленных в работе.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shao J., Liu Y., Gao D., Tu J., and Yang F. Neural burst firing and its roles in mental and neurological disorders. *Front. Cell. Neurosci.*, **15**, 741292 (2021). DOI: 10.3389/fncel.2021.741292
2. Targa D. A. H., Matosin N., and Ooi L. Neuronal hyperexcitability in Alzheimer's disease: what are the drivers behind this aberrant phenotype? *Transl. Psychiatry*, **12**, 257 (2022). DOI: 10.1038/s41398-022-02024-7
3. Telias M. and Segal M. Editorial: Pathological hyperactivity and hyperexcitability in the central nervous system. *Front. Mol. Neurosci.*, **15**, 955542 (2022). DOI: 10.3389/fnmol.2022.955542
4. Stöber T. M., Batulin D., Triesch J., Narayanan R., and Jedlicka P. Degeneracy in epilepsy: multiple routes to hyperexcitable brain circuits and their repair. *Commun. Biol.*, **6**, 479 (2023). DOI: 10.1038/s42003-023-04823-0
5. Chauhan P., Philip S. E., Chauhan G., and Mehra S. The anatomical basis of seizures. In *Epilepsy*, Ed. by S. J. Czuczwar (Exon Publications, Brisbane (AU), 2022), pp. 15–23.
6. Antonio L. L., Anderson M. L., Angamo E. A., Gabriel S., Kluft Z.-J., Liotta A., Salar S., Sandow N., and Heinemann U. *In vitro* seizure like events and changes in ionic concentration. *J. Neurosci. Methods*, **260**, 33–44 (2016). DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.014
7. de Curtis M., Uva L., Gnatkovsky V., and Librizzi L. Potassium dynamics and seizures: why is potassium ictogenic? *Epilepsy Res.*, **143**, 50–59 (2018). DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.04.005

8. Rasmussen R., O'Donnell J., Ding F., and Nedergaard M. Interstitial ions: a key regulator of state-dependent neural activity? *Prog. Neurobiol.*, **193**, 101802 (2020). DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101802
9. Raimondo J. V., Burman R. J., Katz A. A., and Akerman C. J. Ion dynamics during seizures. *Front. Cell. Neurosci.*, **9**, 419 (2015). DOI: 10.3389/fncel.2015.00419
10. Liotta A., Caliskan G., ul Haq R., Hollnagel J. O., Rösler A., Heinemann U., and Behrens C. J. Partial disinhibition is required for transition of stimulus-induced sharp wave-ripple complexes into recurrent epileptiform discharges in rat hippocampal slices. *J. Neurophysiol.*, **105**, 172–187 (2011). DOI: 10.1152/jn.00186.2010
11. Teplov I. Y., Zinchenko V. P., Kosenkov A. M., Gaidin S. G., Nenov M. N., and Sergeev A. I. Involvement of NMDA and GABA(A) receptors in modulation of spontaneous activity in hippocampal culture: Interrelations between burst firing and intracellular calcium signal. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **553**, 99–106 (2021). DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.149
12. Krahe R. and Gabbiani F. Burst firing in sensory systems. *Nat. Rev. Neurosci.*, **5**, 13–23 (2004). DOI: 10.1038/nrn1296
13. Sills G. J. and Rogawski M. A. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*, **168**, 107966 (2020). DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.107966
14. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J. Neurol.*, **264**, 1811–1824 (2017). DOI: 10.1007/s00415-017-8394-2
15. Chen Z., Brodie M. J., Liew D., and Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.*, **75**, 279–286 (2018). DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949
16. Köhling R. and Wolfart J. Potassium channels in epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **6**, a022871 (2016). DOI: 10.1101/cshperspect.a022871
17. Villa C. and Combi R. Potassium channels and human epileptic phenotypes: an updated overview. *Front. Cell. Neurosci.*, **10**, 81 (2016). DOI: 10.3389/fncel.2016.00081
18. van Loo K. M. J. and Becker A. J. Transcriptional regulation of channelopathies in genetic and acquired epilepsies. *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, 587 (2019). DOI: 10.3389/fncel.2019.00587
19. Nikitin E. S. and Vinogradova L. V. Potassium channels as prominent targets and tools for the treatment of epilepsy. *Expert Opin. Ther. Targets*, **25**, 223–235 (2021). DOI: 10.1080/14728222.2021.1908263
20. Khan R., Chaturvedi P., Sahu P., Ludhiadch A., Singh P., Singh G., and Munshi A. Role of potassium ion channels in epilepsy: focus on current therapeutic strategies. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **23**, 67–87 (2024). DOI: 10.2174/1871527322666221227112621
21. Brickel N., Hewett K., Rayner K., McDonald S., De'Ath J., Daniluk J., Joshi K., Boll M. C., Tiamkao S., Vorobyeva O., and Cooper J. Safety of retigabine in adults with partial-onset seizures after long-term exposure: focus on unexpected ophthalmological and dermatological events. *Epilepsy Behav.*, **102**, 106580 (2020). DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106580
22. Di Cristo G., Awad P. N., Hamidi S., and Avoli M. KCC2, epileptiform synchronization, and epileptic disorders. *Prog. Neurobiol.*, **162**, 1–16 (2018). DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.11.002
23. McMoneagle E., Zhou J., Zhang S., Huang W., Josiah S. S., Ding K., Wang Y., and Zhang J. Neuronal K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 as a promising drug target for epilepsy treatment. *Acta Pharmacol. Sin.*, **45**, 1–22 (2024). DOI: 10.1038/s41401-023-01149-9
24. Traynelis S. F. and Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J. Neurophysiol.*, **59**, 259–276 (1988). DOI: 10.1152/jn.1988.59.1.259
25. Fertziger A. P. and Ranck J. B. Potassium accumulation in interstitial space during epileptiform seizures. *Exp. Neurol.*, **26**, 571–585 (1970). DOI: 10.1016/0014-4886(70)90150-0
26. Fröhlich F., Bazhenov M., Iragui-Madoz V., and Sejnowski T. J. Potassium dynamics in the epileptic cortex: new insights on an old topic. *Neuroscientist*, **14**, 422–433 (2008). DOI: 10.1177/1073858408317955
27. Zuckermann E. C. and Glaser G. H. Hippocampal epileptic activity induced by localized ventricular perfusion with high-potassium cerebrospinal fluid. *Exp. Neurol.*, **20**, 87–110 (1968). DOI: 10.1016/0014-4886(68)90126-x
28. Somjen G. G. and Müller M. Potassium-induced enhancement of persistent inward current in hippocampal neurons in isolation and in tissue slices. *Brain Res.*, **885**, 102–110 (2000). DOI: 10.1016/S0006-8993(00)02948-6
29. Wang L., Dufour S., Valiante T. A., and Carlen P. L. Extracellular potassium and seizures: excitation, inhibition and the role of Ih. *Int. J. Neural Syst.*, **26**, 1650044 (2016). DOI: 10.1142/S0129065716500441
30. Dynnik V. V., Kononov A. V., Sergeev A. I., Teplov I. Y., Tankanag A. V., and Zinchenko V. P. To break or to brake neuronal network accelerated by ammonium ions? *PLoS One*, **10**, e0134145 (2015). DOI: 10.1371/journal.pone.0134145
31. Зинченко В. П., Туровский Е. А., Туровская М. В., Бережнов А. В., Сергеев А. И. и Дынник В. В. NAD вызывает диссоциацию нейронных сетей на субпопуляции нейронов, подавляя синхронную гиперактивность сетей, индуцированную ионами аммония. *Биологические мембраны*, **33**, 150–158 (2016). DOI: 10.7868/S0233475516020134

32. Spain W. J., Schwindt P. C., and Crill W. E. Anomalous rectification in neurons from cat sensorimotor cortex *in vitro*. *J. Neurophysiol.*, **57**, 1555–1576 (1987). DOI: 10.1152/jn.1987.57.5.1555
33. David Y., Cacheaux L. P., Ivens S., Lapilover E., Heinemann U., Kaufer D., and Friedman A. Astrocytic dysfunction in epileptogenesis: consequence of altered potassium and glutamate homeostasis? *J. Neurosci.*, **29**, 10588–10599 (2009). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2323-09.2009
34. Gentiletti D., de Curtis M., Gnatkovsky V., and Suffczynski P. Focal seizures are organized by feedback between neural activity and ion concentration changes. *Elife*, **11**, e68541 (2022). DOI: 10.7554/eLife.68541
35. Scalmani P., Pattera R., Mantegazza M., Avoli M., and de Curtis M. Involvement of GABAergic interneuron subtypes in 4-aminopyridine-induced seizure-like events in mouse entorhinal cortex *in vitro*. *J. Neurosci.*, **43**, 1987–2001 (2023). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1190-22.2023
36. Dudek F. E. Loss of GABAergic interneurons in seizure-induced epileptogenesis—two decades later and in a more complex world. *Epilepsy Curr.*, **20**, 70S–72S (2020). DOI: 10.1177/1535759720960464
37. Bradford H. F. Glutamate, GABA and epilepsy. *Prog. Neurobiol.*, **47**, 477–511 (1995). DOI: 10.1016/0301-0082(95)00030-5
38. Dossi E. and Huberfeld G. GABAergic circuits drive focal seizures. *Neurobiol. Dis.*, **180**, 106102 (2023). DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106102
39. Yekhelef L., Breschi G. L., Lagostena L., Russo G., and Taverna S. Selective activation of parvalbumin- or somatostatin-expressing interneurons triggers epileptic seizurelike activity in mouse medial entorhinal cortex. *J. Neurophysiol.*, **113**, 1616–1630 (2015). DOI: 10.1152/jn.00841.2014
40. Rutecki P. A., Lebeda F. J., and Johnston D. 4-Aminopyridine produces epileptiform activity in hippocampus and enhances synaptic excitation and inhibition. *J. Neurophysiol.*, **57**, 1911–1924 (1987). DOI: 10.1152/jn.1987.57.6.1911
41. Bragin A., Azizyan A., Almajano J., and Engel J. The cause of the imbalance in the neuronal network leading to seizure activity can be predicted by the electrographic pattern of the seizure onset. *J. Neurosci.*, **29**, 3660–3671 (2009). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5309-08.2009
42. Hablitz J. J. and Johnston D. Endogenous nature of spontaneous bursting in hippocampal pyramidal neurons. *Cell. Mol. Neurobiol.*, **1**, 325–334 (1981). DOI: 10.1007/BF00716267
43. Johnston D. and Brown T. Mechanisms of neuronal burst generation. In *Electrophysiology of Epilepsy* (Academic Press, Inc., London, 1984), pp. 278–301.
44. Pan E. and Stringer J. L. Role of potassium and calcium in the generation of cellular bursts in the dentate gyrus. *J. Neurophysiol.*, **77**, 2293–2299 (1997). DOI: 10.1152/jn.1997.77.5.2293
45. Jensen M. S. and Yaari Y. Role of intrinsic burst firing, potassium accumulation, and electrical coupling in the elevated potassium model of hippocampal epilepsy. *J. Neurophysiol.*, **77**, 1224–1233 (1997). DOI: 10.1152/jn.1997.77.3.1224
46. Lee-Liu D. and Gonzalez-Billault C. Neuron-intrinsic origin of hyperexcitability during early pathogenesis of Alzheimer's disease: An editorial highlight for "Hippocampal hyperactivity in a rat model of Alzheimer's disease" on <https://doi.org/10.1111/jnc.15323>. *J. Neurochem.*, **158**, 586–588 (2021). DOI: 10.1111/jnc.15248
47. Sanabria E. R., Su H., and Yaari Y. Initiation of network bursts by Ca^{2+} -dependent intrinsic bursting in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J. Physiol.*, **532**, 205–216 (2001). DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.0205g.x
48. Hofer K. T., Kandrás Á., Tóth K., Hajnal B., Bokodi V., Tóth E. Z., Erőss L., Entz L., Bagó A. G., Fabó D., Ulbert I., and Wittner L. Bursting of excitatory cells is linked to interictal epileptic discharge generation in humans. *Sci. Rep.*, **12**, 6280 (2022). DOI: 10.1038/s41598-022-10319-4
49. Whisler J. W. and Johnston D. Epileptogenesis: a model for the involvement of slow membrane events and extracellular potassium. *J. Theor. Biol.*, **75**, 271–278 (1978). DOI: 10.1016/0022-5193(78)90334-x
50. de Curtis M., Librizzi L., and Uva L. *In vitro* isolated guinea pig brain. In *Models of Seizures and Epilepsy* 103–109 (Academic Press Inc., 2006).
51. Jirsa V. K., Stacey W. C., Quilichini P. P., Ivanov A. I., and Bernard C. On the nature of seizure dynamics. *Brain*, **137**, 2210–2230 (2014). DOI: 10.1093/brain/awu133
52. Rasmussen R., Jensen M. H., and Heltberg M. L. Chaotic dynamics mediate brain state transitions, driven by changes in extracellular ion concentrations. *Cell Syst.*, **5**, 591–603 (2017). DOI: 10.1016/j.cels.2017.11.011
53. Depannemaecker D., Ivanov A., Lillo D., Spek L., Bernard C., and Jirsa V. A unified physiological framework of transitions between seizures, sustained ictal activity and depolarization block at the single neuron level. *J. Comput. Neurosci.*, **50**, 33–49 (2022). DOI: 10.1007/s10827-022-00811-1
54. González O. C., Shiri Z., Krishnan G. P., Myers T. L., Williams S., Avoli M., and Bazhenov M. Role of KCC2-dependent potassium efflux in 4-aminopyridine-induced epileptiform synchronization. *Neurobiol. Dis.*, **109**, 137–147 (2018). DOI: 10.1016/j.nbd.2017.10.011
55. Øyehaug L. Slow ion concentration oscillations and multiple states in neuron-glia interaction—insights gained from reduced mathematical models. *Front. Netw. Physiol.*, **3**, 1189118 (2023). DOI: 10.3389/fnetp.2023.1189118

56. El Houssaini K., Bernard C., and Jirsa V. K. The epileptor model: a systematic mathematical analysis linked to the dynamics of seizures, refractory status epilepticus, and depolarization block. *eNeuro*, **7** (2), ENEURO.0485-18.2019 (2020). DOI: 10.1523/ENEURO.0485-18.2019
57. Goaillard J.-M. and Marder E. Ion channel degeneracy, variability, and covariation in neuron and circuit resilience. *Annu. Rev. Neurosci.*, **44**, 335–357 (2021). DOI: 10.1146/annurev-neuro-092920-121538
58. Edelman G. M. and Gally J. A. Degeneracy and complexity in biological systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 13763–13768 (2001). DOI: 10.1073/pnas.231499798
59. Onasch S. and Gjorgjieva J. Circuit stability to perturbations reveals hidden variability in the balance of intrinsic and synaptic conductances. *J. Neurosci.*, **40**, 3186–3202 (2020). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0985-19.2020
60. Mishra P. and Narayanan R. Ion-channel degeneracy: Multiple ion channels heterogeneously regulate intrinsic physiology of rat hippocampal granule cells. *Physiol. Rep.*, **9**, e14963 (2021). DOI: 10.14814/phy2.14963
61. Pouille F., Marin-Burgin A., Adesnik H., Atallah B. V., and Scanziani M. Input normalization by global feed-forward inhibition expands cortical dynamic range. *Nat. Neurosci.*, **12**, 1577–1585 (2009). DOI: 10.1038/nn.2441
62. Isaacson J. S. and Scanziani M. How inhibition shapes cortical activity. *Neuron*, **72**, 231–243 (2011). DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.027
63. Kee T., Sanda P., Gupta N., Stopfer M., and Bazhenov M. Feed-forward versus feedback inhibition in a basic olfactory circuit. *PLoS Comput. Biol.*, **11**, e1004531 (2015). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004531
64. Buzsáki G. and Watson B. O. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin. Neurosci.*, **14**, 345–367 (2012). DOI: 10.31887/DCNS.2012.14.4/gbuzsaki
65. Bode H. W. *Network Analysis and Feedback Amplifier Design* (D. Van Nostrand Company, New York, NY, 1945).
66. Andronov A. A. and Pontriagin L. S. Structurally stable systems. *Doklady AN SSSR*, **14**, 247–250 (1937).
67. Truxal J. *Automatic Feedback Control System Synthesis* (McGraw-Hill Comp. Inc., New York, 1955).
68. Kitano H. Computational systems biology. *Nature*, **420**, 206–210 (2002). DOI: 10.1038/nature01254
69. Whitacre J. M. Biological robustness: paradigms, mechanisms, and systems principles. *Front. Genet.*, **3**, 67 (2012). DOI: 10.3389/fgene.2012.00067
70. Stelling J., Sauer U., Szallasi Z., Doyle F. J., and Doyle J. Robustness of cellular functions. *Cell*, **118**, 675–685 (2004). DOI: 10.1016/j.cell.2004.09.008
71. Kitano H. Towards a theory of biological robustness. *Mol. Syst. Biol.*, **3**, 137 (2007). DOI: 10.1038/msb4100179
72. Stöber T. M., Batulin D., Triesch J., Narayanan R., and Jedlicka P. Degeneracy in epilepsy: multiple routes to hyperexcitable brain circuits and their repair. *Commun. Biol.*, **6**, 479 (2023). DOI: 10.1038/s42003-023-04823-0
73. Zang Y. and Marder E. Neuronal morphology enhances robustness to perturbations of channel densities. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **120**, e2219049120 (2023). DOI: 10.1073/pnas.2219049120
74. Freeman M. Feedback control of intercellular signaling in development. *Nature*, **408**, 313–319 (2000). DOI: 10.1038/35042500
75. Decroly O. and Goldbeter A. Birhythmicity, chaos, and other patterns of temporal self-organization in a multiply regulated biochemical system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 6917–6921 (1982). DOI: 10.1073/pnas.79.22.6917
76. Cinquin O. and Demongeot J. Roles of positive and negative feedback in biological systems. *C. R. Biol.*, **325**, 1085–1095 (2002). DOI: 10.1016/s1631-0691(02)01533-0
77. Mitrophanov A. Y. and Groisman E. A. Positive feedback in cellular control systems. *Bioessays*, **30**, 542–555 (2008). DOI: 10.1002/bies.20769
78. Nguyen L. K., Muñoz-García J., Maccario H., Ciechanover A., Kolch W., and Kholodenko B. N. Switches, excitable responses and oscillations in the Ring1B/Bmi1 ubiquitination system. *PLoS Comput. Biol.*, **7**, e1002317 (2011). DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002317
79. Turovsky E. A., Turovskaya M. V., and Dynnik V. V. Deregulation of Ca^{2+} -signaling systems in white adipocytes, manifested as the loss of rhythmic activity, underlies the development of multiple hormonal resistance at obesity and type 2 diabetes. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 5109 (2021). DOI: 10.3390/ijms22105109
80. Yamashita T., Horio Y., Yamada M., Takahashi N., Kondo C., and Kurachi Y. Competition between Mg^{2+} and spermine for a cloned IRK2 channel expressed in a human cell line. *J. Physiol.*, **493** (Pt 1), 143–156 (1996). DOI: 10.1113/jphysiol.1996.sp021370
81. Ishihara K. and Ehara T. A repolarization-induced transient increase in the outward current of the inward rectifier K^+ channel in guinea-pig cardiac myocytes. *J. Physiol.*, **510** (Pt 3), 755–771 (1998). DOI: 10.1111/j.1469-7793.1998.755bj.x
82. Dhamoon A. S., Pandit S. V., Sarmast F., Parisian K. R., Guha P., Li Y., Bagwe S., Taffet S. M., and Anumonwo J. M. B. Unique Kir2.x properties determine regional and species differences in the cardiac inward rectifier K^+ current. *Circ. Res.*, **94**, 1332–1339 (2004). DOI: 10.1161/01.RES.0000128408.66946.67
83. McCormick D. A. and Pape H. C. Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *J. Physiol.*, **431**, 291–318 (1990). DOI: 10.1113/jphysiol.1990.sp018331
84. Azene E. M., Xue T., and Li R. A. Molecular basis of the effect of potassium on heterologously expressed

- pacemaker (HCN) channels. *J. Physiol.*, **547**, 349–356 (2003). DOI: 10.1113/jphysiol.2003.039768
85. Nuss H. B., Marbán E., and Johns D. C. Overexpression of a human potassium channel suppresses cardiac hyperexcitability in rabbit ventricular myocytes. *J. Clin. Invest.*, **103**, 889–896 (1999). DOI: 10.1172/JCI5073
86. Wengert E. R. and Patel M. K. The role of the persistent sodium current in epilepsy. *Epilepsy Curr.*, **21**, 40–47 (2021). DOI: 10.1177/1535759720973978
87. Thompson C. H., Hawkins N. A., Kearney J. A., and George A. L. CaMKII modulates sodium current in neurons from epileptic Scn2a mutant mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 1696–1701 (2017). DOI: 10.1073/pnas.1615774114
88. Akram R., Anwar H., Javed M. S., Rasul A., Imran A., Malik S. A., Raza C., Khan I. U., Sajid F., Iman T., Sun T., Han H. S., and Hussain G. Axonal regeneration: underlying molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Biomedicine*, **10**, 3186 (2022). DOI: 10.3390/biomedicine10123186

Evolution of Ideas about the Mechanisms of Neuronal Network Hyperactivation and Burst Firing in Epilepsy. Contribution of Potassium-Induced Activation of Potassium-Conducting Channels to Network Hyperactivation

A.S. Galashin*, M.V. Konakov*, and V.V. Dynnuk*

**Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

This review discusses the current understanding of the molecular mechanisms of pathological hyperexcitation and synchronization of neuronal networks in epileptogenesis, including potassium, GABA, membrane (cellular), and synaptic (network) models. The focus of these models is the disturbance of the balance between excitation and inhibition involving multiple positive and negative feedback loops (PFL/NFL) in neuronal networks. This paper considers current ideas about (1) the robustness of dynamical systems with many NFLs, and (2) degeneracy, i.e., the ability of heterogeneous elements (channels, currents) to replace each other, as the basis for the stable functioning of hyperexcited networks in channelopathies and ion channel hyperexpression. In this work, a potential mechanism of spontaneous seizure onset and potassium accumulation in the intercellular space is proposed; it is based on potassium- and calcium-induced activation of a group of cation channels (HCN, $K_{IR2.x}$, hERG, $Na_v1.x$, and BK_{Ca}) and ensures the robustness and high sensitivity of epileptiform activity to external and internal factors due to degeneracy and PFLs formation.

Keywords: *epilepsy, robustness and degeneracy in neuronal networks, hyperactivation and burst firing, K^+ - and Ca^{2+} -activated potassium-conducting channels*