
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

ГЕНЕРАЦИЯ ТЕТА-РИТМА
В СЕПТО-ГИППОКАМПАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ И ЭПИЛЕПСИЯ

© 2019 г. И. Е. Мысин¹, *, И. Ю. Попова¹

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

*E-mail: mysin@mail.ru

Поступила в редакцию 23.01.2019 г.

После доработки 21.02.2019 г.

Принята к публикации 21.02.2019 г.

Височная эпилепсия является одной из наиболее распространенных форм эпилепсии, характеризующейся склерозом гиппокампа и дефицитом памяти. Поскольку многочисленными исследованиями было показано, что гиппокампальный тета-ритм лежит в основе когнитивной деятельности мозга, большой интерес вызывает вопрос о том, как влияет развитие патологии на формирование тета-ритма. Пейсмейкером гиппокампального тета-ритма является медиальная септальная область, которую часто вместе с гиппокампом рассматривают как единую септогиппокампальную систему. В обзоре систематизированы данные о функционировании септогиппокампальной системы на клеточном и системном уровнях в здоровом мозге и при развитии височной эпилепсии. Приводятся данные о вкладе разных клеточных популяций медиальной септальной области в формирование тета-ритма и об их роли в эпилептогенезе. Рассматриваются изменения межструктурных отношений в септо-гиппокампальной системе в эпилептическом мозге. Приведенные данные позволяют утверждать, что на физиологическом уровне одним из важнейших механизмов генерации судорог и развития хронической височной эпилепсии является нарушение септо-гиппокампальных отношений. Приводятся данные о том, что гиппокампальная сеть может генерировать физиологический тета-ритм и эпилептоподобные тета-осцилляции, в зависимости от условий и физиологического состояния системы. Обсуждается протекторная роль физиологического тета-ритма при эпилепсии. Понимание механизмов функционирования септо-гиппокампальной системы при развитии височной эпилепсии необходимо для развития новых подходов к лечению этой фармакорезистентной формы эпилепсии.

Ключевые слова: гиппокамп, септум, тета-осцилляции, синхронизация, нейронная активность, судороги

DOI: 10.1134/S086981391904006X

В здоровом мозге одна из основных функций септо-гиппокампальной системы заключается в организации тета-осцилляций, являющихся электрофизиологическим коррелятом процессов внимания и памяти [1, 2]. Тета-осцилляции (4–8 Гц) регистрируются во многих структурах мозга, имея максимальную амплитуду в поле СА1 гиппокампа (рис. 1) [3]. В экспериментах на животных было показано, что при отсутствии связи гиппокампа с подкорковыми образованиями полевые тета-осцилляции в нем не наблюдаются [3–5]. Еще в 60-х годах было сделано предположение о том, что ключевую роль в генерации тета-ритма играет медиальная септальная область (МСО), структура, стоящая на входе в гиппокамп со стороны ствола мозга, нейроны которой разряжаются ритмическими залпами на тета-частоте [6, 7].

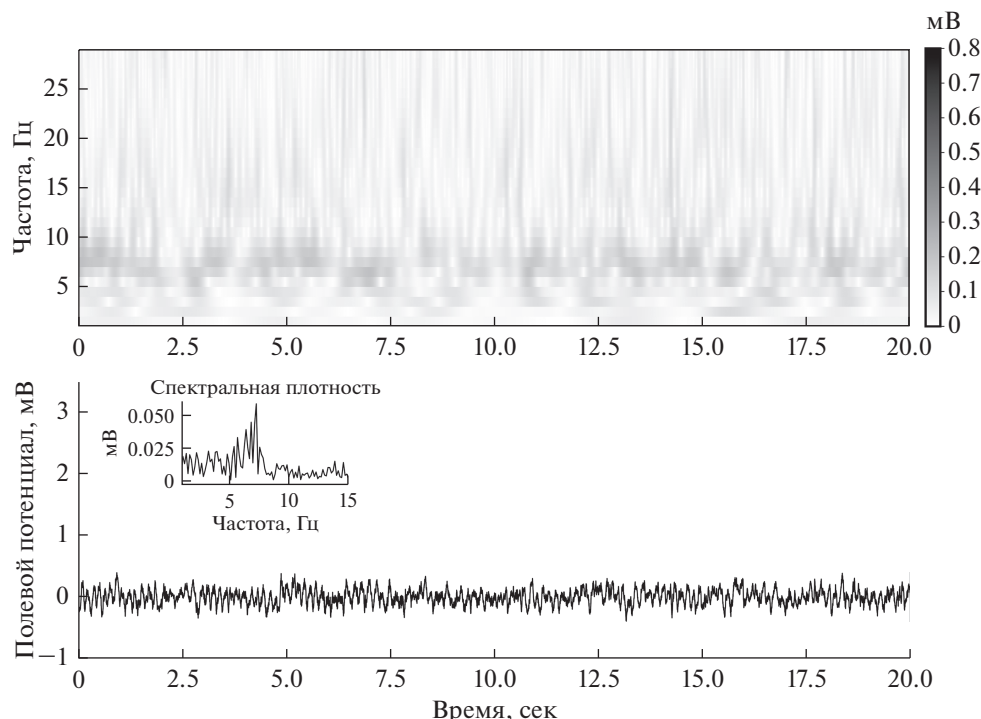


Рис. 1. Тета-ритм в гиппокампе здоровых крыс. На нижнем графике представлена натуральная запись полевого потенциала. На вставке – Фурье спектр отрезка сигнала от 0 до 7 с. На верхнем графике представлен вейвлет спектр сигнала. Градацией цвета показана амплитуда на соответствующей частоте.

Впоследствии это предположение было подтверждено исследованиями многих авторов и является доминирующим в современной литературе [3–5].

Пейсмейкерная функция МСО регулируется множеством входов от стволовых структур, которые в зависимости от физиологической ситуации усиливают или тормозят нейронную активность в МСО, повышая или снижая выраженность тета-ритма в гиппокампе [8]. Так, было показано, что электрическая или фармакологическая стимуляция ретикулярной формации приводит к увеличению частоты залпов септальных нейронов и увеличению частоты и мощности тета-ритма в гиппокампе [9–15]. Серотонинергические проекции из медианного ядра шва, напротив, подавляют нейронную активность в МСО и генерацию гиппокампального тета-ритма. Эти данные подтверждаются целым рядом исследований. Еще в 70-х годах было показано, что стимуляция ядра шва вызывает снижение мощности тета-ритма в гиппокампе и увеличение дельта-активности [11, 16–18]. Хирургическое удаление медианного ядра шва вызывает непрерывный гиппокампальный тета-ритм, не зависящий от внешних стимулов и поведения [18, 19].

В настоящее время многие авторы рассматривают тета-ритм как главный ритм гиппокампа, а МСО как своеобразный “переключатель” режимов работы гиппокампа [3–5, 8].

Во время эпилептогенеза мозг претерпевает мощные морфологические и функциональные изменения. В случае височной эпилепсии (ВЭ) локусом этих изменений является гиппокамп [20–23]. Судорожная активность, возникающая при эпилепсии как у людей, так и у экспериментальных животных, – это гиперсинхрони-

зация нейронной активности, которая возникает спонтанно и не контролируется мозгом в отличие от физиологических ритмов [24]. Предполагается, что одним из факторов, определяющих гиперсинхронизацию при ВЭ, является возрастание численности спонтанно разряжающихся залповых нейронов в МСО в процессе эпилептогенеза [25, 26]. Экспериментальные данные четко указывают на то, что септо-гиппокампальные связи вовлечены в возникновение судорог и их распространение [25, 27–29]. Исследования тета-ритма на животных с экспериментальными моделями эпилепсии показали снижение амплитуды тета-ритма и значимое увеличение его средней частоты [30–32]. Изменение мощности тета-ритма может объясняться повреждением генератора – гиппокампа, в то время как увеличение частоты вероятнее всего происходит из-за изменений в пейсмейкере – МСО.

О роли тета ритма при эпилепсии в литературе имеются противоречивые данные. С одной стороны, экспериментальные данные свидетельствуют о протекторной роли тета-ритма при развитии судорог [28, 33, 34]. Так, микроинъекции агониста мускариновых рецепторов карбохола в МСО приводили к генерации тета-ритма и блокаде как пентилентетразол-вызванных судорог, так и к снижению интенсивности эпилептогенных процессов при электрическом киндлинге [35]. Также снижалась частота эпилептических спайков в полевой активности гиппокампа в обеих эпилептических моделях. Подавление судорожной активности наблюдалось при сенсорной стимуляции, вызывающей тета-ритм в гиппокампе, и при электрической стимуляции МСО в тета диапазоне [27, 34]. Напротив, электролитическое повреждение МСО приводит к исчезновению гиппокампальной тета-активности и снижению порога развития судорог [3].

С другой стороны, осцилляции на тета-частоте регистрируются непосредственно перед началом спонтанных судорог [36–38] и могут являться предшественником судорог (рис. 2). Однако до настоящего времени нет единого мнения о том, являются ли эти осцилляции истинным физиологическим тета-ритмом. Как правило, исследователи, характеризуя эту активность, используют термины “тета-подобные осцилляции” или “осцилляции на тета-частоте”. В настоящем обзоре приводятся данные, свидетельствующие о том, что предшествующие судорогам тета-подобные осцилляции являются скорее эпилептическими гиперсинхронными разрядами нежели процессом, близким к физиологическому тета-ритму.

СЕПТО-ГИППОКАМПАЛЬНАЯ СИСТЕМА И ТЕТА-РИТМ

Медиальная септальная область содержит три основных типа нейронов: ГАМКергические, холинергические и глутаматергические нейроны [39, 40]. Экспериментальные данные указывают на то, что на септальном уровне ГАМКергические клетки фазически тормозят другие типы клеток посредством ГАМК_A рецепторов, и, таким образом, вовлекают всю популяцию септальных нейронов в синхронную активность [41]. ГАМКергические нейроны представлены двумя популяциями клеток. Одна популяция ГАМКергических нейронов экспрессирует кальретицин и иннервирует другие клетки только внутри МСО [42, 43]. Вторая группа нейронов дает проекции в гиппокамп и экспрессирует парвальбумин [44]. На сегодняшний день в литературе сложилось мнение, что именно проекции от парвальбумин-содержащих ГАМКергических нейронов принимают участие в синхронизации гиппокампальной сети на тета-частоте [45, 46]. В гистологических исследованиях хорошо показано, что ГАМКергические септальные проекции селективно приходят на интернейроны гиппокампа [47]. Холинергические и глутаматергические нейроны также имеют проекции в гиппокамп, однако роль прямых проекций этих нейронов в генерации тета-ритма остается спорной, хотя их внутрисептальные связи очень важны [48–50].

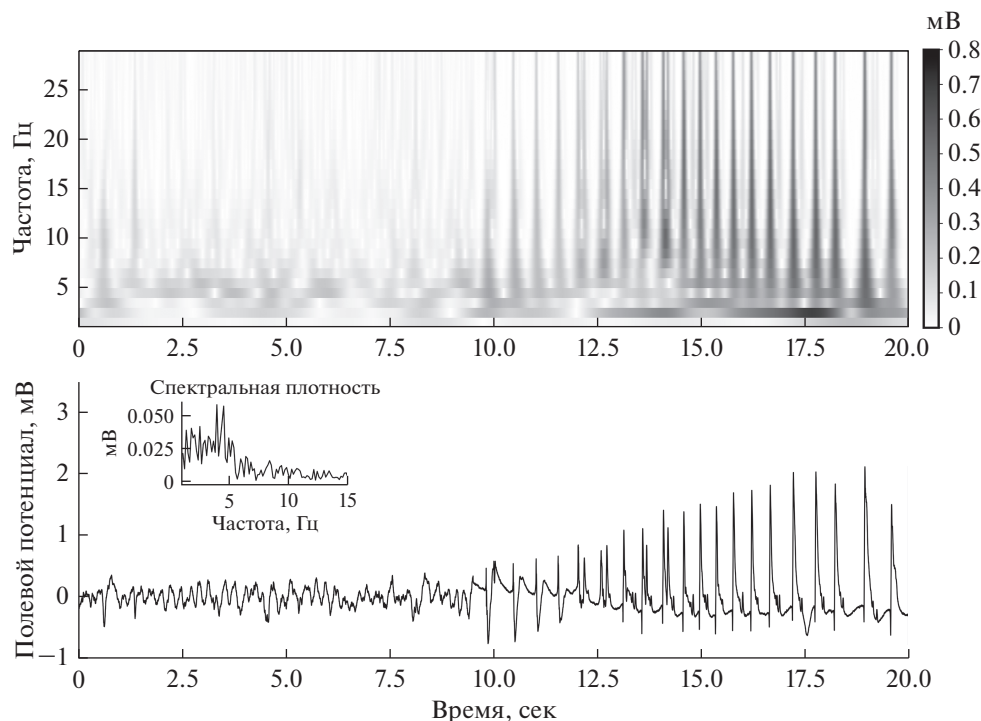


Рис. 2. Осцилляции в гиппокампе на тета-частоте перед появлением судорожных разрядов. На нижнем графике представлена натуральная запись полевого потенциала, на вставке – Фурье спектр отрезка сигнала от 0 до 7 с. На верхнем графике – вейвлет спектр сигнала. Градацией цвета показана амплитуда на соответствующей частоте.

Гиппокамп, в свою очередь, дает проекции в МСО. Гиппокампально-септальную связь осуществляют специфические соматостатин-содержащие интернейроны СА1 и СА3, которые проецируются в значительной степени на парвальбумин-содержащие ГАМКергические нейроны МСО [51, 52]. Таким образом, существует обратная связь от гиппокампа в МСО, за счет которой гиппокамп может напрямую влиять на нейронную активность в МСО. Гиппокампально-септальные нейроны получают возбуждающий вход от пирамидных нейронов и гранулярных клеток, они хорошо вовлекаются в ритмические процессы, происходящие в гиппокампе [53–55].

Основываясь на этих данных, некоторые авторы теоретических работ [56–58] выдвигали идеи, что МСО является не пейсмекером тета-ритма, а звеном в септо-гиппокампальной сети, при этом тета-ритм генерируется при взаимодействии МСО и гиппокампа за счет реципрокных связей септо-гиппокампальных и гиппокампально-септальных нейронов, которые хорошо показаны гистологически [53]. Однако прямых экспериментальных подтверждений эта идея не получила. В работе на переживающих срезах, содержащих МСО и гиппокамп, было показано, что индукция тета-ритма путем активации холинергических рецепторов в гиппокампе карбохином приводит к усилению ритмики ГАМКергических нейронов МСО [59]. Однако в ряде работ обсуждалась нефизиологичность такого воздействия и доказывалось отличие карбохиновых осцилляций от физиологического тета-ритма [28]. В другой работе, выполненной *in vivo*, авторы обнаружили увеличение причинности по Грейнджеру между полевым сигналом, регистрируемым из гиппокампа, и

активностью отдельных нейронов в МСО при генерации тета-ритма [60]. Однако данная работа показывает только наличие корреляционных отношений, что также не является прямым доказательством физиологической значимости гиппокампажно-септальных проекций в генерации тета-ритма.

Исследование гиппокампажно-септальных проекций важно не только в контексте генерации тета-ритма. Существуют данные, что высокочастотная и низкочастотная активация гиппокампажно-септальных нейронов имеет различные эффекты. В работе [61] авторы стимулировали аксоны окончаний гиппокампажно-септальных нейронов на срезе МСО с помощью методов оптогенетики. При частоте стимуляции в тета-диапазоне наблюдали ответы только типичные для ГАМК_A рецепторов. Однако при стимуляции в диапазоне риппл осцилляций авторы наблюдали длительное торможение нейронов, чувствительное к блокаторам калиевых каналов (GIRK) и D2 рецепторов дофамина. Описанный эффект проявлялся не только для ГАМКергических нейронов, но для холинергических нейронов МСО. Это хорошо согласуется с экспериментами *in vivo*, показавшими, что возникновение высокочастотных риппл осцилляций в гиппокампе подавляет нейронную активность в МСО [62]. Риппл осцилляции генерируются в моменты времени, когда тета-ритм не выражен [63]. Взятые вместе эти результаты указывают на то, что гиппокампажно-септальные проекции могут участвовать в формировании риппл осцилляций, временно подавляя нейронную активность септум и генерацию тета-ритма. Это может быть важным механизмом обучения и памяти на сетевом уровне поскольку показано, что во время риппл осцилляций в гиппокампе осуществляются важные когнитивные функции, такие как консолидация памяти [64].

ИЗМЕНЕНИЕ СЕПТО-ГИППОКАМПАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИИ

В ходе эпилептогенеза в гиппокампе и МСО массово гибнут нейроны, вследствие чего происходит перестройка взаимодействия между этими структурами мозга (рис. 3). Гибель нейронов и спрутинг в зубчатой фасции и в гиппокампе, хорошо описанные в литературе, усиливают возбудимость гиппокампа [65, 66]. Однако не менее драматичные события происходят и в нейронной сети МСО эпилептического мозга. Наиболее уязвимыми к эпилептогенезу оказываются ГАМКергические нейроны. В МСО гибнет до 97% ГАМКергических нейронов [33, 67] при пилокарпиновой модели эпилепсии, это приводит к ослаблению тормозных процессов в МСО, значительному усилению спонтанной активности септальных нейронов и усилению осцилляторной активности септальной сети за счет компенсаторного увеличения экспрессии ГАМКергических рецепторов на нейронах МСО [68]. Можно предполагать, что гибель ГАМКергических нейронов критически нарушает пейсмейкерную функцию МСО.

Выше уже отмечалось, что ГАМКергические проекции от МСО к гиппокампу играют критическую роль в передаче ритмического сигнала для генерации физиологического тета-ритма [45, 46]. Парвальбумин-содержащие корзинчатые нейроны гиппокампа получают септальный ГАМКергический сигнал [69]. На каиновой модели хронической эпилепсии показано, что происходит нарушение привязки парвальбумин-содержащих корзинчатых нейронов к фазе тета-ритма [70]. Поскольку корзинчатые нейроны играют критическую роль в генерации гамма-ритма, то у эпилептизированных животных также наблюдается нарушение привязки медленного гамма-ритма к фазе тета-ритма [70]. Таким образом, данные хорошо согласуются между собой и демонстрируют эпилептические нарушения в генерации тета-ритма.

Исследования непроекционных ГАМКергических нейронов чрезвычайно мало численны. Хорошо показано, что все нейроны МСО принимают тормозные входы.

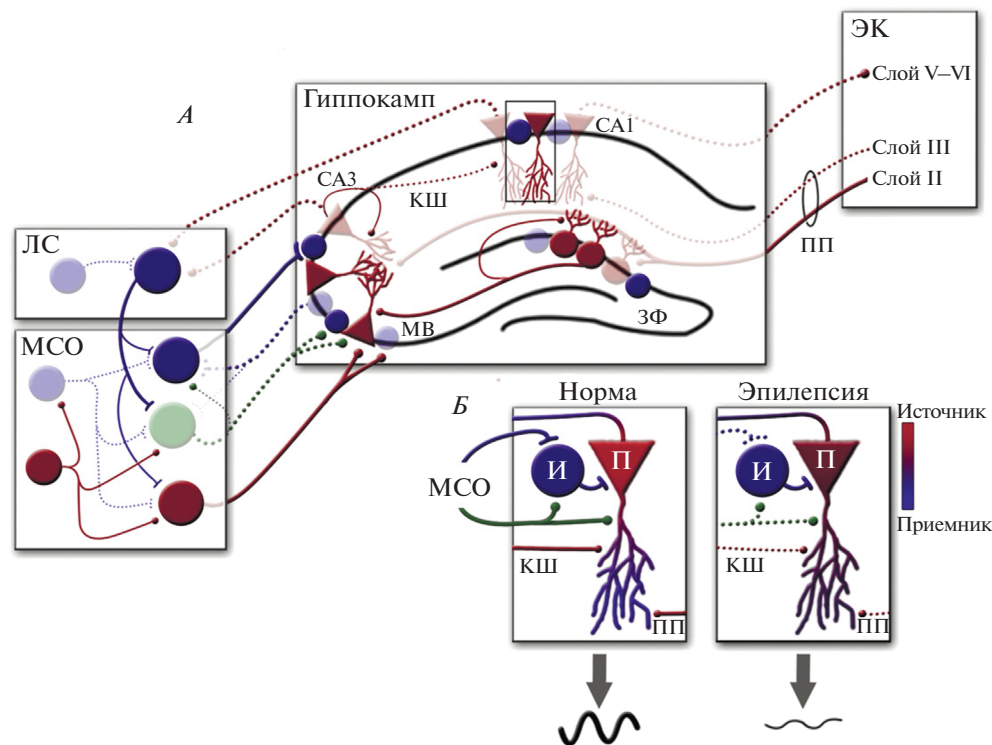


Рис. 3. *А* – Изменения септо-гиппокампальной сети в эпилептическом мозге. Пирамидные нейроны представлены в виде треугольников; остальные нейроны обозначены кружками: ГАМКергические – голубые, холинергические – зеленые и глутаматергические – красные. Популяции нейронов, дегенерирующие при эпилепсии, обозначены полупрозрачными изображениями, ослабленные связи показаны пунктирными линиями. ЭК, энторинальная кора; ЗФ, зубчатая фасция; МВ, мшистые волокна; КШ, коллатерали Шаффера; ПП, перфорантный путь; МСО, медиальная септальная область; ЛС, латеральный септум. *Б* – Возможные причины тета-нарушений при эпилепсии. Слева: упрощенная схема генерации внеклеточных тета-токов в гиппокампе в норме, МСО считается пейсмейкером тета; проекции септальных холинергических клеток (показаны зелеными линиями) обеспечивают медленную деполяризацию пирамидных клеток (П) и basketных интернейронов (И); ГАМКергические проекции МСО (показаны голубыми линиями) обеспечивают ритмическую гиперполяризацию сомы пирамидных нейронов (ингибирующий тета-диполь, источник); глутаматергические проекции из энторинальной коры (ПП) обеспечивают ритмическую деполяризацию дистальных дендритов пирамидных клеток (возбуждающий тета-диполь, приёмник); проекции коллатералей Шаффера (КШ) могут обеспечить дополнительный приёмник. Предполагается, что ритмическая соматическая гиперполяризация в сочетании с ритмической дендритной деполяризацией определяет генерацию тета-волн. Справа: нарушение входов в гиппокамп со стороны МСО и энторинальной коры, приводит к изменению тета-диполя и может объяснять уменьшение тета-мощности в моделях ВЭ. Адаптировано из [28].

Аппликация ГАМК на срезы МСО приводит торможению всех спонтанно активных нейронов [68]. Введение в МСО мусцимола, агониста ГАМК_A-рецепторов, подавляет тета-ритм в гиппокампе на животных в свободном поведении [71]. С другой стороны, для проекционных ГАМКергических нейронов показаны связи только друг на друга [72]. Исходя из этих данных можно предположить, что непроекционные ГАМКергические нейроны иннервируют остальные нейроны МСО. На основе данных рассуждений в теоретической литературе предложена вычислительная модель нейронной сети МСО. В этой модели предполагается, что непроекционные

ГАМКергические нейроны играют важную роль в пейсмейкерной функции за счет взаимодействия с глутаматергическими нейронами МСО [73, 74]. Согласно этим рассуждениям, гибель непроекционных ГАМКергических нейронов нарушает сам процесс возникновения ритмического сигнала, предназначенного гиппокампу. Эта гипотеза имеет косвенные подтверждения. В литературе представлено несколько исследований, демонстрирующих увеличение спонтанной активности септальных нейронов *in vitro* и *in vivo* у животных с хронической эпилепсией [68, 75, 76]. В этих работах продемонстрировано снижение плотности нейронов с одновременным удвоением средней частоты разрядов септальных нейронов [75]. Это хорошо согласуется с данными о гибели ГАМКергических клеток, при этом увеличение частоты может быть объяснено растормаживанием септальных нейронов. Было также показано усиление ритмической активности в МСО, что, вероятно, приводит к нарушению формирования синхронного режима в септо-гиппокампальной системе.

Нарушение ГАМКергической сети МСО не единственное последствие эпилептогенеза. Многие авторы отмечают изменение холинергической передачи. Имеются данные о незначительной гибели холинергических нейронов в МСО в модели пентилентетразолового kindlinga [77], хотя эти данные не подтверждаются на других моделях эпилепсии [33, 67]. В работе [78] сразу на двух моделях эпилептического статуса, вызванного каиновой кислотой или пилокарпином, было продемонстрировано значительное увеличение плотности септальных холинергических терминалей на гранулярных клетках зубчатой фасции, но при этом происходило ее уменьшение на нейронах хилуса. Авторы полагают, что пластичность холинергических проекций вносит вклад в спруирование мшистых волокон. Следует отметить, что увеличение высокочастотных событий именно в зубчатой фасции является одним из ранних признаков эпилептогенеза [79]. Однако в другой работе авторы обнаружили, что подавление активности септальных холинергических нейронов приводит к более быстрому возникновению судорог при kindlinge [80]. Мы полагаем, что противоречия этих работ могут лежать в плоскости роли внутрисептальных и септо-гиппокампальных связей холинергических нейронов. В экспериментах с оптогенетической стимуляцией холинергических нейронов внутри МСО и только холинергических окончаний в гиппокампе наблюдаются различные эффекты. В случае стимуляции холинергических коллатералей внутри МСО происходит индукция тета-ритма. При стимуляции холинергических окончаний в гиппокампе не возникало тета-ритма, авторы отмечают увеличение активности корзинчатых парвальбумин-содержащих интернейронов и снижение активности пирамидных клеток [49]. В целом можно заключить, что роль холинергических септальных нейронов в эпилептогенезе требует более детального изучения.

Роль глутаматергических нейронов в МСО в эпилепсии не исследована. Можно лишь отметить две работы в этом направлении. Было показано, что хроническое введение глутамата (около месяца) или однократное введение AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) в МСО приводило к появлению эпилептической активности в гиппокампе [81, 82]. Эти данные указывают на возможную роль гиперактивации глутаматергических септальных нейронов в эпилептогенезе. Работы с применением оптогенетической стимуляции глутаматергических нейронов указывают, что они могут вовлекать в ритмический режим все остальные септальные популяции, в том числе проекционные ГАМКергические нейроны [50]. В свою очередь, глутаматергические нейроны принимают возбуждающие входы от ствола мозга и энторинальной коры [8, 83]. Таким образом, при гиперактивации этих путей возможен сценарий хронического повышенного выброса глутамата в МСО. Мы полагаем, что такой сценарий маловероятен в физиологических условиях поскольку, как мы отмечали выше, в МСО здорового мозга очень сильны тормозные влияния. В частности, в приведенной работе потребовался гораздо больший период для раскочки нежели период, через который возникают су-

дороги при электрической стимуляции перфорирующего пути, вызывающей выброс глутамата в гиппокампе [84]. Тем не менее, полностью исключать из рассмотрения этот механизм не стоит, поскольку гибель септальных ГАМКергических нейронов может идти по механизмам эксайтотоксичности, вызванной глутаматом [82].

Взятые вместе эти данные указывают на то, что в силу структурных перестроек в МСО и гиппокампе при хроническом эпилептогенезе происходит изменение отношений этих структур. Показано, что корреляция между сигналами локального полевого потенциала, регистрируемых из МСО и гиппокампа, резко падает у животных с хронической эпилепсией [28, 29].

Роль нарушения септо-гиппокампальных отношений в развитии эпилепсии у людей находит свое подтверждение в данных по патологии развития. МСО — непарная структура, которая в эмбриогенезе сростается из двух предшественников. В случае неправильного развития части МСО могут срастаться не полностью или вовсе оставаться отдельными структурами. Показано, что в случае такой патологии развивается височная эпилепсия у детей уже в раннем возрасте [85].

ТЕТА-РИТМ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Еще в конце 80-х годов было показано, что на переживающих срезах гиппокампа при действии агониста мускариновых рецепторов карбахолина генерируются осцилляции на тета-частоте [86]. Впоследствии эти результаты многократно повторялись, в том числе с другими сильными возбуждающими агентами, например, агонистами метаботропных глутаматергических рецепторов [87–89]. Возникающие тета-осцилляции по некоторым параметрам похожи на тета-ритм, регистрируемый у животных в свободном поведении. В частности, нейронные популяции также проявляют привязанность к фазе тета-волны, наблюдается связанность тета-и гамма-ритмов. Авторы процитированных работ даже предполагали, что тета-ритм может генерироваться только гиппокампальной сетью без внешних входов, в том числе от медиальной септальной области.

Однако данная точка зрения подверглась множественной критике. Тета-осцилляции под действием карбахолина формируются за счет синхронизации в поле СА3, которая передается в поле СА1. При физическом разделении полей СА3 и СА1 в последнем полевые тета-осцилляции пропадают, хотя залповый характер активности пирамидных нейронов поля СА1 сохраняется [90]. Эти данные указывают на то, что значительная часть пирамидных нейронов вовлечена в генерацию ритмической активности. Однако активность пирамидных нейронов СА3 и СА1 в ходе физиологического тета-ритма резко отличается. Физиологический тета-ритм, наблюдаемый *in vivo*, также характеризуется тем, что в него вовлечены почти все пирамидные нейроны, однако колебания их мембранного потенциала остаются подпороговыми, не более 3% пирамидных нейронов СА3 и СА1 дают потенциалы действия в ходе одного тета-цикла [91–93]. Также отличается и паттерн активности пирамидных нейронов. В случае физиологического тета-ритма пирамидные нейроны разряжаются одиночными импульсами [93], в то время как при действии карбахолина пирамидные клетки дают залпы потенциалов действия [90]. Также форма волны полевого потенциала, регистрируемого под действием карбахола, резко отличается не только от тета-ритма, регистрируемого *in vivo*, но и от тета-ритма, регистрируемого в септо-гиппокампальном препарате *in vitro* при стимуляции МСО [94]. Таким образом, существуют принципиальные различия между физиологическим и карбахолиновым тета-ритмом.

Перечисленные различия в тета-осцилляциях, регистрируемых при действии карбахолина на срезах мозга и на животных в свободном поведении, наводят на мысль о различиях в механизмах их генерации. Физиологический тета-ритм формируется за счет наведения ритмической активности на области гиппокампа из

МСО. Хотя следует отметить, что МСО посылает свой ритмический сигнал во все области гиппокампа и энторинальную кору, поэтому МСО следует рассматривать как глобальный пейсмейкер. Области гиппокампальной формации могут поддерживать ритмический тета-режим друг друга за счет тесной связи между собой. В частности, в поле СА1 в генерацию тета-ритма может вносить вклад сигнал, приходящий по перфорирующему пути и коллатералям Шаффера [3, 95].

При генерации тета-осцилляций на срезах под действием карбахолина, вероятнее всего, синхронизация осуществляется за счет локальных возбуждающих и тормозных связей в поле СА3. В теоретической литературе хорошо показано, что система из возбуждающих и тормозных нейронов очень склонна к синхронизации, в том числе на тета-частоте при определенном наборе параметров связей [96–98]. Можно предполагать, что карбахолиновый тета-ритм является примером такой синхронизации. Хорошо показано, что блокаторы ГАМКергической передачи или АМРА-рецепторов блокируют карбахолиновый тета-ритм, при этом даже в присутствии блокаторов АМРА-рецепторов остаются ритмические разряды пирамидных клеток на тета-частоте [90]. Эти данные указывают на то, что при блокаде синаптической передачи разряды нейронов не синхронизируются, что можно наблюдать как отсутствие полевых колебаний. Эта идея подтверждается многочисленными теоретическими исследованиями, в которых были предложены вычислительные модели, основанные на механизме локальных взаимодействий [99–101]. В этих работах показано, что такие модели хорошо воспроизводят параметры полевой и внутриклеточной активности, наблюдаемой при действии карбахолина.

По-видимому, тета-осцилляции, индуцированные карбахолином, являются скорее эпилептическими гиперсинхронными разрядами нежели процессом близким к физиологическому тета-ритму. Таким образом, можно предположить, что гиппокампальная сеть может генерировать физиологический тета-ритм и эпилептоподобные тета-осцилляции, в зависимости от условий и физиологического состояния системы.

ТЕТА-РИТМ И ЭПИЛЕПСИЯ

Многие экспериментальные данные указывают на то, что физиологический тета-ритм обладает противосудорожной активностью. В экспериментах *in vivo* с введением в МСО карбахолина было продемонстрировано подавление судорог, индуцированных пентилентетразолом [34]. В других работах было показано, что электрическая стимуляция МСО на тета-частоте имеет выраженное противосудорожное действие [28, 33, 102]. Есть данные, что у эпилептизированных мышшей электрическая стимуляция МСО вызывает улучшение пространственной памяти при прохождении лабиринта Барнса [103]. Сенсорная стимуляция, такая как щипок хвоста, классически используемая для вызова тета-ритма, подавляет проявление судорожной активности [27, 32]. При этом удаление МСО существенно снижает порог генерации судорожной активности [34]. На основании этих данных было предложено использовать стимуляцию МСО для лечения эпилепсии в клинике [102].

Протекторная роль тета-ритма подтверждается также исследованиями на людях, в которых показано, что судороги чрезвычайно редко возникают в фазу быстрого сна, когда сильно выражен тета-ритм [104]. Высокочастотные осцилляции в фазу медленного сна, наоборот, могут индуцировать судороги у людей [105]. С другой стороны хорошо показано, что при эпилепсии встречаемость высокочастотных осцилляций в гиппокампе резко возрастает [106]. В контексте обсуждаемой выше возможной противосудорожной роли тета-ритма [32, 102, 103] можно высказать гипотезу, что в эпилептогенезе просходит избыточное подавление септальной активности гиппокампально-септальными проекциями. В свою очередь, избыточное подавление активности нейронов МСО приводит к подавлению тета-ритма и со-

зданию условий для генерации высокочастотной активности в гиппокампе. Таким образом, гиппокампально-септальные проекции могут быть одним из компонентов порочного круга эпилептогенеза на физиологическом уровне.

В литературе, есть и противоположные данные. В работе [107] было показано, что при хронической эпилепсии, вызванной введением тетанотоксина в вентральный гиппокамп, судороги значительно чаще возникали в состоянии генерации тета-ритма – в фазу быстрого сна и у бодрствующих животных при генерации тета-ритма в активном исследовательском поведении. Можно высказать гипотезу, что причина противоречий с работами, приведенными выше, заключается в введении токсина в вентральный гиппокамп. На сегодняшний день существует большое количество работ, показывающих неоднородность гиппокампа по септо-темпоральной оси [108]. Экспериментальные данные показывают, что вентральный и дорсальный гиппокамп выполняют разные функции с точки зрения обработки информации, тета-ритм в этих областях модулируется по-разному в зависимости от когнитивной ситуации. При этом роль тета-ритма в вентральном гиппокампе, вероятно, ниже, чем в дорсальном [109], что может обеспечивать различия в эффектах тета-ритма на судорожную активность в зависимости от нахождения очага возбуждения в вентральном или дорсальном гиппокампе.

Другим интересным фактом является появление осцилляций на тета-частоте непосредственно перед началом спонтанных судорог. Так, экзальтация ритмической активности в тета-диапазоне (7–15 Гц) описана перед началом судорог, вызванных фармакологической стимуляцией – системным введением каината [38] и внутрисептальной инъекцией пикротоксина [36]. Начало клинических судорог у пациентов часто связано с внезапным изменением частоты ЭЭГ и развитием синусоидальных волн в дельта- и тета-диапазонах [37]. Существующие данные позволяют утверждать, что физиологический тета-ритм и тета-осцилляции при судорожной активности имеют различную природу. Судорожная активность в гиппокампе характеризуется высокой коррелированностью генерации потенциалов действия нейронами [24]. Для физиологического тета-ритма было показано противоположное явление: уменьшение попарной корреляции потенциалов действия между пирамидными клетками, между интернейронами и между нейронами этих групп [110]. При этом данный эффект наблюдался во всех областях гиппокампальной формации. Таким образом, физиологический тета-ритм обладает своеобразным десинхронизирующим действием на гиппокампальную сеть, что, по-видимому, обеспечивает его протекторную роль при эпилепсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существует огромное количество работ о причинах судорожной активности. В современной литературе рассматриваются генетические, эпигенетические, биохимические и другие причины, при этом МСО незаслуженно обходится вниманием исследователей эпилепсии. Можно утверждать, что на физиологическом уровне одним из важнейших механизмов генерации судорог и развития хронической височной эпилепсии является нарушение септо-гиппокампальных отношений. Исследования в этом направлении могут стать основой новых методов лечения эпилепсии, основанных на индукции тета-ритма.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-75-20245.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Vinogradova O.S., Zhadina S.D., Brazhnik E.S.* Анализ организации фоновой активности септальных нейронов морской свинки *in vitro*. *Нейрофизиология*. 19(5): 586–595. 1987. [*Vinogradova O.S., Zhadina S.D., Brazhnik E.S.* Analysis of organization of background activity of guinea pig septal neurons *in vitro*. *Neurophysiology*, 19(5): 586–595. 1987. (In Russ.)].
2. *King C., Recce M., O'Keefe J.* The rhythmicity of cells of the medial septum/diagonal band of Broca in the awake freely moving rat: Relationships with behaviour and hippocampal theta. *Eur. J. Neurosci.* 10(2): 464–477. 1998.
3. *Buzsáki G.* Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron.* 33(3): 325–340. 2002.
4. *Colgin L.L.* Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu. Rev. Neurosci.* 36(1): 295–312. 2013.
5. *Vinogradova O.S.* Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Prog. Neurobiol.* 45(6): 523–583. 1995.
6. *Gogolák G., Stumpf C., Petsche H., Sterc J.* The firing pattern of septal neurons and the form of the hippocampal theta wave. *Brain Res.* 7(2): 201–207. 1968.
7. *Petsche H., Stumpf C.* Topographic and toposcopic study of origin and spread of the regular synchronized arousal pattern in the rabbit. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (12): 589–600. 1960.
8. *Vertes R.P., Kocsis B.* Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience.* 81(4): 893–926. 1997.
9. *Brazhnik E.S., Vinogradova O.S., Karanov A.M.* Frequency modulation of neuronal theta-bursts in rabbit's septum by low-frequency repetitive stimulation of the afferent pathways. *Neuroscience.* 14(2): 501–508. 1985.
10. *Klemm W.R.* Effects of electric stimulation of brain stem reticular formation on hippocampal theta rhythm and muscle activity in unanesthetized, cervical-and midbrain-transected rats. *Brain Res.* 41(2): 331–344. 1972.
11. *Macadar A.W., Chalupa L.M., Lindsley D.B.* Differentiation of brain stem loci which affect hippocampal and neocortical electrical activity. *Exp. Neurol.* 43(3): 499–514. 1974.
12. *McNaughton N., Richardson J., Gore C.* Reticular elicitation of hippocampal slow waves: Common effects of some anxiolytic drugs. *Neuroscience.* 19(3): 899–903. 1986.
13. *McNaughton N., Sedgwick E.M.* Reticular stimulation and hippocampal theta rhythm in rats: Effects of drugs. *Neuroscience.* 3(7): 629–632. 1978.
14. *Paiva T., Da Silva F.L., Mollevanger W.* Modulating systems of hippocampal EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 40(5): 470–480. 1976.
15. *Vertes R.P.* Brain stem generation of the hippocampal EEG. *Prog. Neurobiol.* 19(3): 159–186. 1982.
16. *Assaf S.Y., Miller J.J.* The role of a raphe serotonin system in the control of septal unit activity and hippocampal desynchronization. *Neuroscience.* 3(6): 539–550. 1978.
17. *McNaughton N., Azmitia E.C., Williams J.H., Buchan A., Gray J.A.* Septal elicitation of hippocampal theta rhythm after localized de-afferentation of serotonergic fibers. *Brain Res.* 200(2): 259–269. 1980.
18. *Yamamoto T., Watanabe S., Oishi R., Ueki S.* Effects of midbrain raphe stimulation and lesion on EEG activity in rats. *Brain Res. Bull.* 4(4): 491–495. 1979.
19. *Maru E., Takahashi L.K., Iwahara S.* Effects of median raphe nucleus lesions on hippocampal EEG in the freely moving rat. *Brain Res.* 163(2): 223–234. 1979.
20. *Babb T.L., Kupfer W.R., Pretorius J.K., Crandall P.H., Levesque M.F.* Synaptic reorganization by mossy fibers in human epileptic fascia dentata. *Neuroscience.* 42(2): 351–363. 1991.
21. *Engel J.* Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy A case for early surgical intervention. *Neurology.* 51(5): 1243–1244. 1998.
22. *Mathern G.W., Kuhlman P.A., Mendoza D., Pretorius J.K.* Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 56(2): 199–212. 1997.
23. *Mody I.* Synaptic plasticity in kindling. *Adv. Neurol.* (79): 631–643. 1999.
24. *Cymerblit-Sabba A., Schiller Y.* Development of hypersynchrony in the cortical network during chemoconvulsant-induced epileptic seizures *in vivo*. *J. Neurophysiol.* 107(6): 1718–1730. 2012.
25. *Mal'kov A.E., Karavaev E.N., Popova I.Y., Kichigina V.F.* Changes in oscillatory activity of neurons in the medial septal area in animals with a model of chronic temporal epilepsy. *Neurosci. Behav. Physiol.* 38(9): 995–999. 2008.
26. *Yaari Y., Beck H.* "Epileptic neurons" in temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol. Zurich Switz.* 12(2): 234–239. 2002.
27. *Colom L.V., García-Hernández A., Castaneda M.T., Perez-Cordova M.G., Garrido-Sanabria E.R.* Septo-hippocampal networks in chronically epileptic rats: Potential antiepileptic effects of theta rhythm generation. *J. Neurophysiol.* 95(6): 3645–3653. 2006.
28. *Kitchigina V., Popova I., Sinelnikova V., Malkov A., Astasheva E., Shubina L., Aliev R.* Disturbances of septohippocampal theta oscillations in the epileptic brain: Reasons and consequences. *Exp. Neurol.* (247): 314–327. 2013.
29. *Popova I.Y., Sinelnikova V.V., Kitchigina V.F.* Disturbance of the correlation between hippocampal and septal EEGs during epileptogenesis. *Neurosci. Lett.* 442(3): 228–233. 2008.

30. Broggin A.C.S., Esteves I.M., Romcy-Pereira R.N., Leite J.P., Leao R.N. Pre-ictal increase in theta synchrony between the hippocampus and prefrontal cortex in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Exp. Neurol.* (279): 232–242. 2016.
31. Grasse D.W., Karunakaran S., Moxon K.A. Neuronal synchrony and the transition to spontaneous seizures. *Exp. Neurol.* (248): 72–84. 2013.
32. Kitchigina V.F., Butuzova M.V. Theta activity of septal neurons during different epileptic phases: the same frequency but different significance? *Exp. Neurol.* 216(2): 449–458. 2009.
33. Colom L.V., Garrido-Sanabria E. Modulation of normal and altered hippocampal excitability states by septal networks. *J. Neurosci. Res.* 85(13): 2839–2843. 2007.
34. Miller J.W., Turner G.M., Gray B.C. Anticonvulsant effects of the experimental induction of hippocampal theta activity. *Epilepsy Res.* 18(3): 195–204. 1994.
35. Cavazos J., Sutula T.P. Progressive neuronal loss induced by kindling: A possible mechanism for mossy fiber synaptic reorganization and hippocampal sclerosis. *Brain Res.* 527(1): 1–6. 1990.
36. Кичигина В.Ф., Брагин А.Г. Нейронная активность септума при генерации гиппокампальных судорожных разрядов в модели острой эпилепсии. *Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова.* 55(1): 110–116. 2005. [Kitchigina V.F., Bragin A.G. The activity of the septum in the generation of hippocampal convulsive discharges in the model of acute epilepsy. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. I.P. Pavlova.* 55(1): 110–116. 2005. (In Russ.)].
37. Blume W.T., Young G.B., Lemieux J.F. EEG morphology of partial epileptic seizures. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 57(4): 295–302. 1984.
38. Medvedev A., Mackenzie L., Hiscock J.J., Willoughby J.O. Kainic acid induces distinct types of epileptiform discharge with differential involvement of hippocampus and neocortex. *Brain Res. Bull.* 52(2): 89–98. 2000.
39. Manseau F., Danik M., Williams S. A functional glutamatergic neuron network in the medial septum and diagonal band area. *J. Physiol.* 566(3): 865–884. 2005.
40. Sotty F., Danik M., Manseau F., Laplante F., Quirion R., Williams S. Distinct electrophysiological properties of glutamatergic, cholinergic and GABAergic rat septohippocampal neurons: novel implications for hippocampal rhythmicity. *J. Physiol.* 551: 927–943. 2003.
41. Brazhnik E.S., Fox S.E. Action potentials and relations to the theta rhythm of medial septal neurons in vivo. *Exp. Brain Res. Exp.* 127(3): 244–258. 1999.
42. Henderson Z., Morris N.P., Grimwood P., Fiddler G., Yang H.W. Morphology of local axon collaterals of electrophysiologically characterized neurons in the rat medial septal/diagonal band complex. *J. Comp. Neurol.* 430(3): 410–432. 2001.
43. Kiss J., Maglóczy Z., Somogyi J., Freund T.F. Distribution of calretinin-containing neurons relative to other neurochemically identified cell types in the medial septum of the rat. *Neuroscience.* 78(2): 399–410. 1997.
44. Freund T.F. GABAergic septohippocampal neurons contain parvalbumin. *Brain Res.* 478(2): 375–381. 1989.
45. Hangya B., Borhegyi Z., Szilágyi N., Freund T.F., Varga V. GABAergic neurons of the medial septum lead the hippocampal network during theta activity. *J. Neurosci.* 29(25): 8094–8102. 2009.
46. Varga V., Hangya B., Kránitz K., Ludányi A., Zemankovics R., Katona I., Shigemoto R., Freund T.F., Borhegyi Z. The presence of pacemaker HCN channels identifies theta rhythmic GABAergic neurons in the medial septum. *J. Physiol.* 586(16): 3893–3915. 2008.
47. Freund T.F., Antal M. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature.* 336(6195): 170–173. 1988.
48. Colom L.V., Castaneda M.T., Reyna T., Hernandez S., Garrido-Sanabria E. Characterization of medial septal glutamatergic neurons and their projection to the hippocampus. *Synapse.* 58(3): 151–164. 2005.
49. Dannenberg H., Pabst M., Braganza O., Schoch S., Niediek J., Bayraktar M., Mormann F., Beck H. Synergy of direct and indirect cholinergic septo-hippocampal pathways coordinates firing in hippocampal networks. *J. Neurosci.* 35(22): 8394–8410. 2015.
50. Robinson J., Manseau F., Ducharme G., Amilhon B., Vigneault E., Mestikawy S.E., Williams S. Optogenetic activation of septal glutamatergic neurons drive hippocampal theta rhythms. *J. Neurosci.* 36(10): 3016–3023. 2016.
51. Jinno S., Kosaka T. Immunocytochemical characterization of hippocamposeptal projecting GABAergic nonprincipal neurons in the mouse brain: a retrograde labeling study. *Brain Res.* 945(2): 219–231. 2002.
52. Toth K., Borhegyi Z., Freund T.F. Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *J. Neurosci.* 13(9): 3712–3724. 1993.
53. Blasco-Ibanez J.M., Freund T.F. Synaptic input of horizontal interneurons in stratum oriens of the hippocampal CA1 subfield: Structural basis of feed-back activation. *Eur. J. Neurosci.* 7(10): 2170–2180. 1995.
54. Gulyás A.I., Hájos N., Katona I., Freund T.F. Interneurons are the local targets of hippocampal inhibitory cells which project to the medial septum. *Eur. J. Neurosci.* 17(9): 1861–1872. 2003.
55. Takacs V.T., Freund T.F., Gulyás A.I. Types and synaptic connections of hippocampal inhibitory neurons reciprocally connected with the medial septum. *Eur. J. Neurosci.* 28(1): 148–164. 2008.

56. Denham M.J., Borisjuk R.M. A model of theta rhythm production in the septal-hippocampal system and its modulation by ascending brain stem pathways. *Hippocampus*. 10(6): 698–716. 2000.
57. Rokers B., Mercado E., Allen T., Myers C.E., Gluck M.A. A connectionist model of septohippocampal dynamics during conditioning: Closing the loop. *Behav. Neurosci.* 116(1): 48–62. 2002.
58. Wang X.-J. Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *J. Neurophysiol.* 87(2): 889–900. 2002
59. Manseau F., Goutagny R., Danik M., Williams S. The hippocamposeptal pathway generates rhythmic firing of gabaergic neurons in the medial septum and diagonal bands: An investigation using a complete septohippocampal preparation in vitro. *J. Neurosci.* 28(15): 4096–4107. 2008.
60. Kang D., Ding M., Topchiy I., Kocsis B. Reciprocal interactions between medial septum and hippocampus in theta generation: Granger causality decomposition of mixed spike-field recordings. *Front. Neuroanat.* (11). 2017
61. Mattis J., Brill J., Evans S., Lerner T.N., Davidson T.J., Hyun M, Ramakrishnan C., Deisseroth K., Huguenard J.R. Frequency-dependent, cell type-divergent signaling in the hippocamposeptal projection. *J. Neurosci.* 34(35): 11769–11780. 2014.
62. Dragoi G., Carpi D., Recce M., Csicsvari J., Buzsáki G. Interactions between hippocampus and medial septum during sharp waves and theta oscillation in the behaving rat. *J. Neurosci.* 19(14): 6191–6199. 1999.
63. Nishida H., Takahashi M., Lauwereyns J. Within-session dynamics of theta–gamma coupling and high-frequency oscillations during spatial alternation in rat hippocampal area CA1. *Cogn. Neurodyn.* 8(5): 363–372. 2014.
64. Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning: hippocampal sharp wave-ripple. *Hippocampus*. 25(10): 1073–1188. 2015.
65. Lenck-Santini P.-P., Scott R.C. Mechanisms responsible for cognitive impairment in epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 3: 5(10). 2015.
66. Wittner L., Maglóczy Z. Synaptic reorganization of the perisomatic inhibitory network in hippocampi of temporal lobe epileptic patients. *Biomed Res. Int.* 2017. doi 10155/2017/7154295
67. Garrido Sanabria E.R., Castaneda M.T., Banuelos C., Perez-Cordova M.G., Hernandez S., Colom L.V. Septal GABAergic neurons are selectively vulnerable to pilocarpine-induced status epilepticus and chronic spontaneous seizures. *Neuroscience*. 142(3): 871–883. 2006.
68. Malkov A.E., Popova I.Y. Functional changes in the septal GABAergic system of animals with a model of temporal lobe epilepsy. *Gen. Physiol. Biophys.* 30(3): 310–320. 2011.
69. Unal G., Joshi A., Viney T.J., Kis V., Somogyi P. Synaptic targets of medial septal projections in the hippocampus and extrahippocampal cortices of the mouse. *J. Neurosci.* 35(48): 15812–15826. 2015.
70. Lopez-Pigozzi D., Laurent F., Brotons-Mas J.R., Valderrama M., Valero M., Fernandez-Lamo I., Cid E., Gomez-Dominguez D., Gal B., Prida L.M. de la. Altered oscillatory dynamics of cal parvalbumin basket cells during theta–gamma rhythmopathies of temporal lobe epilepsy. *eNeuro*. 3(6): ENEURO.0284-16.2016. 2016.
71. Wang Y., Romani S., Lustig B., Leonardo A., Pastalkova E. Theta sequences are essential for internally generated hippocampal firing fields. *Nat. Neurosci.* 18(2): 282–288. 2015.
72. Henderson Z., Fiddler G., Saha S., Boros A., Halasy K. A parvalbumin-containing, axosomatic synaptic network in the rat medial septum: relevance to rhythmogenesis. *Eur. J. Neurosci.* 19(10): 2753–2768. 2004.
73. Мысин И.Е., Казанович Я.Б., Кичигина В.Ф. Моделирование нейрональной сети медиальной септальной области как пейсмейкера тета-ритма. *Фундаментальные исследования*. 11(4): 691–695. 2013. [Mysin I.E., Kazanovich Y.B., Kitchigina V.F. Modeling of the neuronal network of the medial septal region as a pacemaker of theta rhythm. *Fundament. Res.* 11(4): 691–695. (In Russ.)].
74. Mysyn I.E., Kitchigina V.F., Kazanovich Y. Modeling synchronous theta activity in the medial septum: key role of local communications between different cell populations. *J. Comput. Neurosci.* 39(1). 2015.
75. Мальков А.Е., Попова И.Ю. Изменение нейронной активности в медиальной септальной области мозга при височной эпилепсии. *Биологические мембраны*. 28(3): 230–234. 2011. [Malkov A.E., Popova I.Yu. Change of neural activity in the medial septal region of the brain in temporal lobe epilepsy. *Biological Membranes*. 28(3): 230–234 2011. (In Russ.)].
76. García-Hernández A., Bland B.H., Facelli J.C., Colom L.V. Septo-hippocampal networks in chronic epilepsy. *Exp. Neurol.* 222(1): 86–92. 2010.
77. Follés P., Tarantino A., Floris S., Mallei A., Porta S., Tuligi G., Cagetti E., Caddeo M., Mura A., Serra M., Biggio G. Changes in the gene expression of GABAA receptor subunit mRNAs in the septum of rats subjected to pentylenetetrazol-induced kindling. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 70(1): 1–8. 1999.
78. Soares J.I., Valente M.C., Andrade P.A., Maia G.H., Lukoyanov N.V. Reorganization of the septohippocampal cholinergic fiber system in experimental epilepsy. *J. Comp. Neurol.* 525(12): 2690–2705. 2017.
79. Bragin A., Mody I., Wilson C.L., Engel J. Local generation of fast ripples in epileptic brain. *J. Neurosci.* 22(5): 2012–2021. 2002.

80. *Ferencz I., Leanza G., Nanobashvili A., Kokaia Z., Kokaia M., Lindvall O.* Septal cholinergic neurons suppress seizure development in hippocampal kindling in rats: comparison with noradrenergic neurons. *Neuroscience*. 102(4): 819–832. 2001.
81. *Astasheva E., Astashev M., Kitchigina V.* Changes in the behavior and oscillatory activity in cortical and subcortical brain structures induced by repeated l-glutamate injections to the medial septal area in guinea pigs. *Epilepsy Res.* 109): 134–145. 2015.
82. *Rodríguez M.J., Robledo P., Andrade C., Mahy N.* In vivo co-ordinated interactions between inhibitory systems to control glutamate-mediated hippocampal excitability. *J. Neurochem.* 95(3): 651–661. 2005.
83. *Justus D., Dalügge D., Bothe S., Fuhrmann F., Hannes C., Kaneko H., Friedrichs D., Sosulina L., Schwarz I., Elliott D.A., Schoch S., Bradke F., Schwarz M.K., Remy S.* Glutamatergic synaptic integration of locomotion speed via septoentorhinal projections. *Nat. Neurosci.* 20(1): 16–19. 2017.
84. *Sinel'nikova V.V., Popova I.Y., Kichigina V.F.* Correlational relationships between the hippocampus and medial septal area and their changes during epileptogenesis. *Neurosci. Behav. Physiol.* 39(7): 619–623. 2009.
85. *Iannetti P., Papetti L., Nicita F., Castronovo A., Ursitti F., Parisi P., Spalice A., Verrotti A.* Developmental anomalies of the medial septal area: Possible implication for limbic epileptogenesis. *Childs Nerv. Syst.* 27(5): 765–770. 2011.
86. *Konopacki J., Bland B.H., MacIver M.B., Roth S.H.* Cholinergic theta rhythm in transected hippocampal slices: Independent CA1 and dentate generators. *Brain Res.* 436(2): 217–222. 1987.
87. *Fellous J.-M., Sejnowski T.J.* Cholinergic induction of oscillations in the hippocampal slice in the slow (0.5–2 Hz), theta (5–12 Hz), and gamma (35–70 Hz) bands. *Hippocampus.* 10(2): 187–197. 2000.
88. *Fisahn A., Yamada M., Duttaroy A., Gan J-W., Deng C-X., McBain C.J., Wess J.* Muscarinic induction of hippocampal gamma oscillations requires coupling of the m1 receptor to two mixed cation currents. *Neuron.* 33(4): 615–624. 2002.
89. *Gillies M.J., Traub R.D., LeBeau F.E.N., Davies C.H., Gloveli T., Buhl E.H., Whittington M.A.* A model of atropine-resistant theta oscillations in rat hippocampal area CA1. *J. Physiol.* 543(Pt 3): 779–793. 2002.
90. *Williams J.H., Kauer J.A.* Properties of carbachol-induced oscillatory activity in rat hippocampus. *J. Neurophysiol.* 78(5): 2631–2640. 1997.
91. *Csicsvari J., Hirase H., Czurko A., Buzsáki G.* Reliability and state dependence of pyramidal cell–interneuron synapses in the hippocampus: An ensemble approach in the behaving rat. *Neuron.* 21(1): 179–189. 1998.
92. *Soltész I., Deschênes M.* Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylazine anesthesia. *J. Neurophysiol.* 70(1): 97–116. 1993.
93. *Ylinen A., Soltész I., Bragin A., Penttonen M., Sik A., Buzsáki G.* Intracellular correlates of hippocampal theta rhythm in identified pyramidal cells, granule cells, and basket cells. *Hippocampus.* 5(1): 78–90. 1995.
94. *Toth K., Freund T.F., Miles R.* Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *J. Physiol.* 500(2): 463–474. 1997.
95. *Kocsis B., Bragin A., Buzsáki G.* Interdependence of multiple theta generators in the hippocampus: a partial coherence analysis. *J. Neurosci.* 19(14): 6200–6212. 1999.
96. *Borisyuk R.* Oscillatory activity in the neural networks of spiking elements. *Biosystems.* 67(1–3): 3–16. 2002.
97. *Hopfield J.J., Herz A.V.* Rapid local synchronization of action potentials: toward computation with coupled integrate-and-fire neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92(15): 6655–6662. 1995.
98. *Kudela P., Franaszczuk P.J., Bergey G.K.* Changing excitation and inhibition in simulated neural networks: effects on induced bursting behavior. *Biol. Cybern.* 88(4): 276–285. 2003.
99. *Bezaire M.J., Raikov I., Burk K., Vyas D., Soltész I.* Interneuronal mechanisms of hippocampal theta oscillations in a full-scale model of the rodent CA1 circuit. *Elife.* (5). 2016. doi 10.7554/elife.18566
100. *Hajos M., Hoffmann W.E., Orban G., Kiss T., Erdi P.* Modulation of septo-hippocampal θ activity by GABA receptors: An experimental and computational approach. *Neuroscience.* 126(3): 599–610. 2004.
101. *Rotstein H.G., Pervouchine D.D., Acker C.D., Gillies M.J., White J.A., Buhl E.H., Whittington M.A., Kopell N.* Slow and fast inhibition and an H-current interact to create a theta rhythm in a model of CA1 interneuron network. *J. Neurophysiol.* 94(2): 1509–1518. 2005.
102. *Fisher R.S.* Stimulation of the medial septum should benefit patients with temporal lobe epilepsy. *Med. Hypotheses.* 84(6): 543–550. 2015.
103. *Lee D.J., Izadi A., Melnik M., Seidl S., Echeverri A., Shahlaie K., Gurkoff G.G.* Stimulation of the medial septum improves performance in spatial learning following pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy Res.* 130: 53–63. 2017.
104. *Ng M., Pavlova M.* Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages [Electronic resource]: Research article. *Epilepsy Research and Treatment.* 2013. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ert/2013/932790/abs/>.
105. *Dinner D.S.* Effect of sleep on epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.* 19(6): 504. 2002.

106. Jefferys J.G.R., Jiruska P., de Curtis M., Avoli M. Limbic network synchronization and temporal lobe epilepsy. Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. 4th ed. National Center for Biotechnology Information (US). 2012.
107. Sedigh-Sarvestani M., Thuku G.I., Sunderam S., Parkar A., Weinstein S.L., Schiff S.J., Gluckman B.J. Rapid eye movement sleep and hippocampal theta oscillations precede seizure onset in the tetanus toxin model of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.* 34(4): 1105–1114. 2014.
108. Strange B.A., Witter M.P., Lein E.S., Moser E.I. Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat. Rev. Neurosci.* 15(10): 655–669. 2014.
109. Schmidt B., Hinman J.R., Jacobson T.K., Szkudlarek E., Argraves M., Escabi M.A., Markus E.J. Dissociation between dorsal and ventral hippocampal theta oscillations during decision-making. *J. Neurosci.* 33(14): 6212–6224. 2013.
110. Mizuseki K., Buzsaki G. Theta oscillations decrease spike synchrony in the hippocampus and entorhinal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 369(1635). 2014.

Generation of the Theta Rhythm in the Septohippocampal System and Epilepsy

I. E. Mysin^{a, *} and I. Yu. Popova^a

^a*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

**e-mail: imysin@mail.ru*

Abstract—Temporal lobe epilepsy is one of the most widespread forms of epilepsy characterized by the sclerosis of the hippocampus and memory deficit. Because it has been shown by numerous investigations that the hippocampal theta rhythm forms the basis of cognitive brain activity, the question as to how the development of pathology affects the formation of the theta rhythm generates considerable interest. A pacemaker of the hippocampal theta rhythm is the medial septal area, which, together with the hippocampus, is often considered as an integral septohippocampal system. The review summarizes the data on the functioning of the septohippocampal system at the cellular and systemic levels in the healthy brain and during the development of temporal lobe epilepsy. The data on the contribution of different cell populations of the medial septal area to the theta rhythm formation and their role in epileptogenesis are presented. Changes in interactions between the septum and the hippocampus in the epileptic brain are considered. The evidence presented suggests that one of the most important mechanisms of the generation of seizures and the development of chronic temporal lobe epilepsy is the disturbance of septohippocampal interactions. The evidence is presented indicating that the hippocampal network generates either the physiological theta rhythm or epileptiform theta oscillations depending on the conditions and the physiological state of the system. The protective role of the theta rhythm in epilepsy is discussed. An understanding of the mechanisms underlying the functioning of the septohippocampal system in the epileptic brain is necessary for the development of novel approaches to the treatment of this pharmaco-resistant form of epilepsy.

Keywords: Hippocampus, Septum, Theta oscillations, Synchronization, Neural activity, Seizures

ЦИТИРОВАТЬ:

Мысин И.Е., Попова И.Ю. Генерация тета-ритма в септо-гиппокампальной системе и эпилепсия. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 105(4): 401–415.
DOI: 10.1134/S086981391904006X

TO CITE THIS ARTICLE:

Mysin I.E., Popova I.Yu. Generation of the Theta Rhythm in the Septohippocampal System and Epilepsy. *Russian Journal of Physiology.* 105(4): 401–415.
DOI: 10.1134/S086981391904006X