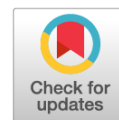


DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623455>

Изменения возбудимости нейронов гиппокампа крысы в модели длительных фебрильных судорог

А.В. Грифлюк*, Т.Ю. Постникова, Д.В. Амахин, Е.Б. Соболева, А.В. Зайцев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Фебрильные судороги (ФС) являются распространённым неврологическим нарушением у детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет, причём наибольшая частота наблюдается на втором году жизни [1]. Поскольку в это время продолжают развиваться нейроны и глиальные клетки, а также происходит формирование синаптических контактов [2, 3], ФС могут влиять на эти процессы. Однако существующие данные о влиянии ФС на развивающийся мозг противоречивы.

Цель исследования. Изучить влияние длительных ФС на свойства пирамидных нейронов в гиппокампе крыс разного возраста.

Исследование выполнено на самцах крыс Вистар. Экспериментальные фебрильные судороги моделировали на животных в возрасте 10 дней. Для этого крыс на 30 мин помещали на дно стеклянной камеры и подвергали воздействию регулируемого потока нагретого воздуха. Это приводило к повышению температуры тела животных до 39 °С и развитию ФС. В дальнейшие исследования были включены только те животные, у которых ФС длились не менее 15 мин. Контрольная группа — крысы из этих же помётов, которых на аналогичное время отсаживали от самки, но содержали при комнатной температуре.

В возрасте 12, 21–23 или 51–55 дней жизни крыс подвергали декапитации, извлекали мозг и изготавливали горизонтальные срезы мозга толщиной 400 мкм. Чтобы охарактеризовать вызванные фебрильными судорогами изменения биофизических свойств пирамидных нейронов СА1 гиппокампа, мы применили метод патч-кламп в конфигурации «целая клетка». В ходе регистрации инъецировались ступеньки тока длительностью 1,5 с, что по вызванным ими изменениям мембранного потенциала позволило оценить подпороговые мембранные свойства (потенциал покоя, входное сопротивление и временная константа мембраны), а также охарактеризовать собственную возбудимость нейронов. Регистрацию полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП) осуществляли в лучистом слое поля СА1. Для каждого среза рассчитывали амплитуду пресинаптического популяционного спайка (прПС) и полевого возбуждающего постсинаптического (пВПСП) потенциала. Эффективность синаптической передачи определяли с помощью сигмоидальной функции Гомперца. Для исследования возможных изменений в кратковременной синаптической пластичности использовали парную стимуляцию. Парные импульсы подавались с интервалом 10–500 мс, и величину пластичности рассчитывали как отношение амплитуды второго пВПСП к первому для каждого интервала. Предрасположенность к судорогам у животных оценивали с помощью метода максимальных электрошоковых судорог (МЭШ) через 2 месяца после ФС. Для каждого животного определялся минимальный ток, при котором наблюдалось тоническое разгибание задних конечностей.

У крыс в возрасте 12, и 21 дней не было обнаружено изменений подпороговых мембранных свойств. Но было обнаружено изменение нескольких показателей собственной возбудимости нейронов. Максимальная частота генерации потенциалов действия (ПД) была снижена на 23% у 12-дневных крыс, перенёсших фебрильные судороги, в сравнении с контрольными крысами того же возраста. Также адаптация частоты ПД у 12-дневных крыс после ФС была менее выражена, чем у контрольных животных. Эти вызванные фебрильными судорогами изменения не выявлялись у крыс в возрасте 21 дня. Существенных различий в зависимости амплитуд пВПСП или прПС от силы стимуляции не наблюдается у крыс в возрасте 12 и 55 дней. Однако в возрасте трёх недель мы заметили увеличение амплитуды прПС и уменьшение соотношения вход/выход между амплитудами пВПСП и прПС после ФС. У животных в возрасте 12 дней наблюдалось нарушение кратковременной синаптической пластичности, о чём свидетельствует значительное увеличение отношения амплитуд парных импульсов. Однако в возрасте 21 и 55 дней различия между экспериментальной и контрольной группами не было. Тест МЭШ показал значительное увеличение порога для развития экстензии задних конечностей у крыс через два месяца после ФС по сравнению с контрольными животными. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об изменениях возбудимости нейронов после длительных ФС. В возрасте 12 дней у животных наблюдается снижение собственной возбудимости нейронов СА1, а отношение амплитуд при парной стимуляции увеличивалось, что указывает на снижение вероятности пресинаптического высвобождения глутамата в нейронах гиппокампа. У трёхнедельных животных эффективность синаптической передачи в синапсах СА3-СА1 была снижена после ФС. Кроме того, тест МЭШ показал, что у крыс через два месяца после ФС порог развития экстензии задних конечностей был выше по сравнению с контрольными животными.

Рукопись получена: 15.05.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

Ключевые слова: фебрильные судороги; гиппокамп; полевой постсинаптический потенциал; возбуждающий постсинаптический потенциал; тест максимального электрошока.

Как цитировать:

Грифлюк А.В., Постникова Т.Ю., Амахин Д.В., Соболева Е.Б., Зайцев А.В. Изменения возбудимости нейронов гиппокампа крысы в модели длительных фебрильных судорог // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 476–479. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623455>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-15-00430).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Leung A.K.C., Hon K.L., Leung T.N.H. Febrile seizures: An overview // *Drugs in Context*. 2018. N 7. P. 1–12. doi: 10.7573/dic.212536
2. Catalani A., Sabbatini M., Consoli C., et al. Glial fibrillary acidic protein immunoreactive astrocytes in developing rat hippocampus // *Mechanisms of Ageing and Development*. 2002. Vol. 123, N 5. P. 481–490. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00356-6
3. Isomura Y., Kato N. Action potential-induced dendritic calcium dynamics correlated with synaptic plasticity in developing hippocampal pyramidal cells // *Journal of Neurophysiology*. 1999. Vol. 82, N 4. P. 1993–1999. doi: 10.1152/jn.1999.82.4.1993

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* А.В. Грифлюк; адрес: Российская Федерация, 194223, Санкт-Петербург, пр-т Тореза, д. 44; e-mail: Griflyuk.AI@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623455>

Changes in neuronal excitability in the rat hippocampus in a prolonged febrile seizures model

A.V. Griflyuk*, T.Yu. Postnikova, D.V. Amakhin, E.B. Soboleva, A.V. Zaitsev

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Febrile seizures (FSs) are a prevalent neurological disorder among children aged 3 months to 5 years, with the highest incidence observed in the second year of life [1]. Considering that neuronal and glial cell development and synaptic contact formation are ongoing during this period [2, 3], FSs can potentially influence these processes. However, the present data on the effect of FSs on brain development remain inconsistent.

This study aims to examine the impact of extended seizures on the attributes of hippocampal pyramidal neurons in rats of varying ages.

Wistar rats were used in this study. FSs were induced on postnatal day (P)10 through placing pups onto the bottom of a glass chamber for 30 minutes and exposing them to a controlled stream of heated air, causing their body temperature to rise to 39 °C and trigger the occurrence of FSs. Only animals that underwent FSs that persisted for at least 15 minutes were included in the study. Littermates were employed as controls and were placed away from the nest for the same duration but kept at room temperature.

At postnatal days 12, 21–23, and 51–55, the rats were decapitated, and their brains were extracted. Horizontal brain slices (400 micrometers) were sliced. The study examined the biophysical properties of CA1 pyramidal neurons using the whole-cell patch-clamp method. 1.5-second current pulses were injected, and subthreshold membrane properties such as resting membrane potential, input resistance, membrane time constant, and intrinsic firing properties, were assessed. Extracellular field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) were recorded from the CA1 stratum radiatum of the hippocampus to assess the efficacy of synaptic neurotransmission at CA3-CA1 pyramidal neuron synapses. The amplitude and fiber volley (FV) amplitude of each fEPSP were measured by applying high amplitude currents to each slice. A sigmoidal Gompertz function was used to evaluate the efficacy of neurotransmission. Paired-pulse stimulation was used to examine potential alterations in short-term synaptic plasticity. Paired pulses were administered at intervals spanning from 10 to 500 ms, and the paired-pulse ratio (PPR) was assessed as the proportion of the amplitude of the second to the first fEPSP for each interval. Maximum electroshock seizure threshold (MEST) was determined two months after FS to assess the animals' susceptibility to seizures. The lowest current at which tonic hind limb extension was exhibited was determined for every animal.

No significant changes in subthreshold firing properties were observed in P12 or P21 rats following FSs. However, we did observe several changes in intrinsic firing properties. For example, the maximum firing frequency decreased by 23% in P12 rats exposed to FSs, relative to age-matched control rats. Additionally, we noticed that firing frequency adaptation was significantly less pronounced in P12 rats that underwent FSs, compared to control rats of the same age. Seizure-induced alterations in firing characteristics were absent in P21 rats. No significant variations in fEPSP or FV amplitudes were found among the different groups of P12 and P55 rats at different current intensities. However, a significant increase in FV amplitudes and decrease in neuronal input-output (I/O) relationships between fEPSP and FV amplitudes were observed in P21 rats following FSs. At P12, short-term synaptic plasticity was disrupted, evidenced by a significant increase in PPR in rats two days post-FS. However, at P21 and P55, experimental and control groups were not significantly different. MEST test displayed a significant rise in the hind limb extension threshold in rats two months following FS as compared to control animals.

Overall, these findings suggest alterations in neuronal excitability after prolonged FS. Two days after FS, neuronal excitability transiently decreased while PPR increased, indicating a decrease in the probability of presynaptic glutamate release in hippocampal neurons. The efficiency of synaptic neurotransmission in CA3-CA1 was reduced in three-week-old animals. Additionally, the MEST test demonstrated that rats, two months following FS, exhibited a higher hind limb extension threshold in comparison to control animals.

Keywords: febrile seizures; hippocampus; field postsynaptic potential; excitatory postsynaptic potential; maximal electroshock seizure threshold test.

To cite this article:

Griflyuk AV, Postnikova TYu, Amakhin DV, Soboleva EB, Zaitsev AV. Changes in neuronal excitability in the rat hippocampus in a prolonged febrile seizures model. *Genes & Cells*. 2023;18(4):476–479. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623455>

Received: 15.05.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. This study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 21-15-00430.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Leung AKC, Hon KL, Leung TNH. Febrile seizures: An overview. *Drugs in Context*. 2018;7:1–12. doi: 10.7573/dic.212536
2. Catalani A, Sabbatini M, Consoli C, et al. Glial fibrillary acidic protein immunoreactive astrocytes in developing rat hippocampus. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2002;123(5):481–490. doi: 10.1016/s0047-6374(01)00356-6
3. Isomura Y, Kato N. Action potential-induced dendritic calcium dynamics correlated with synaptic plasticity in developing hippocampal pyramidal cells. *Journal of Neurophysiology*. 1999;82(4):1993–1999. doi: 10.1152/jn.1999.82.4.1993

AUTHORS' CONTACT INFO

* A.V. Griflyuk; address: 44 Thorez street, 194223 Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: Griflyuk.AI@mail.ru