

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-318

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИППОКАМПЕ КРЫС
В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ****MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE RAT HIPPOCAMPUS
IN THE LITHIUM-PILOCARPINE MODEL OF TEMPORAL LOBE EPILEPSY**

Г. П. Диеспиров, Т. Ю. Постникова, А. В. Зайцев

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

G. P. Diespirov, T. Y. Postnikova, A. V. Zaitsev

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg

✉ diespirov.gp@yandex.ru

Аннотация

Эпилепсия вызывает изменения в нейронных сетях. Целью работы было изучение свойств нейронов CA1 гиппокампа и их входов в литий-пилокарпиновой модели эпилепсии. Мы обнаружили усиление прямого пути от энторинальной коры к CA1, а входы из CA3 уменьшаются. При этом плотность дендритных шипиков в str. lacunosum moleculare у крыс с эпилепсией в 2,5 раза выше. Кроме того, суммация ответов при стимуляции прямого пути из энторинальной коры была усилена примерно в 2 раза.

Abstract

Epilepsy causes changes in neuronal networks. The aim of this work was to study the properties of hippocampal CA1 neurons and their inputs in a lithium-pilocarpine model of epilepsy. We found an enhancement of the direct pathway from entorhinal cortex to CA1, while inputs from CA3 are reduced. Moreover, the density of dendritic spicules in str. lacunosum moleculare, is 2,5-fold higher in rats with epilepsy. In addition, the summation of responses upon stimulation of the direct pathway from the entorhinal cortex was enhanced approximately 2-fold.

Эпилепсия является распространенным неврологическим расстройством, в результате которого у пациентов развивается множество нарушений, в том числе снижение способности к обучению и памяти [1]. Наиболее часто при височной эпилепсии (ВЭ) страдает гиппокамп, который играет важную роль в процессе консолидации памяти [2]. Эти нарушения могут возникать из-за дисбаланса взаимодействия регионов гиппокампа между собой, а также гиппокампа с энторинальной корой. Однако полная картина морфофункциональных изменений гиппокампа при ВЭ до сих пор остается неясной.

Целью данного исследования было изучение морфофункциональных особенностей пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа и их синаптических входов в литий-пилокарпиновой модели ВЭ у крыс.

У самцов крыс Wistar в возрасте 21 день внутрибрюшинным введением пилокарпина (30 мг/кг) индуцировали эпилептический статус (ЭС), перед этим за сутки вводили LiCl (127 мг/кг), за полчаса — метилскополонин (1 мг/кг) [3]. Электрофизиологические исследования проводили на переживающих горизонтальных срезах мозга крыс методом патч-кламп в режиме «целая клетка» через 30–35 дней после ЭС. Синаптические ответы от пирамидных нейронов CA1 получали при стимуляции биполярными электродами, расположенными в коллатерелях Шаффера (путь от области CA3 гиппокампа) и височно-гиппокампулярного пути (путь из 3 слоя энторинальной коры — *temporoammonic pathway*). Проводилась попеременная стимуляция двух путей парными стимулами и пачками из 5 стимулов. Для записи ответов использовались блокатор NMDA-рецепторов AP-5 (50 mM, Sigma-Aldrich) и блокатор ГАМК_A-рецепторов бикакулин (20 mM, Sigma-Aldrich). Также проводилась оценка плотности дендритных шипиков в лучистом и молекулярном лакунозном слоях поля CA1. Эти области соответствуют местам образования синаптических контактов коллатерелей Шаффера и височно-гиппокампулярного пути с нейронами CA1 [4]. Для этого пирамидные нейроны через микропипетку заполнялись биоцитином. После срезы фиксировались в 4%-ном растворе параформальдегида и инкубировались в конъюгате стрептавидин + Alexa Fluor 488 (1:500 в PBS; Invitrogen). На конфокальном микроскопе Leica TCS SP5 (Leica Microsystems) получали изображения пирамидных нейронов и затем проводили подсчет плотности дендритных шипиков на микрометр.

Ранее в нашем исследовании на полевых постсинаптических потенциалах мы показали снижение синаптической нейротрансмиссии между областями CA3 и CA1 гиппокампа [5]. В данной работе при парной стимуляции

было выявлено снижение вероятности выброса медиатора из коллатералей Шаффера, а также снижение амплитуды ответов на пачки из 5 стимулов у крыс с хронической эпилепсией. Однако при стимуляции височно-гиппокампального пути мы обнаружили увеличение амплитуд ответов примерно в 2 раза, что свидетельствует о том, что у крыс с височной эпилепсией этот путь может поддерживать большую возбуждающую активность. Также нами было показано, что плотность дендритных шипиков нейронов CA1 в области молекулярного лакунозного слоя в 2,5 раза выше у крыс с ВЭ, тогда как в лучистом слое различий не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о комплексе морфофункциональных изменений в области CA1 гиппокампа в литий-пилокарпиновой модели ВЭ. Повышенная активация височно-гиппокампального пути может способствовать формированию спонтанных судорог. Это согласуется с выявленным повышением плотности дендритных шипиков, что, вероятно, является следствием повышенной синаптической передачи по височно-гиппокампальному пути. Эти данные открывают перспективы по дальнейшему исследованию морфофункциональных изменений в мозге при височной эпилепсии.

Литература

1. Bonansco C., Fuenzalida M. Plasticity of hippocampal excitatory-inhibitory balance: Missing the synaptic control in the epileptic brain // *Neural Plast.* 2016. Vol. 2016.
2. Téllez-Zenteno J.F., Hernández-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy // *Epilepsy Res. Treat.* 2012. Vol. 2012. P. 1–5.
3. Postnikova T.Y. et al. Impairments of long-term synaptic plasticity in the hippocampus of young rats during the latent phase of the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 24.
4. Knierim J.J. The hippocampus // *Curr. Biol.* 2015. Vol. 25, № 23. P. R1116–R1121.
5. Diespirov G.P. et al. Alterations in the Properties of the Rat Hippocampus Glutamatergic System in the Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy // *Biochem.* 2023. Vol. 88, № 3. P. 353–363.