

РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ НА СТИМУЛЯЦИЮ
ОБЛАСТИ ВИБРИСС У КРЫС ЛИНИИ WAG/Rij,
ГЕНЕТИЧЕСКИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К АБСАНС-ЭПИЛЕПСИИ

© 2021 г. Д. А. Цветаева¹, В. В. Раевский¹, *

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*E-mail: vraevsky@mail.ru

Поступила в редакцию 11.03.2021 г.

После доработки 05.05.2021 г.

Принята к публикации 06.05.2021 г.

У крыс линии WAG/Rij, генетически предрасположенных к абсанс-эпилепсии (АЭ) и демонстрирующих депрессивно-подобное поведение, исследовали особенность функционирования соматосенсорной системы в периоды, когда АЭ еще не сформирована (2–3 мес.) и когда патология хорошо выражена (6–7 мес.). Контрольными животными являлись здоровые крысы линии Wistar, у которых регистрировали внеклеточные ответы одиночных нейронов соматосенсорной коры на одиночное электрическое раздражение области вибрисс. Установлено, что вызванная активность нейронов соматосенсорной коры на афферентную стимуляцию, вне зависимости от возраста и вида животных, включает четыре компонента: первичные (коротко-латентные) возбуждение и торможение, и вторичные (длинно-латентные) возбуждение и торможение. У крыс WAG/Rij, в отличие от здоровых крыс Wistar, в 2–3-месячном возрасте число коротко-латентных тормозных реакций значительно меньше, а число длинно-латентных тормозных реакций значительно больше. Постулируется, что нарушение баланса тормозных механизмов разной природы может обуславливать развитие как АЭ, так и депрессии у крыс линии WAG/Rij. У 6–7-месячных крыс линии WAG/Rij (в период, когда эпилептическая активность сформирована) обнаружено, что вторичная активационная реакция на афферентное раздражение представлена преимущественно многокомпонентной высокочастотной фазной реакцией (чередование коротких по продолжительности разрядов нейрона и тормозных периодов). У крыс линии Wistar в этот возрастной период вторичное возбуждение представлено тонической реакцией. Частота фазных разрядов сопоставима с частотой пик-волновой активности, являющейся электроэнцефалографическим признаком АЭ. Предполагается, что фазную реакцию можно рассматривать как нейронный эквивалент эпилептической активности, и пик-волновая активность у крыс WAG/Rij может быть провоцирована афферентацией от вибрисс.

Ключевые слова: нейрон, соматосенсорная кора, вибриссы, абсанс-эпилепсия, крысы линии WAG/Rij

DOI: 10.31857/S0869813921100101

ВВЕДЕНИЕ

Крысы линии WAG/Rij генетически предрасположены к абсанс-эпилепсии (АЭ) [1] и демонстрируют депрессивно-подобное поведение [2]. Электроэнцефалографическим проявлением эпилептического приступа является генерализованная пик-

волновая активность (Spike-wave discharges), которая формируется у этих животных в 5–6-месячном возрасте [3]. Эпилептический приступ продолжается в течение нескольких секунд, а частота пик-волновых разрядов у крыс WAG/Rij уменьшается от начала приступа до его окончания с 15 до 6–7 Гц [4]. Существенная роль в формировании АЭ принадлежит сенсорным факторам. Было установлено, что ограничение видоспецифической афферентации за счет выстригания вибрисс в течение первых трех недель жизни крысенка провоцирует более раннее развитие АЭ [5]. В противоположность этому, ежедневная дополнительная тактильная стимуляция крысят линии WAG/Rij в течение первых 20-ти дней жизни препятствует развитию как АЭ, так и депрессивно-подобного поведения в 6-месячном возрасте у этих животных [6]. На формирование АЭ могут оказывать влияние и видоспецифические сенсорные факторы раннего онтогенеза. В экспериментах с перекрестным воспитанием новорожденных крысят показано, что замена самок WAG/Rij, генетически предрасположенных к АЭ, здоровыми самками линии Wistar в период молочного вскармливания замедляет развитие патологии [7]. Установлено, что данная процедура оказывает влияние и на проявление депрессии у этих животных [8].

Особая роль в возникновении эпилептического приступа отводится соматосенсорной коре. Предполагается, что она является триггерной зоной генерации пик-волновой активности [9]. Сформированный в этой области первичный разряд распространяется кортикофугально, активируя таламические ядра [10].

Относительно недавно появились сведения о том, что заднее ядро таламуса (PO) может выполнять функцию ревербератора, обеспечивая циркуляцию возбуждения между неокортексом и таламусом [11]. Нами установлено, что электрическая стимуляция PO вызывает в сенсомоторной коре у 6-месячных крыс WAG/Rij фазную реакцию (чередование коротких по продолжительности разрядов нейрона и тормозных периодов), которую было предложено рассматривать в качестве нейронного эквивалента пик-волновой активности [12]. В связи с тем, что PO опосредует паралемнисковый вход в соматосенсорную кору от вибрисс, допустимо предположить, что афферентация из области вибрисс способна инициировать эпилептический приступ у крыс линии WAG/Rij.

Таким образом, результаты исследования роли соматической афферентации в формировании АЭ свидетельствуют в пользу наличия функциональных особенностей соматосенсорного анализатора у крыс WAG/Rij, которые обуславливают как раннее развитие депрессии, так и формирование эпилептического статуса.

Задачей настоящего исследования было выявление специфики реакций одиночных нейронов соматосенсорной зоны коры на стимуляцию области вибрисс у крыс линии WAG/Rij 2–3-месячного возраста, когда АЭ еще не сформирована и 6–7-месячного возраста, когда АЭ хорошо выражена.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использовали самцов крыс линии Wistar и линии WAG/Rij (собственное разведение). Все эксперименты выполняли в соответствии с протоколом использования лабораторных животных Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, основанного на директиве Совета Европейского Сообщества (86/609/ЕЕС).

В остром опыте под уретановым наркозом (0.15 г на 100 г массы тела животного) с помощью стеклянных микроэлектродов, заполненных 2 М раствором NaCl (диаметр кончика ≤ 1 мкм) регистрировали внеклеточную активность одиночных нейронов. Регистрирующий электрод ориентировали по координатам AP +2.5; L 5.5 и погружали вертикально. В этом случае он входил в соматосенсорную кору тангенциально под углом 45°. Ориентируясь на морфометрические исследования [13], было рассчитано, что IV слой коры в этом случае занимает пространство на глуби-

не от 550 до 1400 мкм. Регистрацию активности нейронов осуществляли в этом диапазоне.

Как было отмечено, основанием данного исследования, в том числе, были полученные нами данные о возникновении в соматосенсорной коре фазной реакции на электрическую стимуляцию РО и высказанное нами предположение, что афферентация из области вибрисс способна инициировать приступ эпилепсии. В связи с тем, что при стимуляции РО активируются множественные афферентные входы в кору, мы сочли целесообразным использовать в настоящем исследовании не механическую стимуляцию отдельных вибрисс, позволяющую анализировать рецептивные поля сенсорных нейронов, а электрическое раздражение этой области, полагая, что результаты стимуляции множественных входов из области вибрисс более сопоставимо с результатами, полученными при электрическом раздражении РО.

Для стимуляции области вибрисс использовали игольчатые электроды с межэлектродным расстоянием 4 мм, которые вводили вдоль ряда С вибрисс. Стимуляцию осуществляли одиночным прямоугольным импульсом тока силой 0.5 мкА, длительностью 0.2 мс, что, как правило, в 2 раза превышало силу раздражения, вызывающую минимальное подергивание вибрисс.

Импульсную активность нейрона регистрировали в течение 4 с: 2 с до и 2 с после стимула. Результаты сохраняли в памяти компьютера. Для анализа реакций по результатам 10 раздражений строили перистимульные гистограммы с разрешением бина от 1 до 16 мс. Анализ осуществляли с помощью компьютерной программы, созданной по нашему заказу фирмой L-Card. На основе сравнения средней частоты потенциалов действия в фоне и после раздражения программа выделяла предполагаемые зоны реакции (возбуждение/торможение) по критерию 30%-ного увеличения или уменьшения средней частоты разрядов. После установления значимого отличия частоты потенциалов действия в предполагаемой зоне реакции по сравнению с фоном (использовали непараметрический критерий Вилкоксона) вычисляли латентный период (от момента нанесения раздражения до начала зоны реакции), продолжительность реакции и частоту потенциалов действия в зоне реакции.

Статистическую значимость межгрупповых различий определяли с использованием параметрического t -теста (все анализируемые показатели имели нормальное распределение – тест Шапиро–Уилка) и теста двух пропорций (two-sided).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реакция нейронов соматосенсорной коры на стимуляцию области вибрисс у 2–3-месячных крыс линии Wistar

В экспериментах на 6 крысах линии Wistar зарегистрированы 48 нейронов. Из них 37 нейронов реагировали на одиночную электрическую стимуляцию области вибрисс. Реакция состояла из нескольких активационных и тормозных компонентов. По критериям латентного периода и длительности реакции нами выделено 4 компонента ответа на стимуляцию области вибрисс: первичное возбуждение (1 E), первичное торможение (1 I), вторичное возбуждение (2 E) и вторичное торможение (2 I) (рис. 1а). Латентный период первичного возбуждения составлял 27.8 ± 8.3 мс, а продолжительность 51.5 ± 44 мс. Латентный период вторичного возбуждения был 209.3 ± 67.5 мс а продолжительность 313 ± 224.7 мс. По обоим показателям первичный и вторичный ответ значимо отличались ($t(13.1) = 45, p < 0.001$; $t(5.6) = 45, p < 0.001$ соответственно). Первичное торможение возникало с латентным периодом 70.6 ± 23.4 мс, а латентный период вторичного торможения составлял 697.5 ± 146 мс. Отличия были значимы ($t(15.3) = 26, p < 0.001$).

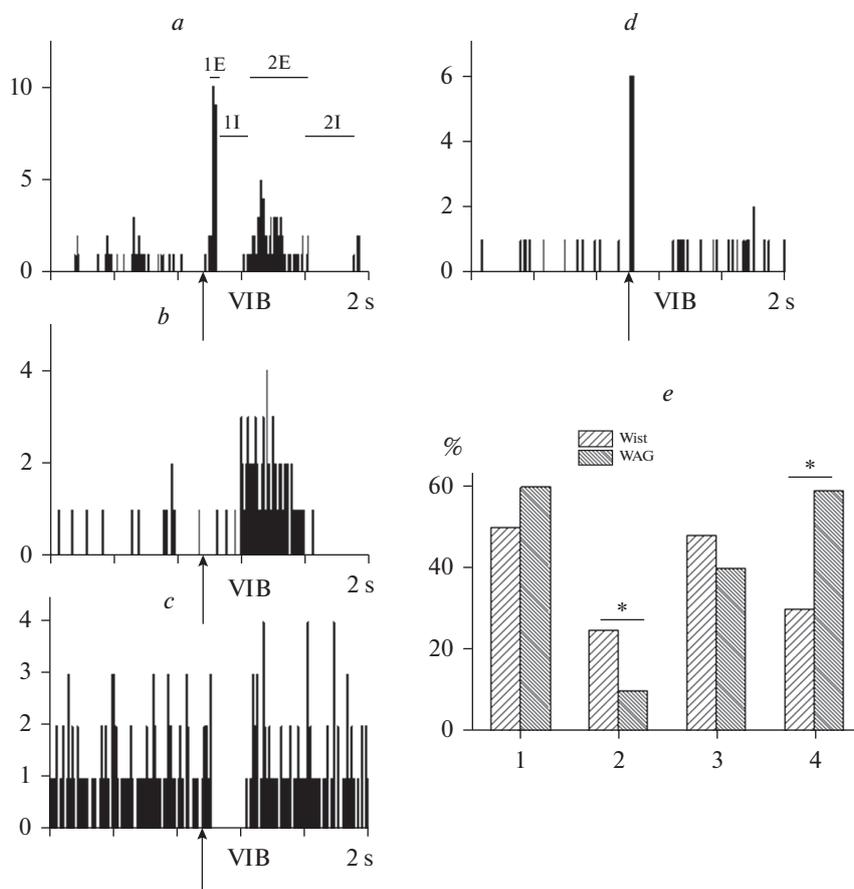


Рис. 1. Реакция нейронов соматосенсорной зоны коры на стимуляцию области вибрисс у 2–3-месячных крыс Wistar. Суммарные перистимульные гистограммы (10 предъявлений). Эпоха анализа 2с. 1 бин – 8 мс. По оси ординат – количество спайков в бине. Стрелка – момент нанесения раздражения. *a* – сложный ответ, включающий первичные возбуждение 1E и торможение 1I, вторичные возбуждение 2E и торможение 2I; *b* – вторичное возбуждение; *c* – первичное торможение; *d* – первичные возбуждение и торможение; *e* – соотношение активационных и тормозных компонентов ответа на стимуляцию области вибрисс у крыс Wistar и WAG/Rij; 1 – первичное возбуждение, 2 – первичное торможение, 3 – вторичное возбуждение, 4 – вторичное торможение. * $p < 0.05$ по критерию двух пропорций (two-sided).

В ряде случаев реакция нейронов соматосенсорной коры на стимуляцию области вибрисс состояла из отдельных компонентов (рис. 1*b–d*). В связи с этим частота встречаемости перечисленных активационных и тормозных реакций была различной. Первичное возбуждение выявлено у половины всех зарегистрированных нейронов. Первичное торможение обнаружено у 25% нервных клеток. Вторичное возбуждение выявили у 48%, а вторичное торможение у 30% нейронов соматосенсорной коры (рис. 1*e*).

Реакция нейронов соматосенсорной коры на стимуляцию области вибрисс у 2–3-месячных крыс линии WAG/Rij

В этой серии экспериментов у 8 крыс WAG/Rij зарегистрировали 58 нейронов соматосенсорной коры. Из них 49 нейронов реагировали на одиночную электриче-

Таблица 1. Временные параметры реакций нейронов соматосенсорной коры в мс (латентные периоды и длительность) на стимуляцию области вибрисс у 2–3-месячных крыс линий Wistar и WAG/Rij

	Возбуждение 1. Лат.	Возбуждение 1 Длит.	Торможение 1. Лат.	Торможение 1. Длит.	Возбуждение 2. Лат.	Возбуждение 2. Длит.	Торможение 2. Лат.	Торможение 2. Длит.
Wistar	27.8 ± 8.3 n = 24 24 (24–28)	51.5 ± 44 n = 24 40 (24–48)	70.6 ± 23.4 n = 13 64 (48–56)	136.4 ± 40.7 n = 13 136.4 (112–176)	209.3 ± 67.5 n = 23 200 (164–240)	313 ± 224.7 n = 23 272 (144–370)	697.5 ± 146 n = 15 640 (592–840)	327.7 ± 271.7 n = 15 232 (160–312)
WAG/Rij	24.7 ± 3.0* n = 35 24 (24–24)	51.1 ± 26 n = 35 48 (37–72)	52 ± 8.4 n = 6 52 (48–56)	110.6 ± 24.5 n = 6 108 (56–120)	180.8 ± 44.2 n = 23 160 (144–208)	302.8 ± 240.2 n = 23 192 (112–416)	531.1 ± 173 n = 34* 504 (400–660)	307.8 ± 174.4 n = 34 272 (208–352)

$M \pm m$, n – число реакций, ниже медиана и в скобках нижний и верхний квартили, * $p < 0.05$ по t -критерию.

скую стимуляцию области вибрисс. Компонентный состав реакций нейронов у крыс линии WAG/Rij не отличался от обнаруженного у крыс Wistar. Временные параметры ответов в основном не различались. Отличия были выявлены только для латентных периодов первичного возбуждения и вторичного торможения. У крыс линии WAG/Rij эти параметры были значимо меньше, чем у крыс линии Wistar (табл. 1).

Существенные отличия реакций нейронов соматосенсорной коры на афферентную стимуляцию у крыс линии WAG/Rij были обнаружены по критерию встречаемости тормозных компонентов ответа. Число нейронов, реагирующих первичной тормозной реакцией у крыс линии WAG/Rij было значимо меньше ($p = 0.04$ по тесту двух пропорций – two-sided). (рис. 1e, 2). В отличие от первичного торможения вторичное торможение у крыс линии WAG/Rij зарегистрировано у большего числа нейронов соматосенсорной коры (59% у WAG/Rij, 30% у Wistar) (рис. 1e, 4). Различие значимо – $p = 0.03$ по тесту двух пропорций (two-sided).

Реакция нейронов соматосенсорной коры на стимуляцию области вибрисс у 6–7-месячных крыс линии Wistar

У 6-ти крыс линии Wistar зарегистрирована активность 52-х нейронов соматосенсорной коры, из которых 49 нейронов реагировали на одиночную электрическую стимуляцию области вибрисс. Как правило, реакция была сложной: включала активационные и тормозные компоненты и в целом была схожей с выявленной нами у крыс линии Wistar более раннего возраста. Наиболее существенное отличие заключалось в том, что у части нейронов вторичный активационный компонент мог быть представлен не только тоническим разрядом (рис. 2a), но и двумя более короткими по продолжительности фазами, а у 4-х нейронов был обнаружен 3-компонентный ответ (рис. 2b).

Реакция нейронов соматосенсорной коры на стимуляцию области вибрисс у 6–7-месячных крыс линии WAG/Rij

У 6-ти крыс линии WAG/Rij в возрасте, когда АЭ уже хорошо выражена, исследована реакция 51-ного нейрона соматосенсорной коры на стимуляцию области вибрисс. В этой серии экспериментов 46 нейронов реагировали на афферентную стимуляцию. Компонентный состав реакций был таким же, как и у крыс Wistar.

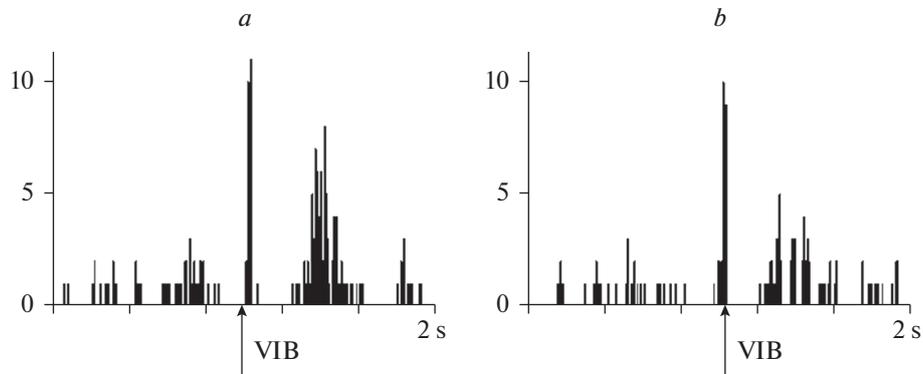


Рис. 2. Реакции нейронов соматосенсорной зоны коры на стимуляцию области вибрисс у 6–7-месячных крыс Wistar: *a* – сложный ответ, включающий вторичное тоническое возбуждение; *b* – сложный ответ, включающий вторичную фазную активацию.

Суммарные перистимульные гистограммы (10 предъявлений). Эпоха анализа – 2 с; 1 бин – 8 мс. По оси ординат – количество спайков в бине. Стрелка – момент нанесения раздражения.

Наиболее выраженное отличие реакции у крыс линии WAG/Rij заключается в появлении многокомпонентной фазной реакции (рис. 3*a*), которая представлена серией из 6–8 коротких по продолжительности (56.0 ± 20.7 мс) высокочастотных разрядов нейрона и тормозных пауз, а также в уменьшении числа вторичных активационных тонических реакций (рис. 3*b*, 3). Период генерации этих разрядов составлял 79.7 ± 16.7 мс. Как было отмечено в предыдущем разделе работы, у крыс линии Wistar также были обнаружены фазные реакции нейронов коры на стимуляцию вибрисс. Однако они по целому ряду показателей отличаются от фазных реакций, зарегистрированных у крыс WAG/Rij. Во-первых, фазные реакции у крыс линии Wistar обнаружены только у 4-х нейронов, в то время как фазный ответ у крыс линии WAG/Rij был характерен для 33% нервных клеток (рис. 3*b*, 4). Во-вторых, частота потенциалов действия в фазном разряде у WAG/Rij значительно больше ($t(9.4) = 28, p < 0.001$) (рис. 3*c*). В-третьих, фазный ответ у крыс Wistar представлен максимум тремя разрядами, в то время как у крыс WAG/Rij количество разрядов может достигать восьми. В результате общая продолжительность вторичного компонента реакции у крыс WAG/Rij (366.1 ± 95 мс) значительно превышает длительность вторичного возбуждения у крыс Wistar ($t(3.6) = 53, p < 0.001$) (табл. 2).

Изменение структуры вызванной реакции сопровождается изменением временных параметров компонентов ответа (табл. 2).

Обращает на себя внимание меньший латентный период первичного торможения и вторичного возбуждения и меньшая продолжительность активационных ответов у крыс WAG/Rij. Большой латентный период вторичного торможения у крыс линии WAG/Rij является, по-видимому, следствием большей продолжительности вторичного возбуждения у крыс WAG/Rij по сравнению со вторичным возбуждением у крыс Wistar.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование реакции нейронов соматосенсорной коры на стимуляцию вибрисс у крыс линии WAG/Rij, генетически предрасположенных к АЭ, и у здоровых животных линии Wistar позволило установить, что одиночное афферентное раздражение вызывает сложную реакцию нейронов коры у этих животных. Она пред-

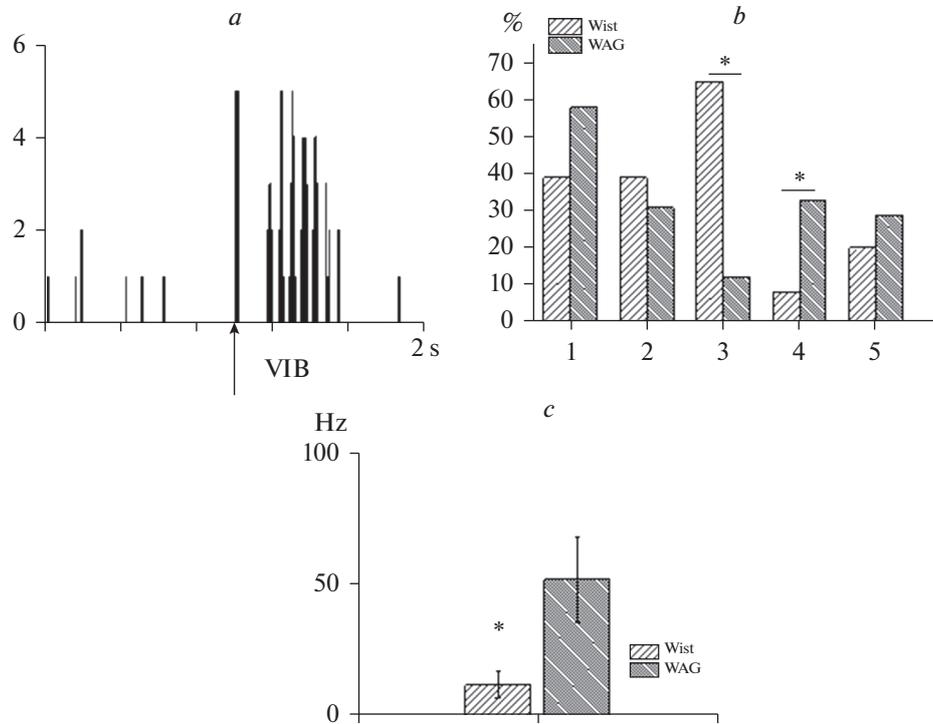


Рис. 3. Особенности реакций нейронов соматосенсорной коры на стимуляцию области вибрисс у 6–7-месячных крыс WAG/Rij.

a – фазная реакция нейрона у крысы линии WAG/Rij (Суммарная перистимульная гистограмма, 10 предъявлений). Эпоха анализа – 2 с; 1 бин – 8 мс. По оси ординат количество спайков в бине. Стрелка – момент нанесения раздражения.

b – соотношения активационных и тормозных компонентов ответа нейронов соматосенсорной коры у крыс линии Wistar (Wist) и WAG/Rij (WAG). 1 – первичное возбуждение, 2 – первичное торможение, 3 – вторичная тоническое возбуждение, 4 – вторичная фазная активация, 5 – вторичное торможение; * $p < 0.05$ по критерию двух пропорций (two-sided).

c – сравнительный анализ частоты потенциалов действия в фазном компоненте ответа у крыс Wistar и WAG/Rij (по оси ординат частота в Гц); * $p < 0.001$ по *t*-критерию.

ставлена коротко- и длинно-латентными активационными и тормозными ответами. Вероятнее всего, каждый компонент ответа отражает вовлечение разных структур в реакцию на сенсорный стимул. Если первичное возбуждение и торможение можно рассматривать как реакцию на короткий электрический стимул, то вторичные

Таблица 2. Временные параметры реакций нейронов соматосенсорной коры (мс) на стимуляцию области вибрисс у 6–7-месячных крыс линий Wistar и WAG/Rij

	Возбуждение 1 Длит	Торможение 1 Лат	Возбуждение 2 Лат	Возбуждение 2 Длит	Торможение 2. Лат
Wistar	189 ± 79.5 <i>n</i> = 20 168 (144–208)	68.6 ± 27.6 <i>n</i> = 20 60 (52–76)	252.2 ± 67.5 <i>n</i> = 37 232 (208–304)	228.7 ± 144.9 <i>n</i> = 37 184 (128–320)	623.2 ± 109.6 <i>n</i> = 10 592 (536–728)
WAG/Rij	37 ± 21.4* <i>n</i> = 31 32 (16–56)	43.2 ± 21.1* <i>n</i> = 15 32 (32–64)	192 ± 67* <i>n</i> = 23 192 (152–268)	366.1 ± 95* <i>n</i> = 18 351 (280–424)	740.8 ± 121.8* <i>n</i> = 15 736 (664–848)

M ± *m*, *n* – число реакций, ниже медиана и в скобках нижний и верхний квартили, * $p < 0.05$ по *t*-критерию.

длинно-латентные компоненты ответа, вероятнее всего, являются следствием вовлечения некой внутрикорковой системной организации нейронов, принимающих участие в анализе сенсорной информации или реакции нейронов на афферентное возбуждение, опосредованное роstralным и каудальным ретикулярными ядрами [10].

Первичное возбуждение оказалось наиболее стабильной реакцией, присущей животным обеих исследованных нами линий, и не зависело от возраста. Первичное торможение, которое связывают с вовлечением тормозных интернейронов коры, у 2–3-месячных крыс линии WAG/Rij, когда пик-волновая активность еще не сформирована, было выявлено у ограниченного числа нейронов и было значительно меньше, чем у крыс линии Wistar. Это позволяло сделать заключение о дефиците тормозной регуляции у крыс WAG/Rij. Однако, по всей видимости, речь может идти только об афферентном (первичном) торможении, так как вторичное длинно-латентное торможение выявлено у большего числа нейронов крыс линии WAG/Rij, чем у крыс линии Wistar. Достаточно неожиданным оказалось восстановление баланса между первичным и вторичным торможениями к 6–7-месячному возрасту у крыс WAG/Rij – казалось бы, что структурно-функциональное формирование неокортекса должно было завершиться к 2-месячному возрасту. Возможно, обнаруженное нами явление реализуется за счет перестройки внутрикорковых связей у крыс WAG/Rij к периоду формирования АЭ, что могло бы отражать один из компенсаторных механизмов, препятствующих развитию патологии. Исследование этого вопроса требует продолжения, но мы полагаем, что нарушение баланса между первичным и вторичным торможениями у 2–3-месячных крыс WAG/Rij можно рассматривать, как одно из оснований развития у этих животных комбинированной патологии: АЭ и депрессии.

У 6–7-месячных крыс линии WAG/Rij, когда АЭ хорошо проявляется, выявлены существенные изменения вызванной активности нейронов соматосенсорной коры. Это проявляется в изменении структуры вторичного возбуждения ответа. У 33% нейронов этот компонент представлен фазными реакциями: короткими высокочастотными разрядами. По своей структуре эти разряды весьма схожи со вспышечной активностью нейронов, зарегистрированных в разных отделах мозга и синхронизированных с появлением пик-волновой активности [14, 15]. Существенным является тот факт, что период генерации обнаруженных нами фазных разрядов составляет 79.7 ± 16.7 мс, что соответствует диапазону частот пик-волновой активности, характерной для крыс линии WAG/Rij [4]. Это позволяет нам заключить, что фазная реакция является нейронным эквивалентом пик-волновой активности, являющейся электроэнцефалографическим признаком АЭ. Тот факт, что эта активность может быть инициирована стимуляцией вибрисс, подчеркивает значение соматосенсорной системы для патогенеза АЭ. При рассмотрении возможных механизмов генерации фазной активности следует иметь в виду, что она возникает в ответ на короткий одиночный стимул и представлена серией разрядов, количество которых может достигать восьми. Это, по нашему мнению, свидетельствует о вовлечении в процесс достаточно сложной нейронной организации, которая может включать таламо-кортикальные связи, а также и внутрикорковую системную организацию нейронов. Ранее было высказано предположение о существовании реверберационного механизма генерализации эпилептической активности, который опосредован задним ядром таламуса (РО) [11]. Нами установлено, что период генерации фазных разрядов в среднем составляет 80 мс. Такой временной интервал достаточен для реализации корково-таламо-кортикального возбуждения, что допускает участие механизма реверберации в генерации фазных разрядов, выявленных нами. Альтернативным механизмом может быть функциональное изменение в системе внутрикорковых связей, обуславливающее генерацию пейсмейкерной ак-

тивности нейронов. Уточнение механизмов требует дальнейших исследований, но, принимая заключение, что фазная реакция является нейронным эквивалентом пик-волновой активности, мы вправе постулировать, что афферентное возбуждение от вибрисс способно инициировать приступ АЭ у крыс линии WAG/Rij.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-013-00176.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (В.В.Р.), сбор данных (Д.А.Ц., В.В.Р.), обработка данных (Д.А.Ц., В.В.Р.), написание и редактирование манускрипта (В.В.Р., Д.А.Ц.).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают искреннюю благодарность академику Александру Даниловичу Ноздрачеву, поддержавшему это направление исследований и рекомендовавшего первую работу из этой серии к публикации в журнале Доклады Академии наук.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. White H, Löscher W (2014) Searching for the ideal antiepileptogenic agent in experimental models: single treatment versus combinatorial treatment strategies. *Neurotherapeutics* 11: 373–384. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0250-1>
2. Sarkisova K, van Luijtelaar G (2011) The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression [corrected]. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 854–876. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.010>
3. Coenen A, van Luijtelaar G (2003) Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genetics* 33: 635–655. <https://doi.org/10.1023/a:1026179013847>
4. Bosnyakova D, Gabova A, Zharikovae A, Gnezditski V, Kuznetsova G, van Luijtelaar G (2007) Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats. *Clin Neurophysiol* 118: 1736–1743. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.013>
5. Sitnikova E (2011) Neonatal sensory deprivation promotes development of absence seizures in adult rats with genetic predisposition to epilepsy. *Brain Res* 1377: 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.12.067>
6. Aymen Balikci, Gul Ilbay, Nurbay Ates (2020) Neonatal tactile stimulations affect genetic generalized epilepsy and comorbid depression-like behaviors. *Front Behav Neurosci* 23(14): 132. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00132>
7. Sitnikova E, Rutskova E, Raevsky V (2015) Reduction of epileptic spike-wave activity in WAG/Rij rats fostered by Wistar dams. *Brain Res* 1594: 305–309. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.10.067>
8. Sarkisova K, Gabova A (2018) Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression. *Genes, Brain and Behavior* 17: e12477. <https://doi.org/10.1111/gbb.12477>
9. Sitnikova E, van Luijtelaar G (2004) Cortical control of generalized absence seizures: effect of lidocaine applied to the somatosensory cortex in WAG/Rij rats. *Brain Res* 1012: 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.03.041>
10. Lüttjohann A, Jan-Mathijs S, van Luijtelaar G (2014) Termination of ongoing spike-wave discharges investigated by cortico–thalamic network analyses. *Neurobiol of Disease* 70: 127–137. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.06.007>

11. Lüttjohann A, van Luijtelaar G (2015) Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Front Physiol* 6: 16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00016>
12. Tsvetaeva D, Sitnikova E, Raevsky V (2019) Cortical Somatosensory Neurons in WAG/Rij Rats Transform Firing Evoked by Simulation of Posterior Thalamic Nucleus from Tonic to Phasic at Age of 6 Months. *Bull Exp Biol Med* 168: 1–4. <https://doi.org/doi.10.1007/s10517-019-04632-8>
13. Shubina O, Teltsov L, Komusova O (2015) Cytological and morphometric features of the cortex of white rats. *Modern Problems Science and Education Issue № 2 (part 1)*.
14. Pinault D, O'Brien T (2005) Cellular and network mechanisms of genetically-determined absence seizures. *Thalamus and Related Systems* 3: 181–203. <https://doi.org/doi.10.1017/S1472928807000209>
15. Zheng T, O'Brien T, Morris M, Reid C, Jovanovska V, O'Brien P, Leena van Raay, Gandrathi A, Pinault D (2012) Rhythmic neuronal activity in S2 somatosensory and insular cortices contribute to the initiation of absence related spike and wave discharges. *Epilepsia* 53: 1948–1958. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03720.x>

Responses of Somatic-Sensory Cortical Neurons to Vibrissae Area Stimulation in WAG/Rij Rats, Genetically Predisposed to Absence Epilepsy

D. A. Tsvetaeva^a, and V. V. Raevsky^{a, *}

^a *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

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

Functioning of somatic-sensory system was studied in WAG/Rij rats, genetically predisposed to absence epilepsy (AE) and demonstrating depression-like behavior, during the periods when AE had not been formed yet (age 2–3 months) and when this pathology was well marked (age 6–7 months). Extracellular somatic-sensory cortex single unit responses to solitary electric stimulation of vibrissae area were recorded in healthy Wistar rats that served as control subjects. The evoked unit activity in somatic-sensory cortex in response to afferent stimuli was found to include four components, irrespective of the age and genetic line of animals: primary (short-latency) excitation and inhibition and secondary (long-latency) excitation and inhibition. In 2–3 month-old WAG/Rij rats, as compared to healthy Wistar rats, the number of short-latency inhibitory reactions was significantly smaller, while the number of long-latency inhibitory responses was significantly larger. It is postulated that the alteration of the balance of inhibitory mechanisms of various nature may determine the development of both AE and depression in WAG/Rij rats. It was found that in 6–7-month-old WAG/Rij rats (when epileptic activity is well-formed) the secondary activation in response to afferent stimulation is represented mostly by multi-component high-frequency phasic reaction (alternations of neuron's responses and periods of inhibition). In Wistar rats of the same age the secondary excitation has a form of tonic reaction. The frequency of phasic discharges is compatible with the frequency of peak-wave activity what is electroencephalographic sign of AE. It is suggested that phasic reaction may be considered as a neuronal equivalent of epileptic activity and the peak-wave activity in WAG/Rij rats may be provoked by afferent stimulation

Keywords: neuron, somatosensory cortex, vibrissae, absence epilepsy, WAG/Rij rats