
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**ВЛИЯНИЕ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ
В ГИППОКАМПЕ КРЫС С ФОКАЛЬНОЙ КОРТИКАЛЬНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ,
ВЫЗВАННОЙ ЗАМОРАЖИВАНИЕМ**

© 2025 г. Т. Ю. Постникова^{1,*}, А. В. Зайцев¹

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: tapost2@mail.ru*

Поступила в редакцию 24.11.2024 г.

После доработки 11.12.2024 г.

Принята к публикации 12.12.2024 г.

Фебрильные судороги (ФС) в раннем возрасте могут приводить к развитию эпилепсии, однако в большинстве случаев они проходят бесследно. При этом нейрофизиологические механизмы, защищающие мозг от последствий ФС, остаются малоизученными. Также известно, что риск развития эпилепсии значительно повышается, если у ребенка есть врожденные аномалии в строении коры головного мозга. В данном исследовании мы изучили функциональные изменения в гиппокампе молодых крыс, подвергшихся ФС на 10-й постнатальный день (P10), с фокальной кортикальной дисплазией (ФКД), вызванной замораживанием коры на P0. Эксперименты проводились на трех группах животных: 1) контрольная группа (Ctrl) – крысы без ФС и ФКД; 2) группа с ФС (FS) – крысы, подвергшиеся гипертермии с развитием ФС на P10; 3) группа с ФС и ФКД (FS+FCD) – крысы с замораживанием коры на P0 и ФС на P10. Используя регистрацию локальных синаптических потенциалов в области CA1 гиппокампа, мы выявили, что ФС привели к значительным изменениям в синаптической передаче. В группе FS наблюдалось повышение порога генерации популяционного спайка, снижение коэффициента эффективности синаптической передачи и увеличение коэффициента парной стимуляции. Эти изменения указывают на снижение активности глутаматергических синапсов CA3-CA1, что может быть компенсаторной реакцией, предотвращающей эпилептогенез. Однако в группе FS+FCD такие компенсаторные изменения отсутствовали: показатели синаптической передачи не отличались от контрольной группы. Это свидетельствует о том, что ФКД препятствует запуску защитных механизмов в гиппокампе в ответ на ФС. Таким образом, наличие кортикальной дисплазии может повышать риск развития эпилепсии после ФС, блокируя естественные компенсаторные процессы. Наши результаты подчеркивают важность изучения взаимодействия между врожденными аномалиями развития коры и последствиями ФС для понимания механизмов эпилептогенеза.

Ключевые слова: фебрильные судороги, фокальная кортикальная дисплазия, синаптическая передача, гиппокамп, эпилептогенез, популяционный спайк, глутаматергические синапсы

ВВЕДЕНИЕ

Фебрильные судороги (ФС) представляют собой одно из наиболее распространенных неврологических расстройств у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, с пиком заболеваемости на втором году жизни [1]. Несмотря на их высокую распространенность, влияние ФС на долгосрочное развитие мозга и риск возникновения неврологических и психиатрических расстройств остается предметом активных научных дискуссий. В то время как большинство детей, перенесших ФС, не испытывают долгосрочных последствий, у части из них впоследствии развиваются эпилепсия, когнитивные нарушения или психические расстройства, такие как шизофрения [2] или синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [3]. В частности, риск развития эпилепсии возрастает при наличии сложных ФС, характеризующихся продолжительностью более 15 мин или повторяющимися эпизодами [4, 5]. Однако механизмы, лежащие в основе перехода от ФС к эпилептогенезу, остаются недостаточно изученными.

Одним из ключевых факторов, способствующих повышенному риску эпилептогенеза после ФС, является наличие врожденных аномалий развития коры головного мозга. Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) — одна из наиболее распространенных мальформаций, связанных с ранней эпилепсией, включая фармакорезистентные формы [6–8]. ФКД характеризуется нарушением организации кортикальных слоев, аномальной миграцией нейронов и наличием дисморфных клеток, что создает предпосылки для гипервозбудимости нейронных сетей [9]. Взаимодействие между ФС и структурными аномалиями коры, такими как ФКД, может играть критическую роль в запуске эпилептогенных процессов, однако нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе этого взаимодействия, изучены недостаточно.

Экспериментальные модели на грызунах предоставляют уникальную возможность для изучения влияния ФС на развивающийся мозг, особенно в контексте сопутствующих структурных аномалий. Одной из таких моделей является индукция ФС у крысят путем гипертермии на 10-й постнатальный день (P10), что соответствует раннему детскому возрасту у человека [10–12]. В сочетании с моделями кортикальных мальформаций, таких как ФКД, вызванная замораживанием коры головного мозга на P0, эта модель позволяет изучать взаимодействие между функциональными и структурными изменениями в мозге [13–15]. Замораживание коры приводит к образованию микроизвилилин и нарушению организации кортикальных слоев, что делает эту модель релевантной для изучения двойной патологии – ФС на фоне структурных аномалий [14, 15].

Гиппокамп как ключевая структура, участвующая в регуляции возбудимости мозга и формировании эпилептических очагов, представляет особый интерес для изучения последствий ФС. Изменения в синаптической передаче в гиппокампе, особенно в области CA1, могут служить индикатором как компенсаторных, так и патологических процессов, возникающих после ФС [16, 17]. В частности, глутаматергическая передача в синапсах CA3-CA1 играет важную роль в регуляции возбудимости нейронных сетей, и ее нарушение может способствовать эпилептогенезу [16, 18]. Однако влияние ФС на синаптическую передачу в условиях кортикальной дисплазии остается малоизученным.

Целью данного исследования было изучить функциональные изменения в гиппокампе молодых крыс, подвергшихся ФС на P10, в условиях наличия или отсутствия ФКД, вызванной замораживанием коры на P0. Мы предположили, что ФКД может нарушать компенсаторные механизмы, которые обычно защищают мозг от последствий ФС, тем самым повышая риск эпилептогенеза. Для проверки этой гипотезы мы использовали регистрацию локальных синаптических потенциалов в области CA1 гиппокампа, что позволило оценить изменения в синаптической передаче и возбудимости нейронных сетей. Наши результаты могут внести вклад в понимание механизмов, лежащих в основе повышенного риска эпилептогенеза у детей с ФС и сопутствующими структурными аномалиями коры головного мозга.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные и экспериментальные модели

Индукция ФКД. ФКД вызывали в течение первых 24 ч после рождения (P0) методом локальной заморозки, описанным Dvorák и Feit [19]. Новорожденных крысят анестезировали с помощью гипотермии: животных погружали в мокрый лед ($\approx 0^\circ\text{C}$) на 4–5 мин до полного исчезновения двигательной активности и реакции на шипок хвоста. После этого выполняли на голове продольный разрез кожи длиной ≈ 8 мм в росто-каудальном направлении, чтобы получить доступ к черепу. Заморозку коры проводили с использованием медного цилиндрического стержня диаметром 1 мм, охлажденного до -60°C . Стержень прикладывали к поверхности черепа на 8 с над левой лобно-теменной корой, на 2 мм сзади от брегмы и на 3 мм латеральнее сагиттального шва. Аналогичным образом создавали еще три замораживающих поражения на расстоянии ≈ 1 мм друг от друга. После завершения процедуры разрез кожи заклеивали хирургическим клеем. Крыс помещали на грелку под инфракрасный обогреватель и держали там до восстановления двигательной активности, после чего возвращали в домашние клетки. Контрольным животным проводили ложную операцию, включающую все хирургические манипуляции, кроме заморозки.

Индукция ФС. На 10-й постнатальный день (P10) у части крыс вызывали гипертермию с помощью потока теплого воздуха (46°C), что приводило к развитию ФС продолжительностью не менее 15 мин, как описано ранее [20]. Контрольную группу составили ложноперированные крысы-однопометники, не подвергавшиеся заморозке и/или индукции ФС.

Таким образом, эксперименты проводились на трех группах животных.

1. Контрольная группа (Ctrl) — крысы без ФКД и ФС, $n = 10$.
2. Группа с ФС (FS) — крысы, подвергшиеся гипертермии с развитием ФС на P10, $n = 8$.
3. Группа с ФС и ФКД (FS+FCD) — крысы с замораживанием коры на P0 и ФС на P10, $n = 7$.

Электрофизиологические эксперименты

Электрофизиологические эксперименты проведены на переживающих срезах мозга, полученных от 3-недельных самцов крыс Вистар. Горизонтальные срезы мозга толщиной 350 мкм изготавливали с использованием вибратора HM 650V (Microm International, Walldorf, Германия) в ледяной (0°C) искусственной спинномозговой жидкости (ИСМЖ). Состав ИСМЖ был следующим (в mM): 126 NaCl, 24 NaHCO₃, 2.5 KCl, 2 CaCl₂, 1.25 NaH₂PO₄, 1 MgSO₄ и 10 глюкозы. После приготовления срезы инкубировали в оксигенированной ИСМЖ при 35°C в течение 1 ч, после чего их переносили в камеру регистрации, где проводили перфузию постоянным потоком ИСМЖ со скоростью 6–7 мл/мин при температуре 30°C . От каждой крысы для данного исследования брали в среднем по 2 среза мозга.

Синаптические ответы вызывали с помощью биполярного витого нихромового электрода, размещенного на коллатералях Шаффера на границе полей CA2/CA1. Регистрацию полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП) осуществляли из радиального слоя поля CA1 гиппокампа с использованием стеклянного микроэлектрода (сопротивление 0.2 – 1.0 МОм), заполненного ИСМЖ. Коллатерали Шаффера стимулировали током в диапазоне интенсивностей от 25 до 200 мкА с шагом 25 мкА через изолятор стимулов A365 (WPI, США). Вызванные потенциалы регистрировали с помощью усилителя модели 1800 (A-M Systems, США), оцифровывали и записывали на персональный компьютер с использованием АЦП NI USB-6211 (National Instruments, США) и программного обеспечения WinWCPv5 (University of Strathclyde, Великобритания). Для анализа электрофизиологических данных применяли программу Clampfit 10.2 (Axon Instruments, США).

В каждом срезе регистрировали амплитуду пресинаптических популяционных спайков (прПС), которые отражают количество аксонов пирамидных нейронов поля СА3, вызывающих потенциалы действия, и амплитуду полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (пВПСП), которая отражает сумму возбуждающих постсинаптических ответов, возникающих в дендритах пирамидных нейронов поля СА1 в ответ на стимуляцию афферентных волокон.

Для оценки коэффициента синаптической передачи строили график зависимости амплитуд пВПСП от амплитуд прПС в контрольной и экспериментальных группах. Наклоны этих зависимостей “вход-выход” (I/O) отражают составную клеточную передаточную функцию между пресинаптическими потенциалами действия и ответом постсинаптической мембраны, вызванным высвобождением глутамата. Максимальные наклоны I/O рассматривали как коэффициент синаптической передачи. Для каждого среза определяли максимальный наклон I/O, аппроксимируя экспериментальные данные с помощью сигмоидальной функции Гомперца, как описано ранее [21].

Для оценки вероятности выброса медиатора сравнивали отношения амплитуд пВПСП при парной стимуляции с межстимульным интервалом 50 мс.

Морфологические исследования

Для визуализации кортикальной мальформации проводили окраску по Нисслю. Для этого мозг крыс фиксировали в 4%-ном параформальдегиде и окрашивали 0.05%-ным тионином по методу Ниссля, как описано ранее [20]. Окрашенные срезы фотографировали на световом микроскопе Leica Microscope AF 7000 (Leica Microsystems, Германия) при 50-кратном увеличении и анализировали цифровые изображения.

Статистический анализ

Статистический анализ данных и построение графиков выполняли с использованием программного обеспечения OriginPro 8 (OriginLab Corporation, США) и Statistica 10.0 (Systat Software, Inc., Пало-Альто, Калифорния). Нормальность распределения данных оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения данных для оценки статистической значимости различий между группами применяли *t*-тест для независимых выборок или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Тьюки для множественных сравнений. Если данные не соответствовали нормальному распределению, использовали непараметрические методы, такие как критерий Манна–Уитни или критерий Крускала–Уоллиса, в зависимости от числа сравниваемых групп.

Все данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего (*SEM*). Степень статистической значимости устанавливали на уровне $p < 0.05$. В тексте результатов подробно указаны использованные статистические методы для каждого конкретного случая.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфология коры в области ФКД

Образование микроизвилины было проанализировано у крыс в возрасте 21 дня. Очаговое замораживание коры на Р0 привело к формированию микроизвилины длиной около 8 мм в области соматосенсорной коры (рис. 1а). На срезах, окрашенных по Нисслю, наблюдалась микроизвилина с трех-четырёхслойной корой, включающей молекулярный слой, утолщенный слой II, рассекающую пластинку (соответствующую некротическим слоям IV, V и частично VI) и слой IV нейронов, соответствующий слою VI интактной коры (рис. 1б, с).

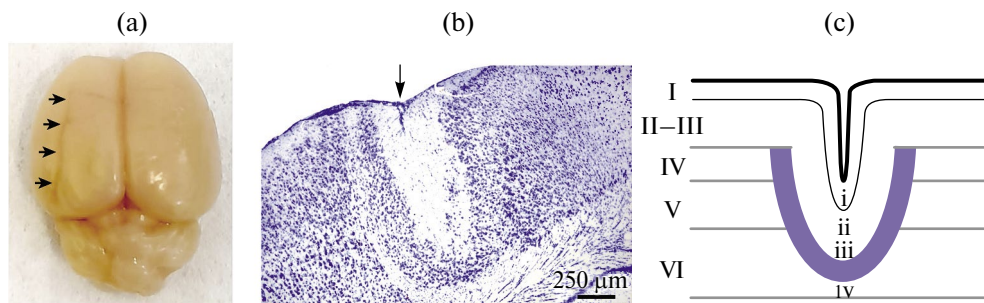


Рис. 1. Кортикальная мальформация, вызванная замораживанием. (а) – Репрезентативный пример мозга крысы (P21), получившей повреждение, вызванное замораживанием, в возрасте P0, в результате чего образовалась продольная микроизвилина в левой сенсомоторной коре, указана стрелками. (b) – Репрезентативный пример окрашенного по Нисслю коронального среза через диспластическое поражение коры мозга крысы. На изображении хорошо видна сформированная четырехслойная микроизвилина. Расположение очага замораживания указано стрелкой. (с) – Схематическое изображение микроизвилины, вызванной замораживанием.

Порог генерации популяционного спайка повышен в группе крыс, перенесших ФС

Полевые ответы в области CA1 гиппокампа вызывали стимуляцией коллатералей Шаффера на границе полей CA2/CA1 (рис. 2). Было обнаружено, что порог генерации постсинаптических популяционных спайков различался между группами (тест Крускала–Уоллиса, $H(2.51) = 14.2$; $p < 0.001$). Апостериорные сравнения показали, что порог был значительно выше только в группе крыс с ФС (рис. 2с). В группе с сочетанной патологией (ФС+ФКД) порог генерации спайков не отличался от контрольной группы.

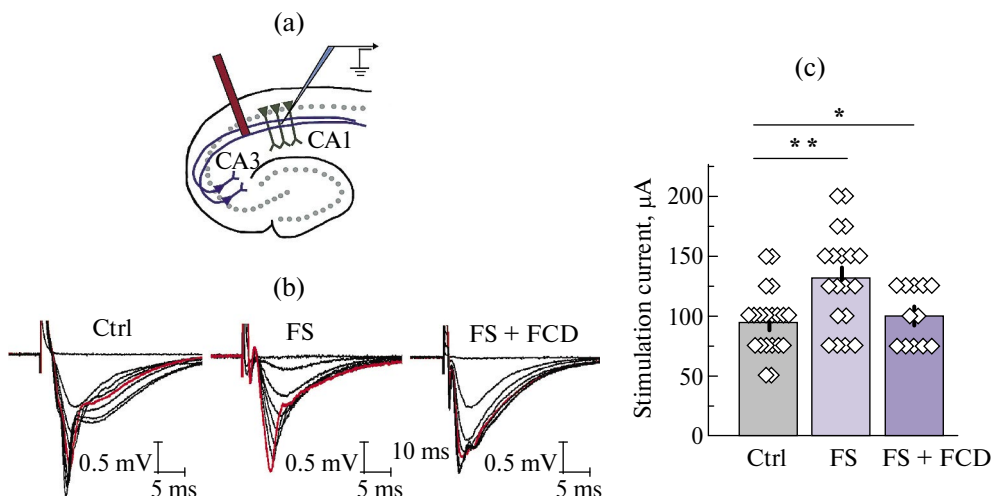


Рис. 2. Пороги возникновения постсинаптических популяционных спайков в гиппокампе крыс. (а) – Схематическое изображение расположения электродов в срезе гиппокампа. (b) – Репрезентативные примеры полевых ответов в трех группах. Красным цветом выделена запись, где впервые виден постсинаптический популяционный спайк. (с) – Диаграмма, показывающая величину порога возникновения постсинаптических популяционных спайков. * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$ (апостериорный тест Манна–Уитни).

Таким образом, ФС приводили к компенсаторному повышению порога генерации потенциалов действия в пирамидных нейронах CA1 гиппокампа, что может рассматриваться как механизм, направленный на снижение вероятности возникновения судорожной активности. Наличие кортикальной мальформации (ФКД) препятствовало запуску таких компенсаторных изменений.

Фебрильные судороги снижают коэффициент синаптической передачи в гиппокампе крыс

Известно, что судорожная активность может модулировать эффективность синаптической передачи [17, 22, 23] и поэтому стимулы одной интенсивности могут вызывать полевые ответы разной амплитуды. Для оценки влияния ФС на синаптическую передачу были проанализированы амплитуды пВПСП и прПС в ответ на стимуляцию коллатералей Шаффера. Не было выявлено значимых различий в амплитудах пВПСП и прПС между группами (дисперсионный анализ с повторениями: пВПСП, $F_{14;280} = 1.11$, $p = 0.35$; прПС, $F_{14;280} = 0.78$, $p = 0.69$; рис. 3а, б). Однако анализ зависимости “вход-выход” (I/O) показал значительное снижение коэффициента синаптической передачи у крыс, перенесших ФС (рис. 3с, d). Максимальные наклоны I/O были ниже в группе FS по сравнению с контролем (Ctrl: 6.68 ± 0.53 , $n = 18$; FS: 4.58 ± 0.64 , $n = 14$; FS+FCD: 5.37 ± 0.72 , $n = 11$; однофакторный дисперсионный анализ: $F_{2,40} = 3.36$; $p < 0.05$).

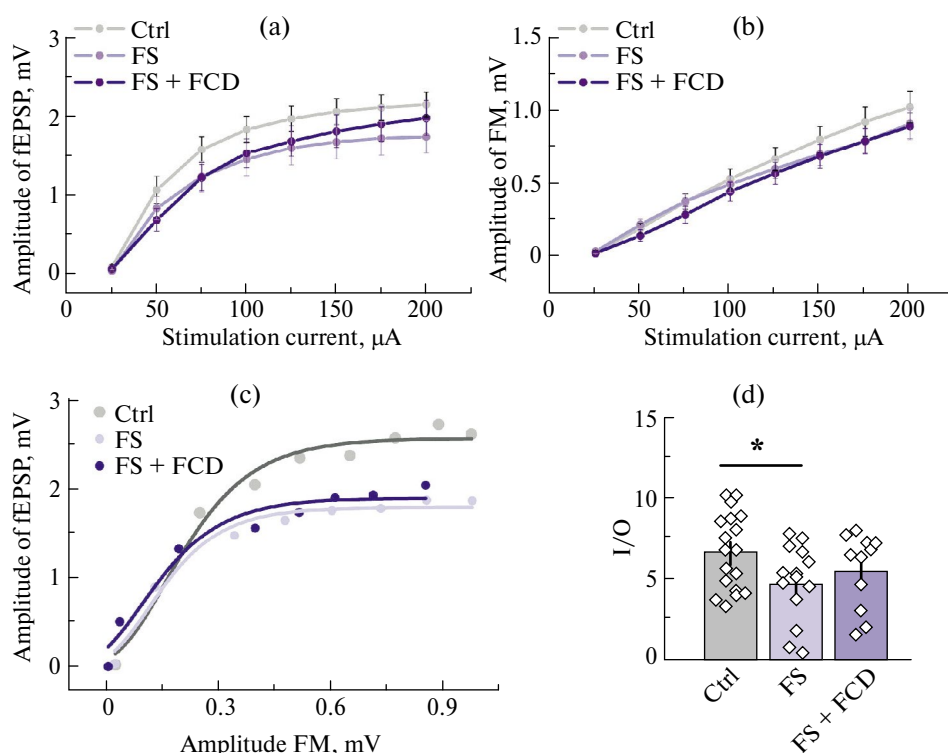


Рис. 3. Зависимости “вход-выход” (I/O) для амплитуд пВПСП (а) и пресинаптических амплитуд прПС (б), зарегистрированных из гиппокампа в области CA1 у контрольных (Ctrl) и FS крыс. (с) – Репрезентативные примеры I/O зависимостей между амплитудами пВПСП и прПС в срезах гиппокампа у контрольных крыс и крыс с ФС. (d) – Максимальные наклоны I/O были меньше у крыс с ФС, чем у контрольных животных. * – $p < 0.05$ (апостериорный тест Тьюки).

Таким образом, ФС значительно снижают уровень базовой синаптической передачи в поле СА1 гиппокампа, тогда как ФКД не оказывает значимого влияния на этот процесс, нивелируя последствия ФС.

Кратковременная синаптическая пластичность

Для оценки кратковременной синаптической пластичности сравнивали отношения амплитуд пар пВПСП при межстимульном интервале 50 мс. Однофакторный дисперсионный анализ показал, что ФС приводят к значительному увеличению кратковременной фасилитации в синапсах пирамидных клеток зоны СА1 гиппокампа по сравнению с контролем ($F_{2,49} = 10.56$; $p < 0.001$; рис. 4).

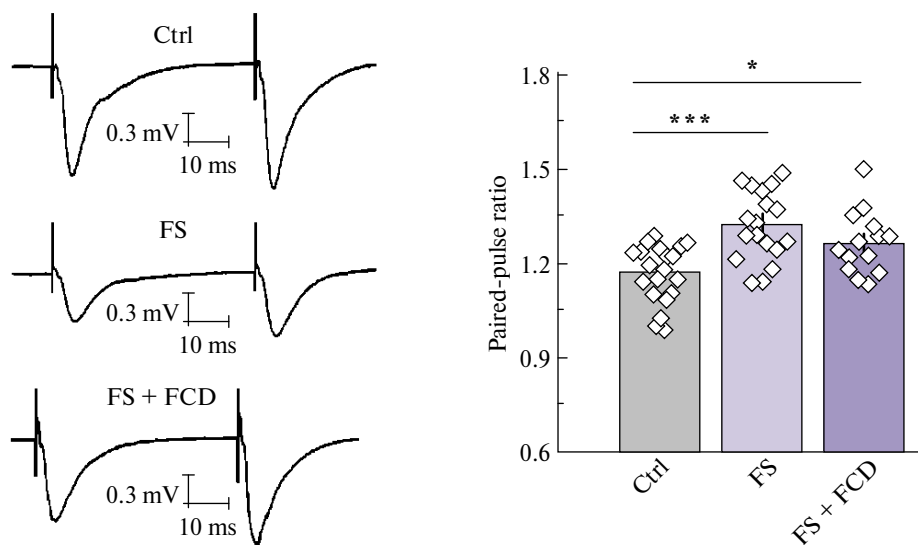


Рис. 4. Величина кратковременной синаптической фасилитации увеличивается у крыс, перенесших ФС. (а) – Репрезентативные примеры вызванных полевых ответов в поле СА1 гиппокампа контрольной (Ctrl) и экспериментальных (FS и FS+FCD) групп при межстимульном интервале 50 мс. (б) – Величина кратковременной синаптической фасилитации при межстимульном интервале 50 мс у контрольных и экспериментальных групп. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ (апостериорный тест Тьюки).

Увеличение фасилитации может свидетельствовать о снижении вероятности высвобождения пресинаптического глутамата, что может быть одним из компенсаторных механизмов, предотвращающих эпилептогенез после ФС. При этом кортикальная мальформация (ФКД) ослабляла этот эффект.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование было направлено на изучение влияния ФС на синаптическую передачу в гиппокампе крыс с ФКД, вызванной замораживанием коры головного мозга. Наши результаты демонстрируют, что ФС вызывают значительные изменения в синаптической передаче в гиппокампе, включая повышение порога генерации популяционных спайков и снижение эффективности глутаматергической передачи. Эти изменения, вероятно, носят компенсаторный характер и направлены на предотвращение

гипервозбудимости и эпилептогенеза. Однако при наличии ФКД эти компенсаторные механизмы нарушаются, что может объяснить повышенный риск развития эпилепсии у пациентов с врожденными аномалиями коры.

Гиппокамп играет важную роль не только в процессах памяти и обучения [24], но и в генерации эпилептической активности, особенно при височной эпилепсии [25, 26]. Его высокая уязвимость к различным патологическим воздействиям, включая ФС [27], делает его важной мишенью для изучения механизмов эпилептогенеза [28–30]. Известно, что гиппокамп обладает высокой пластичностью и способностью к реорганизации нейронных сетей, что может как способствовать адаптации к патологическим условиям, так и провоцировать развитие эпилептической активности [31].

В нашем исследовании мы наблюдали значительные изменения в синаптической передаче в области СА1 гиппокампа после ФС, включая повышение порога генерации популяционных спайков и снижение эффективности глутаматергической передачи. Эти изменения, вероятно, являются частью компенсаторных механизмов, направленных на предотвращение гипервозбудимости и снижение риска эпилептогенеза. Например, снижение вероятности высвобождения глутамата, что было выявлено по увеличению парной фасилитации, может быть адаптивной реакцией, направленной на минимизацию эксайтотоксичности и чрезмерной активации нейронных сетей. Это согласуется с данными предыдущих исследований, которые выявили другие компенсаторные изменения, в частности то, что ФС приводят к быстрому снижению эффективности синаптической передачи и интернализации AMPA-рецепторов в гиппокампе [32], также к увеличению экспрессии транспортера глутамата GLT-1 [33], что может способствовать снижению концентрации глутамата в синаптической щели, а это тоже предотвращает эксайтотоксичность [34]. Важно отметить, что эти компенсаторные изменения могут иметь различные последствия. С одной стороны, снижение возбудимости нейронных сетей гиппокампа может защитить мозг от развития повторных судорог. Это подтверждается экспериментами *in vivo*, в которых было показано увеличение порога судорог, вызванных пентилентетразолом [35], а также увеличение порога тока для развития тонических судорог при электрошоке у взрослых крыс [16]. Однако, с другой стороны, снижение возбуждающей передачи в незрелом мозге может задерживать его функциональное созревание, что потенциально приводит к когнитивным нарушениям [17]. Наши результаты совпадают с данными клинических исследований, согласно которым ФС могут оказывать влияние на развитие нервной системы, вызывая широкий спектр нарушений, но сами по себе они редко приводят к эпилепсии [36].

Одним из ключевых результатов нашего исследования стало то, что наличие ФКД полностью нивелировало компенсаторные изменения в гиппокампе, которые наблюдались у животных с ФС без ФКД. В группе FS+FCD компенсаторные изменения в гиппокампе отсутствовали: показатели синаптической передачи не отличались от контрольной группы. Это указывает на то, что ФКД блокирует запуск защитных механизмов в гиппокампе в ответ на ФС. В нашей работе ФКД, вызванная замораживанием коры головного мозга, является экспериментальной моделью микрогирии – порока развития коры, который часто ассоциируется с тяжелыми формами эпилепсии, включая фармакорезистентные случаи [37, 38]. У человека микрогирия возникает вследствие нарушений пролиферации, миграции и постмиграционного развития нейронов, что приводит к структурным и функциональным аномалиям коры [39, 40]. В модели ФКД на грызунах, индуцированной замораживанием коры на P0, наблюдаются характерные изменения, включая повышенную склонность к эпилептиформной активности, особенно во время сна [41], а также повышенная уязвимость к длительным ФС на P10 [42]. Однако в нашем исследовании мы не обнаружили ярких различий в протекании фебрильных судорог в группах FS и FS+FCD, поэтому не можем подтвердить это наблюдение Gibbs с соавт. [42].

Нарушение компенсаторных процессов в условиях ФКД может быть связано с несколькими факторами. Так, структурные аномалии коры, характерные для ФКД, могут нарушать нормальную функциональную связь между корой и гиппокампом, что делает гиппокамп менее способным к адаптации. В экспериментах *in vitro* на переживающих срезах мозга показана высокая вероятность развития эпилептиформной активности в зоне вблизи микрогирии [43–45]. Появилось предположение, что это обусловлено изменением соотношения возбуждающих и тормозных входов, что связано с отсутствием 4-го слоя в микрогирии и вызывает реорганизацию афферентных входов, особенно таламокортикальных. Эти входы находят соответствующие ламинарные мишени в коре, окружающей мальформацию в парамикрогиральной области [46]. Следовательно, основным фактором, способствующим гипервозбудимости области, окружающей мальформацию, считается ее гипериннервация афферентами, которые потеряли свои мишени внутри мальформации [47–50]. ФКД также может вызывать изменения в экспрессии ключевых молекул, участвующих в регуляции синаптической передачи, таких как транспортеры глутамата (EAATs). В диспластических корковых областях были выявлены нарушения в распределении транспортеров возбуждающих аминокислот (EAATs). Эти нарушения наблюдались как в модели фокального повреждения от замораживания [51], так и в неокортикальных образцах, удаленных у пациентов с медикаментозно-резистентной фокальной эпилепсией, вызванной корковой дисплазией [52], они также могут приводить к нарушениям клиренса глутамата и гипервозбудимости [34]. Однако как именно эти нарушения в области кортикальной мальформации могут влиять на функции гиппокампа, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, наши результаты помогают объяснить, почему у некоторых пациентов с ФС в анамнезе развивается эпилепсия, а у других – нет [53, 54]. У пациентов без структурных аномалий мозга ФС чаще приводят к компенсаторным изменениям в гиппокампе, которые предотвращают дальнейшую гипервозбудимость и эпилептогенез. Однако у пациентов с ФКД или другими пороками развития коры эти компенсаторные механизмы нарушаются, что повышает риск развития эпилепсии. Это подчеркивает важность ранней диагностики структурных аномалий мозга у детей с ФС для оценки риска развития эпилепсии и разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты демонстрируют, что ФС вызывают компенсаторные изменения в гиппокампе, направленные на предотвращение гипервозбудимости и эпилептогенеза. Однако при наличии ФКД эти компенсаторные механизмы нарушаются, что может объяснить повышенный риск развития эпилепсии у пациентов с врожденными аномалиями коры головного мозга. Это подчеркивает важность изучения взаимодействия между врожденными аномалиями коры и функциональными изменениями в гиппокампе для понимания механизмов эпилептогенеза. Дальнейшие исследования, направленные на изучение долгосрочных последствий ФС и ФКД, включая возможность развития спонтанных рецидивирующих судорог во взрослом возрасте, могут помочь в разработке новых стратегий профилактики и лечения эпилепсии у пациентов с двойной патологией.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Э.Р. Сабировой за помощь в подготовке гистологических срезов.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (Т. Ю. П. и А. В. З.), сбор данных (Т. Ю. П.), обработка данных (Т. Ю. П.), написание и редактирование манускрипта (Т. Ю. П. и А. В. З.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-15-00293).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комитета по уходу и использованию животных Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук (протокол № 1-9/2024, заседания № 1 Комиссии по биоэтике от 31.01.2024 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Leung AKC, Hon KL, Leung TNH* (2018) Febrile seizures: An overview. *Drugs Context* 1–12. <https://doi.org/10.7573/dic.212536>
2. *Vestergaard M, Pedersen CB, Christensen J, Madsen KM, Olsen J, Mortensen PB* (2005) Febrile seizures and risk of schizophrenia. *Schizophr Res* 73: 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.07.004>
3. *Bertelsen EN, Larsen JT, Petersen L, Christensen J, Dalsgaard S* (2016) Childhood Epilepsy, Febrile Seizures, and Subsequent Risk of ADHD. *Pediatrics* 138(2): e20154654. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4654>
4. *Civan AB, Ekici A, Havalı C, Kiliç N, Bostancı M* (2022) Evaluation of the risk factors for recurrence and the development of epilepsy in patients with febrile seizure. *Arq Neuropsiquiatr* 80: 779–785. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755202>
5. *Nelson KB, Ellenberg JH* (1976) Predictors of Epilepsy in Children Who Have Experienced Febrile Seizures. *New Engl J Med* 295: 1029–1033. <https://doi.org/10.1056/nejm197611042951901>
6. *Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R* (2015) Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5: a022392. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022392>
7. *Fauser S, Huppertz H-J, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller D-M, Feil B, Rona S, Kurth C, Rating D, Korinthenberg R, Steinhoff BJ, Volk B, Schulze-Bonhage A* (2006) Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: A retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 129: 1907–1916. <https://doi.org/10.1093/brain/awl133>
8. *Hesdorffer DC, Chan S, Tian H, Allen Hauser W, Dayan P, Leary LD, Hinton VJ* (2008) Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? *Epilepsia* 49: 765–771. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01459.x>
9. *Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R* (2015) Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5: a022392. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022392>
10. *Dubé CM, Ravizza T, Hamamura M, Zha Q, Keebaugh A, Fok K, Andres AL, Nalcioğlu O, Obenaus A, Vezzani A, Baram TZ* (2010) Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: Mechanisms and biomarkers. *J Neurosci* 30: 7484–7494. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0551-10.2010>
11. *Baram TZ, Gerth A, Schultz L* (1997) Febrile seizures: An appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Brain Res Dev Brain Res* 98: 265–270. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(96\)00190-3](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(96)00190-3)
12. *Griflyuk AV, Postnikova TY, Zaitsev AV* (2024) Animal Models of Febrile Seizures: Limitations and Recent Advances in the Field. *Cells* 13(22): 1895. <https://doi.org/10.3390/cells13221895>

13. Dvorák K, Feit J (1977) Migration of neuroblasts through partial necrosis of the cerebral cortex in newborn rats-contribution to the problems of morphological development and developmental period of cerebral microgyria. Histological and autoradiographical study. *Acta Neuropathol* 38: 203–212.
<https://doi.org/10.1007/BF00688066>
14. Scantlebury MH, Gibbs SA, Foadjo B, Lema P, Psarropoulou C, Carmant L (2005) Febrile seizures in the predisposed brain: A new model of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 58: 41–49.
<https://doi.org/10.1002/ana.20512>
15. Scantlebury MH, Ouellet P-L, Psarropoulou C, Carmant L (2004) Freeze lesion-induced focal cortical dysplasia predisposes to atypical hyperthermic seizures in the immature rat. *Epilepsia* 45: 592–600.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.51503.x>
16. Griflyuk AV, Postnikova TY, Malkin SL, Zaitsev AV (2023) Alterations in Rat Hippocampal Glutamatergic System Properties after Prolonged Febrile Seizures. *Int J Mol Sci* 24: 16875.
<https://doi.org/10.3390/ijms242316875>
17. Griflyuk AV, Postnikova TY, Zaitsev AV (2022) Prolonged Febrile Seizures Impair Synaptic Plasticity and Alter Developmental Pattern of Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)-Immunoreactive Astrocytes in the Hippocampus of Young Rats. *Int J Mol Sci* 23: 12224.
<https://doi.org/10.3390/ijms232012224>
18. Diespirov GP, Postnikova TY, Griflyuk AV, Kovalenko AA, Zaitsev AV (2023) Alterations in the Properties of the Rat Hippocampus Glutamatergic System in the Lithium-Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Biochemistry (Moscow)* 88: 353–363.
<https://doi.org/10.1134/S0006297923030057>
19. Dvorák K, Feit J (1977) Migration of neuroblasts through partial necrosis of the cerebral cortex in newborn rats-contribution to the problems of morphological development and developmental period of cerebral microgyria. Histological and autoradiographical study. *Acta Neuropathol* 38: 203–212.
<https://doi.org/10.1007/BF00688066>
20. Postnikova TY, Griflyuk AV, Amakhin DV, Kovalenko AA, Soboleva EB, Zubareva OE, Zaitsev AV (2021) Early Life Febrile Seizures Impair Hippocampal Synaptic Plasticity in Young Rats. *Int J Mol Sci* 22: 8218.
<https://doi.org/10.3390/ijms22158218>
21. Postnikova TY, Amakhin DV, Trofimova AM, Smolensky IV, Zaitsev AV (2019) Changes in Functional Properties of Rat Hippocampal Neurons Following Pentylenetetrazole-induced Status Epilepticus. *Neuroscience* 399: 103–116.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.12.029>
22. Abegg MH, Savic N, Ehrengreuer MU, McKinney RA, Gähwiler BH (2004) Epileptiform activity in rat hippocampus strengthens excitatory synapses. *J Physiol* 554: 439–448.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.052662>
23. Müller L, Tokay T, Porath K, Köhling R, Kirschstein T (2013) Enhanced NMDA receptor-dependent LTP in the epileptic CA1 area via upregulation of NR2B. *Neurobiol Dis* 54: 183–193.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.12.011>
24. Ólafsdóttir HF, Bush D, Barry C (2018) The Role of Hippocampal Replay in Memory and Planning. *Current Biol* 28: R37–R50.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.10.073>
25. Bartsch T, Wulff P (2015) The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability. *Neuroscience* 309: 1–16.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.084>
26. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP (2002) Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 135: 237–251.
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(02\)35023-4](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(02)35023-4)
27. Toth Z, Yan X-XX, Haftoglou S, Ribak CE, Baram TZ (1998) Seizure-induced neuronal injury: Vulnerability to febrile seizures in an immature rat model. *J Neurosci* 18: 4285–4294.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-11-04285.1998>
28. Lewis DV, Voyvodic J, Shinnar S, Chan S, Bello JA, Moshé SL, Nordli DR, Frank LM, Pellock JM, Hesdorffer DC, Deng X, Sun S (2024) Hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy following febrile status epilepticus: The FEBSTAT study. *Epilepsia* 65: 1568–1580.
<https://doi.org/10.1111/epi.17979>
29. Sokol DK, Demyer WE, Edwards-Brown M, Sanders S, Garg B (2003) From swelling to sclerosis: Acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure. *Seizure* 12: 237–240.
[https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(02\)00195-4](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(02)00195-4)

30. Peng S-J, Hsieh KL-C, Lin Y-K, Tsai M-L, Wong T-T, Chang H (2021) Febrile seizures reduce hippocampal subfield volumes but not cortical thickness in children with focal onset seizures. *Epilepsy Res* 179: 106848.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106848>
31. Cho K-O, Lybrand ZR, Ito N, Brulet R, Tafacory F, Zhang L, Good L, Ure K, Kernie SG, Birnbaum SG, Eisch AJ, Hsieh J (2015) Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nat Commun* 6: 6606.
<https://doi.org/10.1038/ncomms7606>
32. Postnikova TY, Gryflyuk AV, Zhigulin AS, Soboleva EB, Barygin OI, Amakhin DV, Zaitsev AV (2023) Febrile Seizures Cause a Rapid Depletion of Calcium-Permeable AMPA Receptors at the Synapses of Principal Neurons in the Entorhinal Cortex and Hippocampus of the Rat. *Int J Mol Sci* 24: 12621.
<https://doi.org/10.3390/ijms241612621>
33. Crespo M, León-Navarro DA, Martín M (2021) Glutamatergic System is Affected in Brain from an Hyperthermia-Induced Seizures Rat Model. *Cell Mol Neurobiol* 42(5): 1501–1521.
<https://doi.org/10.1007/s10571-021-01041-2>
34. Zaitsev AV, Smolensky IV, Jorratt P, Ovsepian SV (2020) Neurobiology, Functions, and Relevance of Excitatory Amino Acid Transporters (EAATs) to Treatment of Refractory Epilepsy. *CNS Drugs* 34: 1089–1103.
<https://doi.org/10.1007/s40263-020-00764-y>
35. Gonzalez-Ramirez M, Salgado-Ceballos H, Orozco-Suarez SA, Rocha L (2009) Hyperthermic seizures and hyperthermia in immature rats modify the subsequent pentylenetetrazole-induced seizures. *Seizure* 18: 533–536.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.04.011>
36. Scott RC (2014) Consequences of febrile seizures in childhood. *Curr Opin Pediatr* 26: 662–667.
<https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000153>
37. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB (2008) Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 10: 47–62.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.1/rjleventer>
38. Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R (2015) Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5: a022392.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022392>
39. Barkovich AJ (2010) Current concepts of polymicrogyria. *Neuroradiology* 52: 479–487.
<https://doi.org/10.1007/s00234-009-0644-2>
40. Parrini E, Conti V, Dobyns WB, Guerrini R (2016) Genetic basis of brain malformations. *Mol Syndromol* 7: 220–233.
<https://doi.org/10.1159/000448639>
41. Williams AJ, Zhou C, Sun Q-Q (2016) Enhanced burst-suppression and disruption of local field potential synchrony in a mouse model of focal cortical dysplasia exhibiting spike-wave seizures. *Front Neural Circuits* 10: 93.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00093>
42. Gibbs SA, Scantlebury MH, Awad P, Lema P, Essouma JB, Parent M, Descarries L, Carmant L (2008) Hippocampal atrophy and abnormal brain development following a prolonged hyperthermic seizure in the immature rat with a focal neocortical lesion. *Neurobiol Dis* 32: 176–182.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.07.005>
43. Jacobs KM, Gutnick MJ, Prince DA (1996) Hyperexcitability in a Model of Cortical Maldevelopment. *Cerebral Cortex* 6: 514–523.
<https://doi.org/10.1093/cercor/6.3.514>
44. Jacobs KM, Hwang BJ, Prince DA (1999) Focal epileptogenesis in a rat model of polymicrogyria. *J Neurophysiol* 81: 159–173.
<https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.1.159>
45. Luhmann HJ, Raabe K, Qüi M, Zilles K (1998) Characterization of neuronal migration disorders in neocortical structures: Extracellular *in vitro* recordings. *Eur J Neurosci* 10: 3085–3094.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00311.x>
46. Jacobs KM (1999) Experimental Microgyri Disrupt the Barrel Field Pattern in Rat Somatosensory Cortex. *Cerebral Cortex* 9: 733–744.
<https://doi.org/10.1093/cercor/9.7.733>
47. Jacobs KM, Kharazia VN, Prince DA (1999) Mechanisms underlying epileptogenesis in cortical malformations. *Epilepsy Res* 36: 165–188.
[https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00050-9)
48. Zsombok A, Jacobs KM (2007) Postsynaptic currents prior to onset of epileptiform activity in rat microgyria. *J Neurophysiol* 98: 178–186.
<https://doi.org/10.1152/JN.00106.2007>

49. *Jacobs KM, Prince DA* (2005) Excitatory and inhibitory postsynaptic currents in a rat model of epileptogenic microgyria. *J Neurophysiol* 93: 687–696.
<https://doi.org/10.1152/JN.00288.2004>
50. *Jin X, Jiang K, Prince DA* (2014) Excitatory and inhibitory synaptic connectivity to layer V fast-spiking interneurons in the freeze lesion model of cortical microgyria. *J Neurophysiol* 112: 1703–1713.
<https://doi.org/10.1152/JN.00854.2013>
51. *Hanson E, Danbolt NC, Dulla CG* (2016) Astrocyte membrane properties are altered in a rat model of developmental cortical malformation but single-cell astrocytic glutamate uptake is robust. *Neurobiol Dis* 89: 157–168.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.02.012>
52. *González-Martínez JA, Ying Z, Prayson R, Bingaman W, Najm I* (2011) Glutamate clearance mechanisms in resected cortical dysplasia: Labor Investigation. *J Neurosurg* 114: 1195–1202.
<https://doi.org/10.3171/2010.10.JNS10715>
53. *French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, Spencer DD* (1993) Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34: 774–780.
<https://doi.org/10.1002/ana.410340604>
54. *Theodore WH, Bhatia S, Hattai J, Fazilat S, DeCarli C, Bookheimer SY, Gaillard WD* (1999) Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology* 52: 132–136.
<https://doi.org/10.1212/wnl.52.1.132>

The Impact of Febrile Seizures on Synaptic Transmission in the Hippocampus of Rats with Freezing-Induced Focal Cortical Dysplasia

T. Y. Postnikova^{a,*}, and A. V. Zaitsev^a

^a *Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: tapost2@mail.ru*

Febrile seizures (FS) in early childhood can lead to the development of epilepsy; however, in most cases, they resolve without consequences. The neurophysiological mechanisms that protect the brain from the effects of FS remain poorly understood. It is also known that the risk of epilepsy significantly increases if a child has congenital abnormalities in the structure of the cerebral cortex. In this study, we examined functional changes in the hippocampus of young rats subjected to FS on the 10th postnatal day (P10) with freezing-induced focal cortical dysplasia (FCD) on P0. Experiments were conducted on three groups of animals: 1) control group (Ctrl) – rats without FS and FCD; 2) FS group – rats subjected to hyperthermia-induced FS on P10; 3) FS+FCD group – rats with cortical freezing on P0 and FS on P10. Using recordings of local synaptic potentials in the CA1 region of the hippocampus, we found that FS led to significant changes in synaptic transmission. In the FS group, there was an increase in the threshold for population spike generation, a decrease in the synaptic transmission efficacy ratio, and an increase in the paired-pulse ratio. These changes indicate reduced activity of CA3-CA1 glutamatergic synapses, which may represent a compensatory response preventing epileptogenesis. However, in the FS+FCD group, such compensatory changes were absent: synaptic transmission parameters did not differ from those in the control group. This suggests that FCD impedes the activation of protective mechanisms in the hippocampus in response to FS. Thus, the presence of cortical dysplasia may increase the risk of epilepsy following FS by blocking natural compensatory processes. Our results highlight the importance of studying the interaction between congenital cortical developmental abnormalities and the consequences of FS for understanding the mechanisms of epileptogenesis.

Keywords: febrile seizures, focal cortical dysplasia, synaptic transmission, hippocampus, epileptogenesis, population spike, glutamatergic synapses