
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**КРАТКОВРЕМЕННАЯ СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ НЕЙРОННЫХ
СЕТЕЙ ГИППОКАМПА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА**

© 2025 г. А. В. Савотченко^{1, *}, Е. Н. Чуян²

¹*Азовский государственный педагогический университет, Бердянск, Россия*

²*Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского,*

Симферополь, Республика Крым, Россия

**E-mail: asavotchenko@yandex.ru*

Поступила в редакцию 16.07.2025 г.

После доработки 21.08.2025 г.

Принята к публикации 21.08.2025 г.

Нарушение синаптической пластичности служит характерным признаком ряда неврологических расстройств, успешно моделируемых на животных. Кратковременные формы пластичности обеспечивают динамическую регуляцию синаптической эффективности в ответ на различные паттерны нейрональной активности и в значительной степени зависят от поддержания оптимальных условий микроокружения нейронов, ключевым регулятором которых выступает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В последние годы ГЭБ рассматривается как активный участник поддержания гомеостаза ЦНС, а его дисфункция признается одним из триггеров многих неврологических патологий. Нами разработан способ моделирования ранних последствий дисфункции ГЭБ *in vitro* путем адаптации ионного состава инкубационного раствора к плазме крови с добавлением тромбина. В настоящем исследовании проанализированы особенности кратковременной синаптической пластичности CA3-CA1-нейронных сетей гиппокампа в ранний период после моделируемой дисфункции ГЭБ. Результаты показали значительные изменения кратковременной синаптической пластичности в гиппокампе на фоне моделирования дисфункции ГЭБ. Мы наблюдали усиление парной фасилитации (PPF) на интервалах 25 и 50 мс, что указывает на пресинаптический характер изменений в высвобождении нейромедиатора. Кроме того, было зарегистрировано значительное увеличение амплитуды посттетанической потенциации (ПТП), свидетельствующее о повышенной реактивности нейронных сетей CA3-CA1. Селективное усиление ранней, зависящей от активности фазы, пластичности после высокочастотной стимуляции при отсутствии изменений в общей временной динамике позволяет предположить специфическую модуляцию паттерн-зависимой кратковременной пластичности при патологии ГЭБ. Ранее в идентичных условиях была продемонстрирована индукция эпилептиформной активности нейронных сетей гиппокампа. Таким образом, настоящее исследование характеризует специфические изменения синаптических свойств на этапе формирования патологического состояния, потенциально способного приводить к долговременным последствиям.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, синаптическая пластичность, гиппокамп, парная фасилитация, посттетаническая потенциация, тромбин

DOI: 10.7868/S2658655X25100034

ВВЕДЕНИЕ

Кратковременная пластичность – это динамические изменения эффективности синаптической передачи на временных масштабах от миллисекунд до секунд (фасилитация, депрессия, посттетаническая потенциация), которые обусловлены вариациями вероятности высвобождения нейромедиатора и объема пресинаптических запасов [1, 2]. В гиппокампе данный вид пластичности играет ключевую роль в фильтрации и интеграции входящих сигналов, выполняя функцию “динамического фильтра”: она усиливает передачу релевантных по времени и частоте всплесков, подавляет фоновые и слишком длительные сигналы и тем самым помогает гиппокампу эффективно кодировать, хранить и воспроизводить временные и пространственные паттерны информации [3, 4]. При дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) гиппокамп часто страдает первым, будучи более чувствительным к различным повреждающим факторам, чем другие области мозга [5]. Подобная избирательная уязвимость может быть связана с “хрупкостью” ГЭБ в данной области, что делает ее более склонной к нарушению транспортных механизмов, которые работают для поддержания внутренней среды. Более того, нарушение ГЭБ может являться общей причиной развития патологии под влиянием различных повреждающих факторов. Исследования показали, что гиппокамп особенно чувствителен к таким ГЭБ-ассоциированным негативным воздействиям на головной мозг, как нейроактивные патогены (вирус простого герпеса и пр.) [6], нейротоксины (мышьяк и пр.) [7], эпилепсия, в особенности фокальная, в большинстве случаев характеризующаяся гиппокампальным склерозом [8, 9], психологическая травма (стресс в раннем возрасте и посттравматическое стрессовое расстройство) [10, 11], болезнь Альцгеймера [12], приобретенное поражение мозга (ишемия/гипоксия, черепно-мозговая травма) [13, 14], эндокринные расстройства (диабет 2-го типа) [15].

Нарушение барьерных свойств сопровождается изменением ионного гомеостаза, проникновением плазмменных белков в мозговую ткань и активацией воспалительных процессов, что, в свою очередь, приводит к синаптической дисфункции и состоянию гипервозбудимости [16–18]. Исследование механизмов дисфункции ГЭБ *in vivo* представляет значительные методологические сложности, что ограничивает понимание молекулярных основ данного процесса [19]. Для преодоления этих ограничений нами была разработана воспроизводимая модель дисфункции ГЭБ *in vitro*, основанная на модификации ионного состава искусственной спинномозговой жидкости и добавлении тромбина [20].

Целью настоящего исследования явилось установление характеристик кратковременной синаптической пластичности в экспериментальных условиях дисфункции ГЭБ, отображающей быстрые формы модуляции синаптической эффективности, которые играют ключевую роль в обработке информации и кратковременной памяти.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проводили с использованием 21-дневных самцов крыс линии Wistar (Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова национального исследовательского центра “Курчатовский институт”, питомник лабораторных животных “Рапполово”). Животные содержались в стандартных условиях естественного светового режима при температуре 18–22 °С, с постоянным, свободным доступом к воде и пище. В виварии использовался подстил на основе початков кукурузы (ООО “Зилубаг”, Россия) и полноценный гранулированный корм ЛБК-120 (ЗАО “Тосненский комбикормовый завод”, Россия).

В день проведения эксперимента крыс анестезировали диэтиловым эфиром с последующей декапитацией гильотиной (ООО “ИнтерЛаб”, Санкт-Петербург, Россия). Переживающие срезы, содержащие энторинальную кору, гиппокамп, субикулум

и неокортикальные области (Te2 и Te3), получали по протоколу, описанному ранее, с некоторыми модификациями [20]. Мозг извлекали из черепной коробки и помещали в ледяную аэрированную карбогеном (95% O₂/5% CO₂) искусственную спинномозговую жидкость (ИСМЖ) следующего состава (ммоль/л): NaCl – 119; KCl – 3.5; CaCl₂ – 2; MgCl₂ – 1.3; NaHCO₃ – 26; NaH₂PO₄ – 1; глюкоза – 11; pH 7.35. Мозжечок и участок лобной доли были отделены от основной структуры. Оставшуюся часть мозга располагали на платформе вибратора (Vibroslice NVSL, World Precision Instruments Inc., США) и под углом 30–35 градусов нарезали горизонтальные участки мозга толщиной 500 мкм. Для эксперимента отбирали 3–4 секции из дорзальной части гиппокампа [21]. Срезы выдерживали в оксигенированном растворе ИСМЖ при комнатной температуре не менее 90 мин перед использованием. В экспериментах использовали не более трех срезов от одного животного.

Дизайн исследования. Переживающие срезы мозга располагали в регистрационной камере электрофизиологической установки погружного типа, где они находились в условиях беспрерывной перфузии аэрированным раствором ИСМЖ со скоростью потока 2–4 мл/мин (30–32 °С). Объем камеры составлял 0.8 мл, жидкость покрывала исследуемый срез примерно на 500 мкм. Визуализацию отдельных слоев гиппокампа осуществляли с помощью 4-кратного объектива, установленного на микроскоп Olympus BX51 WI (Токио, Япония). Отведение вызванных полевых потенциалов производили от радиального слоя области CA1 гиппокампа с использованием усилителя переменного тока (PC501A, Warner Instruments Corp., США) с помощью стеклянных микроэлектродов (сопротивление 2–3 МОм), заполненных раствором ИСМЖ. Стимулирующий и регистрирующий электроды располагали на поверхности среза на расстоянии примерно 400 мкм друг от друга. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) вызывали путем стимуляции коллатералей Шаффера на уровне поля CA3 гиппокампа с помощью концентрического биполярного стимулирующего электрода (FHC Inc., США), подключенного к стимулятору с изолированным выходом (ISO-Flex, A. M. P. Instruments, Израиль). В начале каждого эксперимента определяли максимальную синаптическую реакцию, последовательно повышая силу тока от 25 до 800 мкА. Порогом стимуляции считали минимальный ток, при котором фиксировался популяционный спайк. Для регистрации базовых условий текущие значения стимуляции устанавливали на уровне 30% от максимального ответа. Интенсивность стимуляции варьировала от 150 до 400 мкА. Раздражение осуществляли каждые 20 с. Протокол стимуляции синаптической пластичности применялся после 10–20 мин записи стабильной базовой линии. В экспериментах по исследованию парной фасилитации (PPF) 2 стимула подавали на коллатерали Шаффера CA3-области гиппокампа с интервалом от 25, 50, 100, 200 и 300 мс. Величину PPF определяли как соотношение амплитуды второго ответа к первому (A₂/A₁). При изучении посттетанической потенциации (ПТП) применяли протокол высокочастотной тетанической стимуляции, состоящий из 15 импульсов, подаваемых с частотой 50 Гц. Посттетанические ответы записывали с той же периодичностью, что и базовую линию, в течение 10 мин. Пластичность, зависящую от активности, оценивали путем измерения амплитуды пВПСП внутри стимуляционного трека после каждого из 15 импульсов. Амплитуда наносимого раздражения оставалась постоянной на протяжении всего эксперимента. Полученные записи оцифровывали на частоте 10 кГц с использованием аналогово-цифрового преобразователя (National Instruments, США) и сохраняли на компьютер с помощью программы WinWCP (Strathclyde Electrophysiology Software, Великобритания).

Ранние последствия дисфункции ГЭБ в срезах мозга имитировали путем адаптации концентрационных значений электролитов базового раствора ИСМЖ к такому в сыворотке крови [16], с последующим добавлением тромбина (Sigma-Aldrich, США) в концентрации 5 Ед/мл. Раствор плазматического ионного состава содержал (ммоль/л): NaCl – 125; KCl – 5; CaCl₂ – 1; MgCl₂ – 0.8; NaHCO₃ – 24; NaH₂PO₄ – 1.25;

глюкоза – 11; pH = 7.35. Срезы мозга инкубировали в экспериментальном растворе в течение 20 мин перед началом регистрации.

Обработка данных. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ Clampfit (Axon Instruments, США), Origin 7.5 (OriginLab, США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad, США). Анализ выборок включал определение среднего, стандартного отклонения и ошибки среднего. Нормальность распределения определяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Для оценки статистической вероятности межгрупповой разницы в случае параметрических выборок использовали непарный двухсторонний *t*-критерий Стьюдента. Изменения ПТП и пластичности, зависящей от активности, рассчитывали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями. Достоверными считались значения при $p < 0.05$. Данные представлены как среднее $\pm$ ошибка среднего; размеры выборки усреднения приведены в скобках.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменения парной фасилитации в условиях дисфункции ГЭБ

В первой серии экспериментов мы проводили анализ поведения RPF как инструмента для определения вовлеченности пресинаптического локуса в изменения синаптической пластичности в модельных условиях нарушения целостности ГЭБ. Парная пластичность может проявляться в виде фасилитации либо депрессии, в зависимости от изначального уровня вероятности высвобождения нейромедиатора из пресинаптической терминали [1, 22]. В нашем случае была отмечена фасилитация во всех анализируемых срезах вне зависимости от длительности интервала между стимулами, с максимальным эффектом при промежутке между раздражениями, равном 50 мс в контроле и 25 мс при дисфункции ГЭБ (рис. 1а). Мы обнаружили значительное увеличение RPF в экспериментальных условиях нарушения барьера при межстимульном интервале 25 мс (контроль: 1.38 ± 0.07 ($n = 10$); модель: 1.71 ± 0.07 ($n = 25$); $t = 3.0$; $p < 0.01$) и 50 мс (контроль: 1.41 ± 0.07 ($n = 10$); модель: 1.61 ± 0.06 ($n = 25$); $t = 1.8$; $p < 0.05$). Соотношение амплитуд пВПСП не различалось при интервалах между стимулами в 100, 200 и 300 мс ($p = 0.08$, $p = 0.11$ и $p = 0.12$ соответственно; рис. 1б).

Посттетаническая потенция CA3-CA1 нейронных сетей гиппокампа при патологии ГЭБ

Синапсы гиппокампа также способны генерировать посттетаническую потенцию [1]. В следующей серии экспериментов мы проверяли, вовлечен ли данный тип кратковременной пластичности в патогенез дисфункции ГЭБ. Нейроны гиппокампа обычно получают последовательные входные сигналы от соседних нейронов в диапазоне частот 20–60 Гц во время задержки выполнения задачи рабочей памяти [23, 24]. Для индукции ПТП применяли кратковременную тетаническую стимуляцию с частотой 50 Гц, состоящую из одной серии 15 импульсов (рис. 2а), которая имитирует данное физиологическое состояние [25].

Регистрацию базовых условий производили путем предъявления тестовых стимулов с интервалом 20 с (частота 0.05 Гц). Посттетанический ответ CA3-CA1 нейронных сетей регистрировали в течение 10 мин ($n = 11$ контроль; $n = 21$ модель).

В среднем продолжительность потенциации, индуцированной тетанической стимуляцией, составляла 4–6 мин. Максимальное значение амплитуды ПТП в контрольных и экспериментальных условиях достигало соответственно $127.5 \pm 3.4\%$ и $147.1 \pm 4.4\%$ от базового уровня, что свидетельствует о значительном увеличении данного показателя при имитации дисфункции ГЭБ ($t = 2.7$; $p < 0.05$, рис. 2б). В ходе исследования

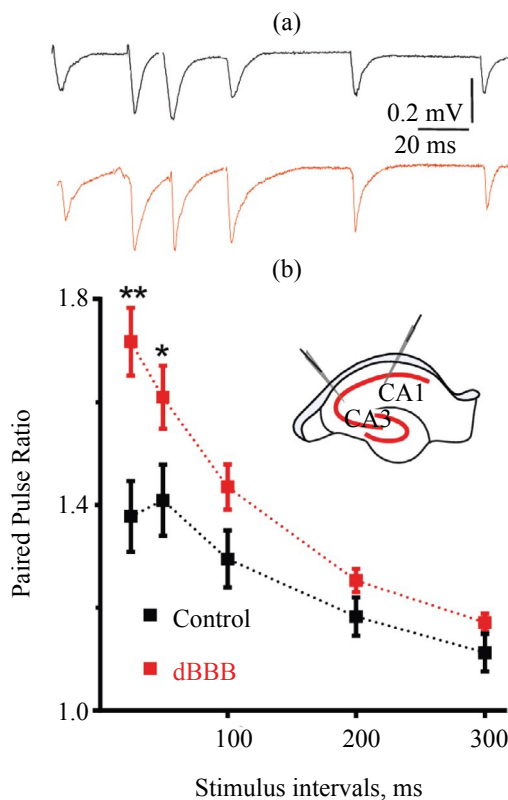


Рис. 1. Усиление парной фасилитации на коротких интервалах в экспериментальных условиях дисфункции ГЭБ (dBBB – blood-brain barrier dysfunction). (a) – Наложение репрезентативных записей пВПСП в ответ на парную стимуляцию CA3-CA1 нейронных сетей с межстимульным интервалом 25, 50, 100, 200, 300 мс. (b) – Изменения в соотношении амплитуды пВПСП, вызванных парной стимуляцией, в зависимости от межстимульного интервала в контроле (черный) и в экспериментальных условиях дисфункции ГЭБ (красный). Значения гистограммы представлены как $mean \pm SEM$, * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

мы не обнаружили изменений величины длительной потенциации, измеренной через 10 мин после короткой (15 импульсов, 50 Гц) тетанической стимуляции, в условиях компрометации ГЭБ ($F(1, 22) = 0.01$, $p = 0.91$).

Пластичность, зависящая от активности, при экспериментальном нарушении проницаемости ГЭБ

На следующем этапе экспериментов мы изучали влияние модельных условий дисфункции ГЭБ на поведение пВПСП в ответ на каждый из 15 импульсов внутри стимула 50 Гц, которое обычно относят к пластичности, зависящей от активности [26]. Повторяющееся раздражение вызывало начальную фасилитацию во всех исследуемых срезах обеих групп с дальнейшим постепенным снижением амплитуды к исходному уровню после 5–6-го импульса и уходом в депрессию после 7–8-го разряда, когда каждый последующий ответ был ниже изначального. Максимальные значения относительной амплитуды пВПСП наблюдались после 2-го импульса как в контрольных (1.38 ± 0.05 ; $n = 11$), так и в экспериментальных условиях (1.78 ± 0.05 ; $n = 21$). Фасилитация пВПСП после 2-го, 3-го и 4-го импульсов была значительно выше при имитации нарушения

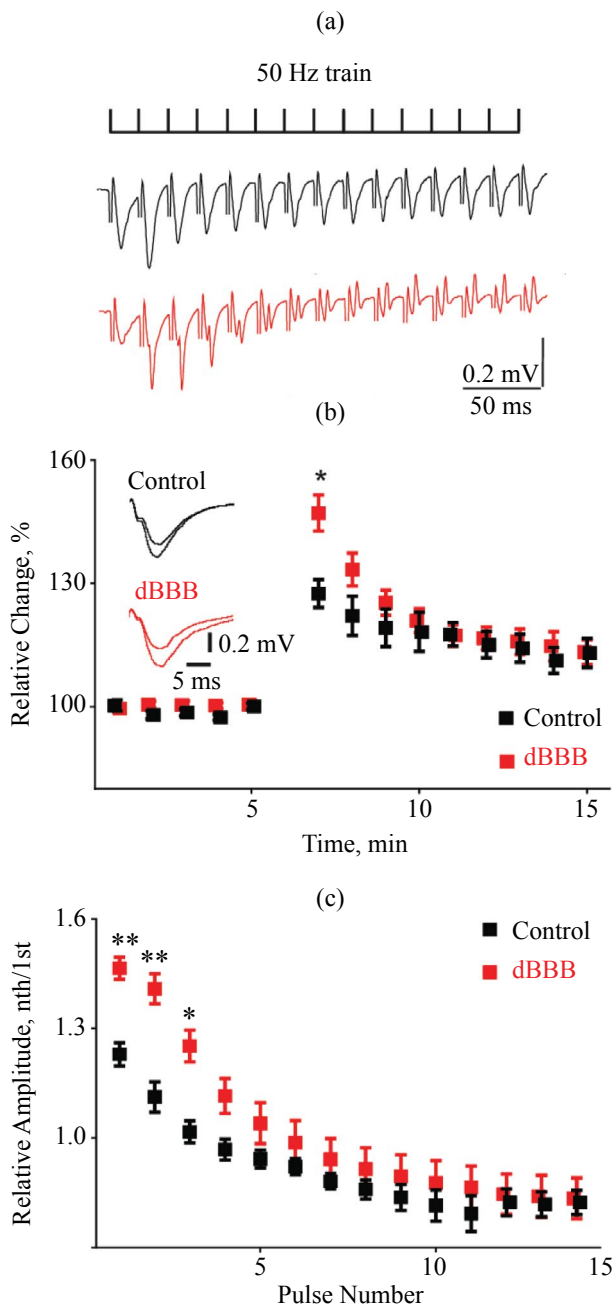


Рис. 2. Селективное увеличение максимальных значений посттетанической потенциации в условиях, имитирующих нарушение ГЭБ. (a) – Репрезентативные регистрации пВПСП во время тетанической стимуляции из 15 стимулов с частотой 50 Гц, где черным обозначены значения контрольной группы, красным – dBBB. (b) – Усредненные значения, нормализованные по базовому уровню, амплитуды пВПСП, вызванные тетанической стимуляцией коллатералей Шаффера (50 Гц); вставка в графике отображает репрезентативные записи пВПСП до и после тетанической стимуляции в контроле (черный) и в модельных условиях (красный). (c) – Относительные значения амплитуды пВПСП в ответ на каждый из 15 импульсов, нормализованные по амплитуде пВПСП, вызванной первым стимулом. Данные представлены как $mean \pm SEM$, * – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$.

ГЭБ ($t = 4.7, p < 0.001$; $t = 4.6, p < 0.001$ и $t = 3.6, p < 0.05$ соответственно, рис. 2с). Однако модельные условия не оказывали группового временного эффекта на пластичность, зависящую от активности ($F(1, 30) = 2.3$; $p = 0.14$), относительные значения пВПСП в конце стимуляционного трека оставались неизменными и составляли 0.71 ± 0.06 в контроле и 0.73 ± 0.09 в модельных условиях. Избирательное увеличение амплитуды пВПСП в начале стимуляционного трека указывает на усиление процессов кратковременной пластичности, зависящих от паттерна активации.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе изучали особенности проявления кратковременной пластичности гиппокампа в экспериментальных условиях, имитирующих ранние последствия дисфункции ГЭБ. Для острой фазы нарушения барьера характерны немедленные изменения в ионном балансе [27, 28], влекущие нарушение калиевого буферирования и соответственного повышения внеклеточного K^+ [29, 30], нарушение кальциевого гомеостаза в дендритных шипиках [31], снижение порога деполяризации нейронов [32], изменение синаптической эффективности и ДВП [33], нарушение кратковременной пластичности [34], связанной со снижением энергообеспечения синаптических процессов. Используемая нами модель представляет собой адекватный способ моделирования дисфункции ГЭБ: при его нарушении концентрация тромбина в мозге возрастает более чем в 200 раз – с примерно 100 пмоль до 25 нмоль [35–37]. Мы применяли 5 Ед/мл (≈ 25 нмоль), что близко к содержанию данной протеазы в ликворе при внутрижелудочковом кровоизлиянии и при этом вызывает PAR1-опосредованное воздействие без структурных повреждений нервной ткани. Эффект развивается достаточно быстро: в наших предыдущих экспериментах эпилептиформная активность возникала непосредственно после попадания тромбина с модифицированным ИСМЖ в камеру регистрации [20]. Учитывая такую скорость реакции, в настоящем исследовании мы детально оценивали кинетику изменения амплитуды пВПСП: эффект модельных условий проявлялся спустя 2–4 мин и достигал устойчивого уровня через 10–15 мин. Предварительная 20-минутная инкубация срезов в экспериментальном растворе обуславливала сложную и специфическую перестройку синаптической пластичности в поле CA1 гиппокампа. Основные результаты работы включают: 1) статистически значимое увеличение парной фасилитации; 2) селективное изменение пластичности, зависящей от активности; 3) выраженное усиление максимальных значений ПТП. Такая комбинация изменений разрешает предположить модуляцию динамических свойств синапса, которые модифицируют его реакцию на разные паттерны активности.

Усиление фасилитации на коротких межстимульных интервалах, которое обычно связывают с остаточным пресинаптическим Ca^{2+} , по-видимому, указывает на снижение исходной вероятности высвобождения везикул из пресинаптической терминали и/или на изменение динамики пресинаптического Ca^{2+} [1]. Кроме того, повышение концентрации K^+ во внеклеточном растворе вследствие нарушения ГЭБ, отраженное в нашей модели, вероятно, частично инактивирует пресинаптические потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы. Как результат, при предъявлении первого из двух стимулов в терминаль входит меньше Ca^{2+} , что снижает начальную вероятность высвобождения медиатора [23]. Феноменологически это проявляется как увеличение RPF при коротких межстимульных интервалах, что мы и наблюдали в наших исследованиях. Отсутствие изменений на интервалах 100–300 мс может объясняться активацией компенсаторных механизмов, так как в этом временном окне начинают работать Ca^{2+} -зависимые K^+ -каналы большой проводимости, усиливается активность Na^+/Ca^{2+} -обменника [1].

Центральным результатом нашего исследования является одновременное увеличение PPF и ПТП. Усиление парной фасилитации является надежным индикатором снижения начальной вероятности высвобождения нейромедиатора (Pr) [1]. Канонически более низкая Pr должна приводить к более медленному истощению пула готовых к высвобождению везикул и, следовательно, к уменьшению степени депрессии во время тетанической стимуляции [25], что мы и наблюдали при изучении пластичности, зависящей от активности. Регистрируемое нами повышение ПТП, вероятно, может быть следствием данного механизма. Ускоренное пополнение пула готовых к высвобождению везикул во время тетануса приводит к тому, что сразу по его окончании в активной зоне оказывается сверхизбыточное количество готовых везикул, что потенциально способно обеспечить более мощную посттетаническую потенцию.

Можно полагать, что речь идет о классическом механизме “гомеостатической пластичности” в патологических условиях. Нейронная сеть оказывается в состоянии “компенсированной гипервозбудимости”: при предъявлении одиночных, нерелевантных сигналов пресинаптический компонент снижает свою активность для предотвращения спонтанных разрядов, в то время как высокочастотная активация вызывает избыточную эффективность как на пре-, так и на постсинаптическом сайте, формируя сверхпрочные связи. Такой механизм может объяснить, почему состояния, связанные с нарушением ГЭБ, часто являются проэпилептогенными – сеть становится предрасположенной к формированию патологически усиленных связей [38].

Наши результаты согласуются с данными, полученными в моделях, где дисфункция ГЭБ имитировалась аппликацией альбумина [29], но отличаются от исследований, в которых использовались модели выраженного нейровоспаления (например, с помощью липополисахарида) или действия тромбина. В этих моделях часто наблюдается, наоборот, уменьшение PPF, что связано с прямым действием цитокинов (например, IL-1 β) или активацией рецепторов PAR-1, которые увеличивают Pr [39, 40]. Это подчеркивает, что характер изменений кратковременной пластичности сильно зависит от конкретного патофизиологического механизма, лежащего в основе дисфункции ГЭБ. Причиной разнонаправленного эффекта тромбина на показатели пластичности является концентрационная зависимость его действия [41]. Так, при высоких концентрациях тромбин ингибирует формирование долговременной пластичности посредством прямой активации PAR1, напротив, при низких концентрациях – индуцирует метапластические изменения, способствуя усилению долговременной пластичности посредством вовлечения оси PAR1 – активированный протеин C (aPC) – эндотелиальный рецептор протеина C (EPCR) [40].

В заключение, наше исследование демонстрирует особый характер поведения CA3-CA1 нейронных сетей гиппокампа в ходе применения разработанного протокола экспериментальной дисфункции ГЭБ, отличающийся от классического состояния повышенного возбуждения нейронов под воздействием стимулирующих факторов. Вероятно, имеет место переход нейронных сетей в специфическое состояние “компенсированной гипервозбудимости”, когда затухание активности на пресинаптическом сайте способно служить гомеостатическим механизмом, защищающим сеть от немедленной активации, однако наблюдаемая постсинаптическая гиперчувствительность к высокочастотной стимуляции может быть предрасполагающим аспектом для развития долгосрочных патологических состояний, таких как эпилептогенез.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Экспериментальная часть работы выполнена в Центре коллективного пользования научным оборудованием “Экспериментальная физиология и биофизика” кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (С. А. В.), сбор данных (С. А. В.), обработка данных (С. А. В.), написание и редактирование манускрипта (С. А. В. и Ч. Е. Н.).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства просвещения РФ по теме “Разработка содержательного и процессуального компонентов системы формирования исследовательских умений школьников в процессе осуществления ими проектной деятельности с использованием технологий искусственного интеллекта” (№ ОТГЕ-2025-0017, 1024122400004-0-5.3.1) и программы исследований № АААА-А21-121011990099-6 “Физиологические механизмы биологического действия факторов разной природы и интенсивности” Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все манипуляции с животными проводили согласно ГОСТ Р 53434-2009 от 02.12.2009, правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований, этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Этического комитета по биоэтике Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (протокол № 5 от 2022 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zucker RS, Regehr WG (2002) Short-term synaptic plasticity. *Ann Rev Physiol* 64: 355–405. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547>
2. Tsodyks MV, Markram H (1997) The neural code between neocortical pyramidal neurons depends on neurotransmitter release probability. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(2): 719–723. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.2.719>
3. Zucker RS (1989) Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 12: 13–31. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.12.030189.000305>
4. Abbott LF, Regehr WG (2004) Synaptic computation. *Nature* 431(7010): 796–803. <https://doi.org/10.1038/nature03010>
5. Davidson T, Stevenson R (2024) Vulnerability of the hippocampus to insults: links to blood–brain barrier dysfunction. *Int J Mol Sci* 25: 1991. <https://doi.org/10.3390/ijms25041991>
6. Yong S, Yong M, Teoh S, Soga T, Parhar I, Chew J, Lim W (2021) The hippocampal vulnerability to herpes simplex virus type I infection: Relevance to Alzheimer's disease and memory impairment. *Front Cell Neurosci* 15: 695738. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.695738>
7. Jing H, Yan N, Fan R, Li Z, Wang Q, Xu K, Hu X, Zhang L, Duan X (2023) Arsenic activates the NLRP3 inflammasome and disturbs the Th1/Th2/Th17/Treg balance in the hippocampus in mice. *Biol Trace Elem Res* 201(7): 3395–3403. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03421-1>
8. Bumanglag A, Sloviter R (2008) Minimal latency to hippocampal epileptogenesis and clinical epilepsy after perforant pathway stimulation-induced status epilepticus in awake rats. *J Comp Neurol* 510(6): 561–580. <https://doi.org/10.1002/cne.21801>

9. Зайцев АВ, Амахин ДВ, Дёмина АВ, Захарова МВ, Ергина ЮЛ, Постникова ТЮ, Диеспиров ГП, Магазаник ЛГ (2021) Синаптические дисфункции при эпилепсии. Рос физиол журн им. ИМ Сеченова 107(4–5): 492–517. [Zaitsev AV, Amakhin DV, Dyomina AV, Zakharova MV, Ergina JL, Postnikova TY, Diespirov GP, Magazanik LG (2021) Synaptic dysfunction in epilepsy. Russ J Physiol 107(4–5): 492–517. (In Russ)]. <https://doi.org/10.31857/S0869813921040166>
10. Dahmen B, Puetz VB, Scharke W, von Polier GG, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K (2018) Effects of early-life adversity on hippocampal structures and associated HPA axis functions. Dev Neurosci 40(1): 13–22. <https://doi.org/10.1159/000484238>
11. Bremner JD, Hoffman M, Afzal N, Cheema FA, Novik O, Ashraf A, Brummer M, Nazeer A, Goldberg J, Vaccarino V (2021) The environment contributes more than genetics to smaller hippocampal volume in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). J Psychiatr Res 137: 579588. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.042>
12. Li H, Zhao Z, Fassini A, Lee HK, Green RJ, Gomperts SN (2025) Impaired hippocampal circuit function underlying memory encoding and consolidation precede robust A β deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. Sci Rep 15(1): 21957. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-05653-2>
13. Schmidt-Kastner R (2015) Genomic approach to selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia-hypoxia. Neuroscience 309: 259–279. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.034>
14. Hicks RR, Smith DH, Lowenstein DH, Saint Marie R, McIntosh TK (1993) Mild experimental brain injury in the rat induces cognitive deficits associated with regional neuronal loss in the hippocampus. J Neurotrauma 10(4): 405–414. <https://doi.org/10.1089/neu.1993.10.405>
15. Nuthikattu S, Milenkovic D, Norman JE, Villablanca AC (2024) Single nuclei transcriptomics in diabetic mice reveals altered brain hippocampal endothelial cell function, permeability, and behavior. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 1870(2): 166970. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2023.166970>
16. Liu R, Collier JM, Abdul-Rahman NH, Capuk O, Zhang Z, Begum G (2024) Dysregulation of ion channels and transporters and blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease and vascular dementia. Aging Dis 15(4): 1748–1770. <https://doi.org/10.14336/AD.2023.1201>
17. Heinemann U, Kaufer D, Friedman A (2012) Blood-brain barrier dysfunction, TGF β signaling, and astrocyte dysfunction in epilepsy. Glia 60(8): 1251–1257. <https://doi.org/10.1002/glia.22311>
18. Seiffert E, Dreier JP, Ivens S, Bechmann I, Tomkins O, Heinemann U, Friedman A (2004) Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. J Neurosci 24(36): 7829–7836. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1751-04.2004>
19. Löscher W, Friedman A (2020) Structural, molecular, and functional alterations of the blood-brain barrier during epileptogenesis and epilepsy: A cause, consequence, or both? Int J Mol Sci 21(2): 591. <https://doi.org/10.3390/ijms21020591>
20. Savotchenko A, Klymenko M, Shypshyna M, Isaev D (2023) The role of thrombin in early-onset seizures. Front Cell Neurosci 17: 1101006. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1101006>
21. Papatheodoropoulos C (2018) Electrophysiological evidence for long-axis intrinsic diversification of the hippocampus. Front Biosci (Landmark Ed) 23(1): 109–145. <https://doi.org/10.2741/4584>
22. Bolshakov AP, Rozov AV (2014) Mechanisms of facilitation and depression in CNS synapses: presynaptic and postsynaptic components. Neurochem J 8(4): 238–276. <https://doi.org/10.1134/S1819712414040023>
23. Хазиев ЭФ, Балашова Д В, Ценцевский АН, Бухараева ЭА, Самигуллин ДВ (2019) Кальциевый транзист и секреция медиатора в разных участках нервного окончания лягушки при изменении условий входа ионов кальция. Рос физиол журн им ИМ Сеченова 105(10): 1262–1270. [Khaziev EF, Balashova DV, Tsentsevitsky AN, Bukharaeva EA, Samigullin DV (2019) Calcium transient and mediator release in different parts of the frog nerve ending on the change of conditions of calcium ions entry. Russ J Physiol 105(10): 1262–2170. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1134/S0869813919100030>

24. *Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger ChE, Fell J* (2010) Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *PNAS* 107(7): 3228–3233.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0911531107>
25. *Jackman SL, Regehr WG* (2017) The mechanisms and functions of synaptic facilitation. *Neuron* 94(3): 447–464.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.047>
26. *Turrigiano GG* (2017) The dialectic of Hebb and homeostasis. *Phil Trans R Soc* 372: 20160258.
<http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0258>
27. *Rasmussen R, O'Donnell J, Ding F, Nedergaard M* (2020) Interstitial ions: A key regulator of state-dependent neural activity? *Prog Neurobiol* 193: 101802.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101802>
28. *Rosenberg GA* (1999) Ischemic brain edema. *Prog Cardiovasc Dis* 42(3): 209–216.
[https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(99\)70003-4](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(99)70003-4)
29. *Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O, Seiffert E, Heinemann U, Friedman A* (2007) TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. *Brain* 130(Pt 2): 535–547.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl317>
30. *Coulter DA, Steinhäuser C* (2015) Role of astrocytes in epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5(3): a022434.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022434>
31. *Ju F, Ran Y, Zhu L, Cheng X, Gao H, Xi X, Yang Z, Zhang S* (2018) Increased BBB permeability enhances activation of microglia and exacerbates loss of dendritic spines after transient global cerebral ischemia. *Front Cell Neurosci* 12: 236.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00236>
32. *Isaeva E, Hernan A, Isaev D, Holmes GL* (2012) Thrombin facilitates seizures through activation of persistent sodium current. *Ann Neurol* 72(2): 192–198.
<https://doi.org/10.1002/ana.23587>
33. *Swissa E, Monsonego U, Yang LT, Schori L, Kamintsky L, Mirloo S, Burger I, Uzzan S, Patel R, Sudmant PH, Prager O, Kaufer D, Friedman A* (2024) Cortical plasticity is associated with blood-brain barrier modulation. *Elife* 12: RP89611.
<https://doi.org/10.7554/eLife.89611>
34. *Lippmann K* (2024) A reduction in the readily releasable vesicle pool impairs GABAergic inhibition in the hippocampus after blood-brain barrier dysfunction. *Int J Mol Sci* 25(13): 6862.
<https://doi.org/10.3390/ijms25136862>
35. *Singh T, Mehra A, Batabyal T, Joshi S, Kapur J* (2025) Thrombin mediates seizures following cortical injury-induced status epilepticus. *Epilepsy Res* 213: 107549.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2025.107549>
36. *Suzuki M, Ogawa A, Sakurai Y, Nishino A, Venohara K, Mizoi K, Yoshimoto T* (1992) Thrombin activity in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 23: 1181–1182.
<https://doi.org/10.1161/01.str.23.8.1181>
37. *Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV* (2019) Blood-brain barrier: From physiology to disease and back. *Physiol Rev* 99(1): 21–78.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00050.2017>
38. *Van Vliet EA, Aronica E, Gorter JA* (2015) Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin Cell Dev Biol* 38: 26–34.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.10.003>
39. *Zheng ZH, Tu JL, Li XH, Hua Q, Liu WZ, Liu Y, Pan BX, Hu P, Zhang WH* (2021) Neuroinflammation induces anxiety- and depressive-like behavior by modulating neuronal plasticity in the basolateral amygdala. *Brain Behav Immun* 91: 505–518.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.007>
40. *Maggio N, Itsekson Z, Dominissini D, Blatt I, Amariglio N, Rechavi G, Tanne D, Chapman J* (2013) Thrombin regulation of synaptic plasticity: implications for physiology and pathology. *Exp Neurol* 247: 595–604.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.02.011>
41. *Ben Shimon M, Lenz M, Ikenberg B, Becker D, Shavit Stein E, Chapman J, Tanne D, Pick CG, Blatt I, Neufeld M, Vlachos A, Maggio N* (2015) Thrombin regulation of synaptic transmission and plasticity: implications for health and disease. *Front Cell Neurosci* 9: 151.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00151>

Short-Term Synaptic Plasticity of Hippocampal Neural Networks under Experimentally Induced Blood–Brain Barrier Dysfunction

A. V. Savotchenko^{a,*}, and E. N. Chuyan^b

^a*Azov State Pedagogical University, Berdyansk, Russia*

^b*V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia*

^{*}*e-mail: asavotchenko@yandex.ru*

Impaired synaptic plasticity is a hallmark of a number of neurological disorders successfully reproduced in animal models. Short-term forms of plasticity provide dynamic regulation of synaptic efficacy in response to various patterns of neuronal activity and largely depend on maintaining optimal conditions of the neuronal microenvironment, the key regulator of which is the blood-brain barrier (BBB). In recent years, the BBB has been considered an active participant in central nervous system homeostasis, and its dysfunction is recognized as a trigger for many neurological pathologies. We have developed an in vitro protocol that mimics the early consequences of BBB dysfunction by adapting the ionic composition of the incubation solution to blood plasma with the addition of thrombin. In the present study, we analyzed short-term synaptic plasticity in the hippocampal CA3-to-CA1 networks during the early phase following modeled BBB breakdown. Data obtained reveals significant alterations in short-term synaptic plasticity in the hippocampus under conditions of BBB dysfunction. We observed enhanced paired-pulse facilitation (PPF) at interstimulus intervals of 25 and 50 ms, suggesting a presynaptic locus for the changes in neurotransmitter release. Furthermore, a significant increase in the amplitude of post-tetanic potentiation (PTP) was recorded, indicating an increased reactivity of the CA3-to-CA1 neural networks. The selective enhancement of the early, activity-dependent phase of plasticity following high-frequency stimulation, in the absence of changes in the overall temporal dynamics, suggests a specific modulation of pattern-dependent short-term plasticity in BBB pathology. Induction of seizure-like activity of hippocampal neural networks has previously been demonstrated under identical conditions. Therefore, the present study characterizes specific alterations in synaptic properties due pathological condition formation that may ultimately lead to long-term consequences.

Keywords: blood-brain barrier, synaptic plasticity, hippocampus, paired-pulse facilitation, post-tetanic potentiation, thrombin