

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. В. ЛОМОНОСОВА
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра физиологии человека и животных

Кужугет Сылдыс Мергеновна

ВЛИЯНИЕ МНОГОКРАТНЫХ ЗВУКОВЫХ СТИМУЛЯЦИЙ НА
СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ЭЭГ АКТИВНОСТЬ КРЫС ЛИНИИ
КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ С АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Выпускная квалификационная работа магистра

Научные руководители:
кандидат биологических наук
К.Р. АББАСОВА,
кандидат биологических наук
Н.М. СУРИНА

Москва 2025

M.V. LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY
RUSSIAN FEDERATION
FACULTY OF BIOLOGY
Department of human and animal physiology

Kuzhuget Syldys

THE INFLUENCE OF REPEATED SOUND STIMULATION ON SOCIAL
BEHAVIOR AND EEG ACTIVITY OF KRUSHINSKY-MOLODKINA RATS
WITH AUDIOGENIC EPILEPSY

Master's graduate qualification work

Scientific supervisors:

Ph.D. K.R. ABBASOVA,

Ph.D. N.M. SURINA

Moscow 2025

Оглавление

1. Список сокращений.....	5
2. Введение	6
3. Цели и задачи исследования	9
4. Обзор литературы.....	10
4.1. Общая характеристика	10
4.2. Классификация разновидностей эпилепсии	11
4.3. Коморбидные психические расстройства	13
4.4. Последствия повторяющихся припадков.....	15
4.5. Аудиогенная эпилепсия	17
4.5.1. Структуры, участвующие в генерации аудиогенного припадка	19
4.5.2. Аудиогенные миоклонические судороги	21
4.5.3. Особенности крыс с аудиогенной эпилепсией	22
4.6. Абсансная эпилепсия	24
4.6.1. Патологическая сеть абсансной эпилепсии	26
4.6.2. Крысы линии WAG/Rij с абсансной эпилепсией	28
5. Материалы и методы исследования	31
5.1. Поведенческие тесты	32
5.2. Стереотаксическое вживление электродов	34
5.3. Регистрация ЭКоГ	35
5.4. Многократная звуковая стимуляция	35
5.5. Статистический анализ	36
6. Результаты исследования.....	38
6.1. Поведенческие особенности	38
6.1.1. Социальные дефициты у интактных крыс линии КМ и «0»	38

6.1.2. Влияние аудиогенного киндлинга на поведение	41
6.2. Электрофизиологические особенности.....	44
6.2.1. Пик-волновые разряды у крыс линии КМ	44
6.2.2 ПВР крыс КМ с выработанными миоклоническими судорогами	46
7. Обсуждение результатов.....	49
7.1. Поведенческие особенности	49
7.2. Электрофизиологические особенности.....	52
8. Заключение	56
9. Выводы	58
10. Список литературы.....	59

1. Список сокращений

АЭП – антиэпилептические препараты

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВНСЭ – внезапная необъяснимая смерть при эпилепсии

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

КМ – крысы линии Крушинского-Молодкиной

ПВР – пик-волновые разряды

ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт

РАС – расстройства аутистического спектра

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

ЭКоГ – электрокортикография

ЭЭГ – электроэнцефалография

GEPR – Genetic Epilepsy Prone Rats

ILAE – International League Against Epilepsy

WAG/Rij – Wistar Albino Glaxo rat from Rijswijk

WAR – Wistar Audiogenic Rats

2. Введение

Эпилепсия – одно из самых распространенных неврологических заболеваний головного мозга. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от эпилепсии страдают около 50 миллионов человек по всему миру. Эпилепсия характеризуется периодическими повторяющимися эпилептическими припадками. В основе заболевания лежит нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения нейронов головного мозга. В зависимости от области, захваченной эпилептической активностью, выделяют фокальную и генерализованную эпилепсию. Фокальная эпилепсия – это форма эпилепсии, при которой приступы возникают из-за локализованной зоны повышенной электрической активности в головном мозге. В зависимости от зоны поражения выделяют височную, лобную, затылочную и теменную эпилепсию. Генерализованная эпилепсия представляет собой форму эпилепсии, при которой аномальная электрическая активность охватывает оба полушария головного мозга. Генерализованные эпилепсии можно условно разделить на две группы: конвульсивные (с наличием тонико-клонических судорог во время эпилептического приступа) и неконвульсивные (без проявления таких нарушений). Выделяют несколько типов генерализованных эпилептических приступов: тонико-клонические, характеризующиеся судорогами и потерей сознания; миоклонические, включающие внезапные короткие спазмы мышц; абсансы – короткие приступы, во время которых больной не реагирует на внешние раздражители, а большие моторные компоненты отсутствуют (могут наблюдаться миоклонизмы). Диагностика генерализованной эпилепсии основывается на анализе клинических данных и результатах электроэнцефалографии (ЭЭГ) (Авакян и др., 2017).

Около половины больных, страдающих эпилепсией, имеют аффективные расстройства, такие как депрессия, тревожное состояние, психотические расстройства (психозы) и расстройства аутистического спектра. Депрессия является частым коморбидным состоянием при эпилепсии, ее

распространенность составляет 10-20% среди пациентов с эпилепсией, поддающейся фармакологическому лечению, и 20-60% среди пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (Singh, Goel, 2021). У взрослых пациентов с эпилепсией распространенность тревожных расстройств колеблется от 11% до 50% (Hingray и др., 2019). Примерно 10% людей с расстройствами аутистического спектра (РАС) страдают эпилепсией, и аналогичный процент пациентов с эпилепсией имеют РАС (Lukmanji и др., 2019), что примерно на порядок выше встречаемости этих расстройств в общей популяции. Коморбидные психические расстройства ухудшают прогнозы лечения, отягощают течение заболевания и негативно сказываются на качестве жизни пациента.

Для изучения механизмов эпилептогенеза и разработки новых антиэпилептических препаратов (АЭП) используют фармакологические и генетические модели эпилепсии на животных. Линия крыс Крушинского-Молодкиной (КМ) имеет генетическую предрасположенность к аудиогенной эпилепсии. На основе линии КМ путем селекции были выведены две дополнительные линии крыс «0» и «4». Линия «0» была выведена при скрещивании крыс линии КМ и крыс Вистар, селекция проводилась по признаку устойчивости к звуковому воздействию (Fedotova и др., 2012). Аудиогенная эпилепсия, развивающаяся рефлексорно у грызунов в ответ на звуковую стимуляцию, является одной из экспериментальных моделей генерализованной конвульсивной эпилепсии. В развитии аудиогенного припадков участвуют структуры ствола мозга (слуховые ядра, четверохолмие и т.д.). Показано, что в результате многократной звуковой стимуляции в эпилептическую сеть включается передний мозг, что становится причиной формирования миоклонических судорог. Аудиогенная эпилепсия в классическом виде, характерная для грызунов, очень редко встречается у людей, но миоклонический гиперкинез может рассматриваться как модель височной формы эпилепсии человека. Исследования поведения крыс линии КМ и крыс других линий с

аудиогенной эпилепсией выявили связь между аудиогенной эпилепсией и тревожностью (Poletaeva и др., 2015). Также, у крыс линии КМ были обнаружены отклонения в социальном поведении (Rebik и др., 2022), отягощение которых не происходило после трехкратной экспозиции животных громкому звуку (Rebik и др., 2023). Ранее отмечалось, что у крыс линии КМ во всех состояниях цикла сон-бодрствование отсутствует спонтанная эпилептиформная активность типа пиков, волн или пик-волновых комплексов (Батаев, 2019), однако последние исследования показывают абсанс-подобную пик-волновую активность у крыс линии КМ в состоянии спокойного бодрствования (Litvinova и др., 2025).

Во время абсансного приступа на ЭЭГ регистрируются характерные билатерально-симметричные пик-волновые разряды (ПВР) с частотой 7-11 Гц у крыс и 3-4,5 Гц у людей. Самые распространенные генетические модели абсансной эпилепсии – крысы линии GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) и линии WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo rat from Rijswijk). Помимо электрофизиологических особенностей у крыс линии WAG/Rij были обнаружены поведенческие нарушения, среди которых наиболее исследованным является депрессивно-подобное поведение (Sarkisova, van Luijtelaa, 2011, Sarkisova и др., 2010). Среди крыс инбредных (WAG/Rij) и аутбредных (Вистар) линий также встречаются особи, предрасположенные к аудиогенной эпилепсии. Они составляют от 10 до 50% в общей популяции и, обычно, имеют низкую интенсивность припадка.

Известно, что многократные судороги могут вызвать нейропластические изменения, ведущие к прогрессированию заболевания. Исследование потенциального влияния многократной звуковой стимуляции на социальное поведение крыс линии КМ позволит изучить динамику социальных дисфункций на фоне повторных судорог. Обнаруженная пик-волновая активность у крыс линии КМ в состоянии спокойного бодрствования поднимает ряд вопросов о ее природе, механизмах и ключевых структурах, а также расширяет представления о вариативности эпилептиформной активности в генетических моделях.

3. Цели и задачи исследования

Цель работы: изучить влияние многократной звуковой стимуляции на социальное поведение и ЭЭГ-показатели крыс линии Крушинского-Молодкиной с аудиогенной эпилепсией.

Задачи:

1. Выявить особенности поведенческого фенотипа интактных крыс линии КМ и «0» в тестах на социальное поведение и сравнить с контрольной группой крыс стока Вистар.
2. Исследовать ЭЭГ-характеристики крыс линии КМ и «0».
3. Исследовать ЭЭГ-характеристики крыс линии КМ с выработанным миоклоническим гиперкинезом.
4. Определить влияние многократной звуковой стимуляции на социальное поведение и тревожность крыс линии КМ и «0».

4. Обзор литературы

4.1. *Общая характеристика*

Эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний в мире, поражающим людей любых возрастов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эпилепсией страдают около 50 миллионов человек, почти 80% из которых проживают в странах с низким или средним уровнем дохода. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире выявляют 5 миллионов новых случаев эпилепсии. В странах с высоким уровнем дохода заболеваемость составляет 49 новых случаев на 100 тысяч населения, а в странах с низким и средним уровнем дохода данный показатель возрастает до 139 случаев на 100 тысяч населения. Около 70% пациентов с эпилепсией могут контролировать приступы с помощью противоэпилептических препаратов, но у 30% больных развивается фармакорезистентная форма заболевания (Lerche, 2020).

Эпилепсия существенно влияет на качество жизни больных, затрагивая все аспекты жизни. Эпилептические приступы связаны с высоким риском травматизма, а риск преждевременной смерти у людей с эпилепсией выше, чем в среднем по популяции (Thurman и др., 2017). Эпилепсия может ограничивать определенные виды деятельности человека, например, такие как вождение автомобиля. Помимо прочего, больные с эпилепсией могут переживать социальную изоляцию и экономические трудности, связанные с необходимостью постоянного лечения и потенциальной угрозой утраты трудоспособности.

В основе патогенеза данного заболевания лежит нарушение баланса между процессами возбуждения и торможения нейронов головного мозга (Casillas-Espínosa и др., 2012). К возникновению дисбаланса и к базовому повышению возбудимости могут приводить врожденные или приобретенные дисфункции ионных каналов и рецепторов, изменения структуры нервной ткани и другие патологии (Scharfman, 2007; Spencer, 2002).

4.2. *Классификация разновидностей эпилепсии*

Единичный судорожный приступ не служит однозначным подтверждением эпилепсии – согласно данным, до 10% людей в мире в течение жизни переносили подобный судорожный эпизод. Диагноз «эпилепсия» устанавливается только при наличии двух и более неспровоцированных припадков.

При классификации эпилептических припадков по месту зарождения патологической активности (первый этап классификации) выделяют фокальные и генерализованные припадки. Развитие фокальных приступов происходит в результате активации нейронов ограниченной области одного полушария. При генерализованных приступах эпилептическая активность возникает в определенной области, но затем быстро распространяется на оба полушария. Если начало приступа невозможно определить менее чем в 80% случаев, его определяют как приступ с неуточненным возникновением (Авакян и др., 2017). Фокальные приступы могут протекать как с потерей, так и с сохранением сознания, а при генерализованных приступах всегда происходит потеря сознания.

На втором этапе классификации выделяют типы эпилепсии: фокальная, генерализованная, комбинированная фокальная и генерализованная или неизвестная. Фокальные эпилепсии – эпилепсии с одним или несколькими фокусами, с вовлечением в эпилептическую сеть структур одного полушария. Фокальные эпилепсии характеризуются локализованными эпилептиформными разрядами на ЭЭГ и спектром различных клинических проявлений. При генерализованной эпилепсии на ЭЭГ во всех корковых отведениях регистрируется спайк-волновая активность, сопровождаемая приступами, такими как абсансы, атонические, миоклонические, тонические и тонико-клонические (Белоусова и др., 2017). Группа комбинированных фокальных и генерализованных эпилепсий была введена в обновленной классификации ILAE (International League Against Epilepsy), опубликованной в 2017 году, и включает

в себя эпилепсии с фокальными и генерализованными типами приступов, при которых на ЭЭГ могут регистрироваться как фокальные, так и генерализованные разряды.

На третьем этапе классификации устанавливается эпилептический синдром – совокупность характеристик, таких как тип приступа, данные ЭЭГ и нейровизуализации, хронозависимость, провоцирующие факторы, могут отмечаться интеллектуальные и психиатрические нарушения. Синдромы классифицируются в зависимости от возраста, в котором произошел дебют судорог. Согласно классификации эпилептических синдромов ILAE, обновленной в 2022 году, выделяют синдромы с началом у новорожденных и младенцев (до 2х лет), с началом в детском возрасте и синдромы, которые могут начаться в любом возрасте (Wirrell и др., 2022).

На четвертом этапе классификации устанавливается этиология эпилепсии. Согласно классификации 2017 года, выделяют структурные эпилепсии, генетические, инфекционные, метаболические, иммунные и с неизвестной этиологией. При структурной эпилепсии причиной патологической активности является структурный дефект. В данную группу относят эпилепсии, развившиеся в результате травмы, инсульта, на фоне порока развития головного мозга (Белоусова и др., 2017). В случае генетической эпилепсии, причиной заболевания является генетическая мутация. Инфекционные эпилепсии – эпилепсии, развивающиеся вследствие инфекционного заболевания, например, эпилепсия, вызванная нейроцистицеркозом, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией (Белоусова и др., 2017). Метаболические эпилепсии – состояния, возникшие в результате метаболического нарушения. Иммунные эпилепсии развиваются в результате иммунных нарушений, например, энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам и лимбический энцефалит (Белоусова и др., 2017).

4.3. Коморбидные психические расстройства

Около 50% взрослых с активной формой эпилепсии, то есть с продолжающимися припадками и потребностью в лечении, имеют хотя бы одно сопутствующее психическое расстройство (или коморбидность) (Keezer и др., 2016). Крупные популяционные исследования сообщают о различных психических заболеваниях, которые встречаются в 2-8 раз чаще у людей с эпилепсией по сравнению с общей популяцией (Gaitatzis и др., 2012; LaFrance и др., 2008). Депрессия является частым коморбидным состоянием при эпилепсии, ее распространенность составляет от 10% до 20% среди пациентов с эпилепсией, чувствительной к противоэпилептическим препаратам, и от 20% до 60% среди пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (Singh, Goel, 2021). У взрослых пациентов с эпилепсией распространенность тревожных расстройств колеблется от 11% до 50% (Hingray и др., 2019).

Примерно 10% людей с расстройствами аутистического спектра (РАС) страдают эпилепсией, и аналогичный процент пациентов с эпилепсией имеют РАС (Lukmanji и др., 2019). Эпилепсия чаще диагностируется у детей с РАС, по сравнению с детьми с нормальным развитием, ее распространенность колеблется от 5 до 38% (Frye и др., 2016). Эпилепсия является одним из наиболее инвалидизирующих сопутствующих заболеваний с РАС, а пациенты с коморбидными судорогами при РАС чаще страдают от умственной отсталости и имеют уровень смертности выше, чем среди пациентов с РАС без эпилепсии (Frye и др., 2016). Среди общих нейрпатологических особенностей РАС и эпилепсии выделяют два ключевых аспекта: структурные аномалии миниколонок коры мозга и нарушения передачи гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Оба состояния коррелируют с дефицитом субъединиц ГАМК_A и ГАМК_B рецепторов, что способствует дисбалансу возбуждения и торможения, гипервозбудимости коры и повышению риска развития судорожных припадков. К метаболическим нарушениям, ассоциированным с РАС и эпилепсией, относят дефекты энергетического метаболизма, нарушающие функцию

ГАМКергических интернейронов, и дефекты цикла мочевины и фенилкетонурия, приводящие к аномалиям глутаматергической передачи (Frye и др., 2016).

Психические расстройства, коморбидные эпилепсии, в зависимости от момента возникновения относительно припадков делят на интериктальные, которые временно не связаны с судорожной активностью, и перииктальные, которые имеют временную связь с припадками. Перииктальные, в свою очередь, делят на психические нарушения в качестве продромы припадков (доиктальные или продромальные), нарушения как компонент припадков (иктальные) и постприпадочные нарушения (постиктальные). У пациентов с эпилепсией могут возникать продромальные симптомы, такие как раздражительность, депрессия, тревожность и когнитивные изменения, которые появляются за 30 минут до припадков или даже за несколько дней до него и связаны с прогрессивной нейрональной активацией (Alva-Diaz и др., 2024). Эпизоды иктальных коморбидных психических особенностей обычно кратковременны, стереотипны, наблюдаются при фокальных припадках и сложных фокальных припадками, но могут также возникать при генерализованных припадках. Иктальные психические симптомы связаны с эпилептической активностью в определенных областях мозга, таких как височная доля и лимбическая система (Alva-Diaz и др., 2024). Постиктальная фаза характеризуется временными психическими симптомами, такими как тревога, депрессия, психозы с галлюцинациями и бредовыми идеями, мания. Постиктальная депрессия, чаще всего возникающая при правостороннем височном или лобном очаге (Kanner, Nieto, 1999), может длиться дольше, чем другие постиктальные состояния, а ее симптомы варьируются от легких до тяжелых и могут включать суицидальное поведение. Постиктальные психические нарушения обычно исчезают в течение нескольких дней после припадков и наиболее часто встречаются у пациентов с височной эпилепсией (Alva-Diaz и др., 2024). Интериктальные нарушения включают хронические состояния, такие как шизофреноподобный психоз или биполярное

расстройство. Интериктальные психические симптомы не имеют непосредственной временной связи с припадками и чаще встречаются у пациентов с височной эпилепсией (González Mingot и др., 2013).

При подборе лечения важно учитывать возможные коморбидные состояния, поскольку они могут значительно влиять на прогноз заболевания и качество жизни пациентов с эпилепсией. Так, например, депрессия ассоциируется с 23%-й меньшей вероятностью ремиссии приступов (Mula и др., 2021), а пациенты с тревожным расстройством хуже соблюдают режим приема противоэпилептических препаратов (Gandy и др., 2021).

4.4. Последствия повторяющихся припадков

В некоторых случаях эпилептические припадки могут повторяться неоднократно, и их частота может достигать нескольких сотен эпизодов за один день (Yuan и др., 2013). Частые повторяющиеся эпилептические припадки, особенно неконтролируемые или устойчивые к терапии, могут приводить к серьезным медицинским, когнитивным, психическим и социальным последствиям.

Повторяющиеся припадки могут приводить к повреждению мозга, гибели нейронов и нарушению физиологических функций (Sperling, 2004). Особенно опасен эпилептический статус – длительные или часто повторяющиеся припадки без восстановления сознания между ними, которые могут привести к необратимому повреждению мозга и смерти. Частые и неконтролируемые припадки приводят к ухудшению памяти, внимания, способности к решению проблем и нарушениям восприятия. У некоторых пациентов, страдающих часто повторяющимися эпилептическими приступами, отмечают прогрессирующее снижение когнитивных функций с течением времени (Sperling, 2004). Частые припадки снижают качество жизни, ограничивают возможности трудоустройства, образования, вождения автомобиля, занятий спортом, а также

снижают качество социальных взаимодействий. Также данное состояние может вызвать дополнительные осложнения – привести к стигматизации, изоляции, снижению самооценки и ухудшению качества жизни (Sperling, 2004).

У пациентов с частыми и тяжелыми припадками выше риск внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии (ВНСЭ). ВНСЭ является наиболее распространенной причиной смерти, связанной с эпилепсией, у людей, страдающих от данного заболевания (Whitney и др., 2023). ВНСЭ обычно случается ночью или во время сна. Механизмы, вызывающие ВНСЭ на данный момент не изучены.

При эпилепсии каждый новый приступ может способствовать формированию устойчивых патологических изменений в мозге. Своевременно начатое лечение разрывает этот порочный круг, снижая частоту и тяжесть приступов, а также предотвращает развитие хронических изменений в мозге (Reynolds, 1987). Задержка с началом противоэпилептической терапии может привести к снижению памяти и интеллекта, а у детей – к задержке психомоторного развития и умственной отсталости (Eddy и др., 2011). Чем раньше начинается лечение, тем выше вероятность полного контроля над приступами и тем быстрее достигается ремиссия (Reynolds, 1987). В случае эпилептического статуса промедление с лечением существенно увеличивает риск летального исхода и тяжелых неврологических осложнений. Чем дольше длится приступ, тем выше риск повреждения мозга и устойчивости к медикаментозной терапии. Быстрое начало лечения снижает смертность и улучшает прогноз. Даже редкие приступы существенно снижают качество жизни больного, ограничивают его социальную активность, трудоспособность и безопасность. Своевременное лечение позволяет достичь длительной ремиссии и повысить качество жизни.

4.5. *Аудиогенная эпилепсия*

Аудиогенная эпилепсия – частный случай рефлекторной эпилепсии, встречающейся у животных и у человека (Ross, Coleman, 2000). Аудиогенная эпилепсия у человека в классическом виде, характерном для грызунов (когда судороги вызываются простыми акустическими стимулами, например, резким громким звуком или звонком) практически не наблюдается (Бажанова и др., 2023). У человека рефлекторные слуховые эпилепсии значительно сложнее по механизму – приступы обычно провоцируются не простыми звуками, а сложными акустическими стимулами (определенными мелодиями, музыкой, сочетанием звуков, эмоциональным состоянием или воспоминаниями, связанными со звуком) (Бажанова и др., 2023).

Аудиогенная эпилепсия грызунов имеет ряд преимуществ перед другими моделями эпилепсии, предполагающими фармакологическое или иное воздействие, поскольку является неинвазивной и легко воспроизводимой. Животных с аудиогенной эпилепсией можно подвергать действию звука неоднократно, контролируя количество и частоту припадков. Аудиогенную эпилепсию грызунов используют в качестве модели генерализованных тонико-клонических припадков человека. Крысы с предрасположенностью к аудиогенным судорогам используются для тестирования АЭП, поскольку аудиогенные припадки купируются антиконвульсивными препаратами, имеют стандартную форму и легко воспроизводятся в лабораторных условиях.

Интенсивность припадков оценивается по 5-балльной шкале Крушинского (Крушинский, 1960), где «0» – отсутствие реакции, «1» – развитие двигательного возбуждения, «2» – двигательное возбуждение с падением на брюшко и клоническими судорогами, «3» – падение животного на бок с тоническим напряжением мышц туловища и выраженными клоническими судорогами конечностей, «4» – тонические судороги всей мускулатуры с остановкой дыхания.

Существуют несколько линий крыс с предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии. Первой была выведена инбредная линия крыс Крушинского-Молодкиной (КМ). Работа по выведению линии крыс с аудиогенной эпилепсией на основе популяции крыс Вистар началась в 1947 году в лаборатории Л. В. Крушинского (Poletaeva и др., 2017). Селекция велась на повышенную предрасположенность к этому признаку, в результате чего в настоящее время крысы линии КМ отличаются коротким латентным периодом развития двигательного возбуждения (1-3 с), припадками высокой интенсивности и почти 100% проявлением признака в линии (Poletaeva и др., 2017).

В настоящее время на основе линии КМ путем селекции были выведены две дополнительные линии крыс «0» и «4». Линия «4» подвергалась отбору по признаку наличия аудиогенных судорог высокой интенсивности (Fedotova и др., 2012). Линия «0» была выведена при скрещивании крыс линии КМ и крыс Вистар, устойчивых к звуковому воздействию. Затем после получения гибридов второго поколения были проведены два последовательных возвратных скрещивания с крысами линии КМ для увеличения доли генетического материала этой линии у потомства. Далее проводилась многоэтапная селекция на отсутствие аудиогенной эпилепсии и формирование стабильной линии «0». В линии «0» доля крыс в возрасте 3-4 месяцев, у которых не обнаруживаются аудиогенные судороги при трехкратной экспозиции звуку с интервалом в 5 дней, колеблется от 20 до 60% (Fedotova и др., 2012). Поскольку за много лет разведения крыс линии КМ и стока Вистар в обеих линиях могло произойти большое число мутационных изменений, использование крыс линии «0» в качестве контрольной группы к крысам линии КМ является более предпочтительным по сравнению с крысами Вистар из-за сходного генетического фона.

Другими линиями крыс с аудиогенной эпилепсией являются две линии GEPR (Genetic Epilepsy Prone Rats) с высокой и низкой интенсивностью судорог,

выведенные из линии Sprague-Dowley (Consroe и др., 1979), и линия крыс WAR (Wistar Audiogenic Rats), выведенная, как и крысы линии КМ, из популяции Вистар (Garcia-Cairasco, 2002). Животные с аудиогенными припадками невысокой интенсивности встречаются среди крыс аутбредных (Вистар) и некоторых инбредных линии (например, среди крыс линии WAG/Rij с абсансной эпилепсией), однако они составляют меньше половины популяции (Kuznetsova, 1996).

4.5.1. Структуры, участвующие в генерации аудиогенного припада

Аудиогенный припадок у грызунов имеет четкую структуру. В ответ на громкий звук у животного развивается двигательное возбуждение (стадия «дикого бега»), которое, с одной стороны, является оборонительной реакцией, т.е. животное пытается убежать от источника опасности, а с другой стороны, является проявлением судорожной реакции на звук (Poletaeva и др., 2017). Двигательное возбуждение, как компонент судорожного припада, может быть одноволновым или двухволновым. Для одноволновой реакции характерен короткий латентный период (2-5 с) развития двигательного возбуждения и окончание в виде тонико-клонического припада. Двухволновая реакция характеризуется длинным латентным периодом и наличием тормозной паузы, которая прерывает двигательное возбуждение, деля его на две волны. Вторая волна возбуждения чаще всего заканчивается судорожным припадком более низкой интенсивности. Двухволновые реакции свойственны крысам, менее чувствительным к звуковому воздействию, например, крысам стока Вистар и крысам линии WAG/Rij. Также, у животных с невысокой судорожной готовностью припадок может закончиться на стадии дикого бега, без развития дальнейших клонических и тонических судорог.

При развитии судорожного припада в ответ на экспозицию животного действию громкого звука патологическая активность наблюдается в нейронных

структурах ствола мозга. Эпилептиформная активность типа пик-волна обнаруживается в продолговатом и среднем мозге и не регистрируется в коре (Семиохина и др., 2006). В новой коре и структурах переднего мозга во время фазы «дикого бега» наблюдается синхронизированный тета-ритм, а при тонических судорогах регистрируют вспышки быстрых волн (Poletaeva и др., 2017). Полное удаление при помощи хирургической операции двигательной коры не предотвращает аудиогенные судороги (Семиохина и др., 2006), в то время как электрическое раздражение структур ствола – бугров четверохолмия и медиальных коленчатых тел, наоборот провоцирует аудиогенную эпилепсию (Poletaeva и др., 2017). Тоническая компонента судорог у крыс, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии, сохранялась при рассечении ствола мозга выше уровня расположения бугров четверохолмия (Browning и др., 1999), что указывает на их ведущую роль в генерации аудиогенного припадка. Исследование основных структур, участвующих в генерации и распространения эпилептической активности, проведенные на аудиогенных крысах линии GERP и WAR, позволили предположить, что формирование судорожного приступа начинается с возбуждения нижних бугров четверохолмия, после чего возбуждение распространяется на глубинные слои верхних бугров и затем на ретикулярную формацию моста и околотоводопроводное серое вещество (Faingold, Randall, 1999; Garcia-Cairasco, 2002). Готовность нижних бугров четверохолмия к патологической активности связывают с локальным дефицитом ГАМКергического торможения (Faingold, 2002). Другие структуры также принимают участие в генерации и модуляции аудиогенных судорог – нейроны ретикулярной и латеральной частей черной субстанции имеют проекции в верхние и нижние бугры четверохолмия, причем влияние черной субстанции на верхние бугры происходит совместно с неостриатумом (Poletaeva и др., 2017).

4.5.2. *Аудиогенные миоклонические судороги*

При аудиогенном киндлинге, подразумевающим многократную экспозицию животного действию звука, в результате многократно перенесенных припадков происходит процесс вторичного эпилептогенеза, и в эпилептическую сеть вовлекаются кора и лимбическая система (Vinogradova, 2017). Эпилептическая активация кортиколимбических сетей приводит к добавлению миоклонических судорог в картину аудиогенного припадка. Формирование нового для аудиогенного припадка типа судорог происходит постепенно: сначала формируются тикоподобные подергивания отдельных мышц головы, затем туловища и конечностей (миоклонический гиперкинез) (Poletaeva и др., 2017). Показано, что развитие миоклонических судорог у крыс линии КМ происходит на 12-18 день ежедневной звуковой стимуляции (Fedotova, Semiokhina, 2002). Данный тип судорог (миоклонический гиперкинез) соответствует судорожным состояниям, развивающимся при подпороговой электрической стимуляции (т.е. киндлинга) гиппокампа или амигдалы, что может рассматриваться как модель височной эпилепсии человека (Poletaeva и др., 2017).

Межлинейное сравнение поведения в тесте «открытого поля» крыс «4» и «0» после многократной экспозиции животных громкому звуку показало значимое снижение двигательной активности, количества стоек и увеличения тревожности у крыс линии «4» с выработанным миоклоническим гиперкинезом (Сурина и др., 2021). У крыс линии «0», без проявления аудиогенной эпилепсии, наблюдали противоположное изменение – возросла двигательная активность и уменьшился уровень тревожности, что свидетельствует о привыкании крыс к экспериментальной установке (Сурина и др., 2021). Стоит отметить, что до многократной звуковой стимуляции у крыс линии «0» обнаружили сниженную активность в открытом поле и повышенную тревожность по сравнению с крысами «4». Таким образом, у крыс линии «0» поведение в открытом поле стало более активным, а у крыс линии «4» после множественных судорожных припадков наблюдали угнетение активности (Сурина и др., 2021).

4.5.3. Особенности крыс с аудиогенной эпилепсией

Нейрохимические исследования показывают, что крысы с аудиогенной эпилепсией имеют отличительные признаки относительно контрольных крыс, причем некоторые особенности наблюдаются изначально, т.е. до инициации первого аудиогенного припадка. Например, у аудиогенных крыс до развития судорог наблюдаются отклонения в базальных уровнях ключевых нейротрансмиттеров, таких как катехоламины, глутамат и ГАМК как в стволе мозга, так и в новой коре (Poletaeva и др., 2017). Для крыс с аудиогенной эпилепсией характерны аномалии в ГАМК- и глутаматергической системах головного мозга, особенно в буграх четверохолмия.

У крыс линии КМ отмечают высокую судорожную готовность – однократное введение подпороговой дозы проконвульсанта пентилентетразола вызывало у данных крыс развитие припадков (Fedotova и др., 2016). Также у крыс линии КМ описана выраженная восковая гибкость мышц всего тела после судорог – постиктальная каталепсия (Poletaeva и др., 2017). Помимо постиктальной каталепсии, крысы линии КМ подвержены развитию рефлекторной «щипковой» каталепсии (Surina и др., 2010). К другим особенностям крыс линии КМ относят нарушения мозгового кровообращения после длительной (15 мин) экспозиции животного действию звука. По специальному протоколу, разработанному в лаборатории Л.В. Крушинского, короткие 10 с периоды подачи звука перемежаются паузами в 10 с, а сила звука в этих периодах чередуется (120 или 60 дБ). В течение этого 15-минутного прозвона почти у всех крыс линии КМ развиваются двигательные нарушения, а часть животных погибает. На сосудистую природу наблюдаемых нарушений указывают субдуральные и внутрижелудочковые кровоизлияния (Poletaeva и др., 2017). У крыс линии КМ по сравнению с нечувствительными к аудиогенной стимуляции крысами Вистар наблюдается гиперфункция щитовидной железы, в стриатуме крыс КМ обнаружено больше дофамина и ДОФУК, а содержание

норадреналина и серотонина в этой структуре достоверно ниже (Ватаев, 2019). В продолговатом мозге крыс линии КМ уровень ГАМК и глицина достоверно ниже, чем у крыс Вистар, а уровень аспартата и глутамата выше на 35-45%. В стриатуме и височной коре содержание ГАМК также выше у крыс линии КМ (Ватаев, 2019).

Изучение поведенческих особенностей крыс, склонных к аудиогенной эпилепсии, продемонстрировало взаимосвязь этого заболевания с повышенной тревожностью (Poletaeva и др., 2015; Sarkisova, Kulikov, 2006). Наблюдалась прямая корреляция между интенсивностью эпилептических приступов и отдельными параметрами тревожности, тогда как общая двигательная активность животных демонстрировала обратную зависимость от тяжести припадков (Poletaeva и др., 2015). Также у крыс линии КМ наблюдаются трудности с обучением, а именно медленное обучение активному избеганию (Surina и др., 2024). Показано, что крысы линии КМ имеют отклонения в социальном поведении – у них наблюдается сниженная мотивация к социальным контактам, дефицит социального обучения (снижение эффективности обучения через социальное наблюдение), избегание социальной новизны (Rebik и др., 2023; Rebik и др., 2022; Smirnov и др., 2024). Социальные нарушения показаны у аудиогенных крыс других инбредных линий – крысы линии WAG/Rij со смешанной эпилепсией, т.е. сочетанием аудиогенной и абсансной эпилепсии, в социальных тестах не проявляли заинтересованности в социальном взаимодействии по сравнению с крысами той же линии исключительно с абсансной активностью (Аббасова и др., 2024).

Электрофизиологические исследования не обнаружили значимых отличий в характере активности мозга крыс линии КМ и неаудиогенных крыс стока Вистар. Отличия были выявлены только в фазе быстроволнового сна в коре, гиппокампе и медиальном центральном ядре таламуса: у крыс линии КМ доминировали волны альфа-диапазона, а у крыс Вистар – тета-диапазона (Ватаев, 2019). В статье 2019 года отмечается, что во всех состояниях цикла сон-

бодрствование на ЭЭГ крыс линии КМ отсутствовала эпилептиформная активность, а депривация сна не приводила к возникновению эпилептической активности (Ватаев, 2019). Однако в работе 2025 года С.А. Литвиновой и коллег у крыс линии КМ были выявлены два типа судорожной активности – высокоамплитудные полиспайки длительностью 0,1-0,2 с и генерализованные абсанс-подобные пик-волновые разряды частотой 7-10 Гц (Litvinova и др., 2025). Причем, продолжительность абсанс-подобной активности увеличивалась с возрастом, что указывает на развитие и стабилизацию эпилептической системы.

4.6. Абсансная эпилепсия

Абсансная эпилепсия является генерализованной неконвульсивной эпилепсией. При абсансном приступе больной внезапно замирает, перестает реагировать на внешние стимулы, отмечается рассеянный взгляд в пустоту. Во время приступа могут наблюдаться действия автоматического характера, такие как перебирание пальцами, бормотание, дрожание век. Припадки, длительностью от 3 до 30 секунд (Barone и др., 2020), часто остаются незамеченными, поскольку в течение непродолжительного приступа сознание больного выключено, а после окончания приступа сознание больного возвращается, и человек продолжает свои действия, не замечая перенесенного припадка. Диагностика абсансной эпилепсии основывается на клинической картине и данных ЭЭГ, на котором во время абсансного приступа наблюдается генерализованная билатерально-симметричная пик-волновая активность с частотой 3-4,5 Гц (Gibbs и др., 1968). Частота приступов возрастает при гипервентиляции, в состоянии спокойного бодрствования, после пробуждения и во время сна при переходе от быстрой фазы сна к медленной (Белоусова, Ермаков, 2004). Частота встречаемости абсансной эпилепсии колеблется от 0,7 до 4,6 человек на 100 тысяч и от 6 до 8 на 100 тысяч у детей в возрасте до 15 лет (Белоусова, Ермаков, 2004).

Наиболее распространенными заболеваниями, которые сопровождаются абсансами, являются детская абсансная эпилепсия и юношеская абсансная эпилепсия. Основные отличия в данных заболеваниях заключаются в возрасте дебюта, ЭЭГ, прогнозе и других особенностях. В среднем дебют детской абсансной эпилепсии приходится на 6-7 лет, а юношеской – 12 лет (Tenney, Glauser, 2013). Детская абсансная эпилепсия считается наиболее распространенным эпилептическим синдромом и диагностируется у 10-17% детей с эпилепсией. Две трети детей с детской абсансной эпилепсией достигают ремиссии судорог при взрослении, но в ряде случаев заболевание может перейти в юношескую форму. При юношеской абсансной эпилепсии у 80% больных происходит развитие генерализованных тонико-клонических судорог, и, как правило, около половины пациентов не достигают полного избавления от приступов, особенно когда наблюдаются коморбидности, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), психические расстройства (Barone и др., 2020). Абсансная эпилепсия не всегда сопровождается интеллектуальными нарушениями, однако абсансы могут осложнять процесс обучения и социальной адаптации. Например, дети с абсансной эпилепсией обычно показывают более низкие результаты в тестах на внимание, в сравнении с здоровыми сверстниками (Cermignani и др., 2013).

Выделяют две основные категории абсансных приступов: типичные и атипичные. Типичные абсансы на ЭЭГ характеризуются генерализованными пик-волновыми разрядами с частотой 3 Гц и продолжительностью от 3 до 30 секунд. Помимо стандартных клинических проявлений, могут наблюдаться особые признаки, такие как миоклонические припадки и миоклония век (Carney, Jackson, 2014). Атипичные абсансы на ЭЭГ характеризуются более длительной продолжительностью и пик-волновыми разрядами частотой 1,5-2,5 Гц с меньшей амплитудой (Barone и др., 2020). Обычно атипичные абсансы сопровождаются более низким ЭЭГ-фоном (низкоамплитудным) и имеют более неблагоприятный

прогноз, а также труднее поддаются фармакологическому лечению (Carney, Jackson, 2014).

При лечении абсансной эпилепсии используют этосуксимид, вальпроат и ламотриджин. Сравнительный анализ эффективности препаратов показал, что этосуксимид, с точки зрения эффективности и переносимости, является оптимальным препаратом для детей и подростков с абсансной эпилепсией (Brigo, Igwe, 2017). В случае если абсансы сочетаются с генерализованными тонико-клоническими припадками, более эффективным является лечение вальпроатом, поскольку этосуксимид, вероятно, неэффективен при тонико-клонических припадках (Brigo, Igwe, 2017). Хорошие результаты в купировании абсансов показывают новейшие АЭП широкого спектра – зонизамид и леветирацетам (Hughes, 2009). Часть пациентов не поддается лечению АЭП, поэтому для таких больных подбирается другой способ лечения (Glauser и др., 2010).

4.6.1. Патологическая сеть абсансной эпилепсии

Ключевую роль в зарождении и поддержании абсансной эпилептической активности играют кора, ядра таламуса и их синхронное взаимное возбуждение. Электрофизиологическим признаком абсансных приступов являются пик-волновые разряды. Сигналы от таламуса формируют спайковый компонент, а внутрикорковые процессы лежат в основе волнового. К структурам патологической сети относят периоральную область соматосенсорной коры (Sml), ретикулярное ядро таламуса (RTN), вентральное постромедиальное ядро (VPM), подушку таламуса (Po) и переднее ядро таламуса (ATN). Ретикулярное ядро таламуса является особенно важной структурой, поскольку оно обеспечивает синхронизацию и распространение возбуждения. Показано, что разрушение RTN ведет к исчезновению ПБР (Meeren и др., 2009). Согласно теории кортикального фокуса (Meeren и др., 2002; Lüttjohann и др., 2011),

возбуждение возникает в периоральной области соматосенсорной коры, а затем в течение 500 мс распространяется на ядра таламуса и по внутрикортикальным связям (Рисунок 1), после чего происходит взаимное возбуждение таламуса и коры. Таким образом, для генерации ПБР необходима анатомически и функционально целостная таламокортикальная сеть, находящаяся в состоянии гиперполяризации, что делает их предрасположенными к эпилептической активности. Это объясняет увеличенную частоту абсансных припадков у крыс WAG/Rij в переходных состояниях между сном и бодрствованием, поскольку в этом состоянии наблюдается гиперполяризация перечисленных выше структур.

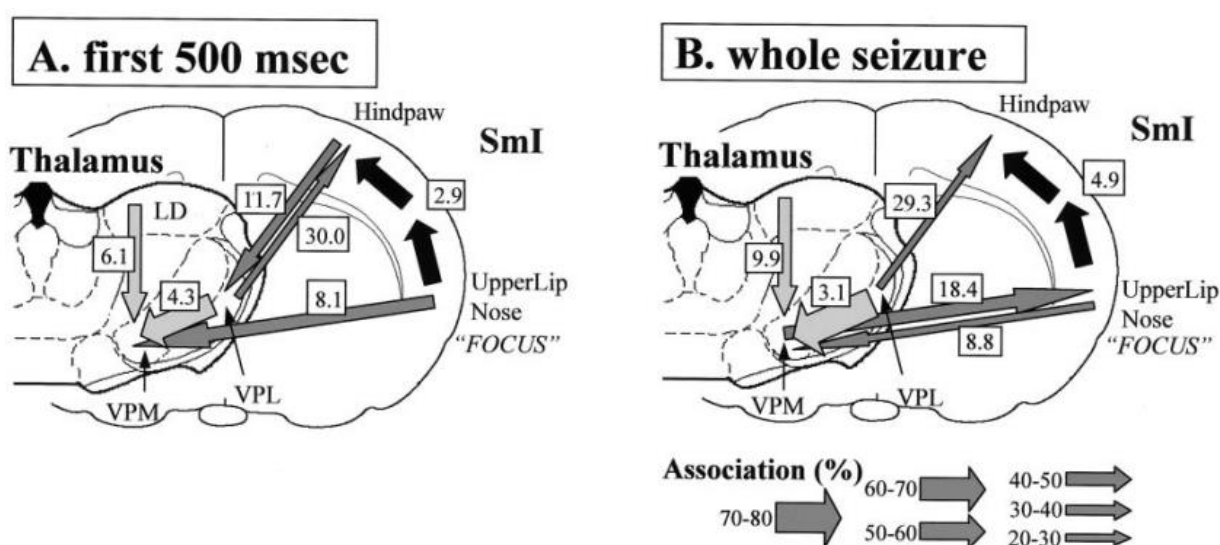


Рис. 1. Распространение возбуждения у крыс линии WAG/Rij во время абсансного припадка по (Meeren и др., 2002). А – первые 500 мс; В – в течение приступа. Обозначения на схеме: Focus–эпилептически фокус; Association – прочность связей, SmI – первичная соматосенсорная кора, Thalamus – таламус, VPM – вентральное заднемедиальное ядро, VPL – вентральное заднелатеральное ядро, Hindpaw – область задней лапы, UpperLip – область верхней губы. Стрелками указаны взаимосвязи кортикальных и таламических областей во время приступа. В прямоугольниках указано время возникновения активности в данной области (в мс) относительно начала ПБР.

Дофаминергическая система является частью эндогенной антиконвульсивной системы и участвует в прерывании ПБР (Deransart и др.,

1998). В базальных условиях ретикулярная часть черной субстанции (SNpr) тормозит активность ключевых структур, имеющих противоэпилептическое действие. Увеличение высвобождения дофамина в стриатуме приводит к высвобождению антиэпилептических структур от тонического тормозного влияния SNpr, т.е. их растормаживанию, в результате чего происходит прерывание ПБР. Активация D1-рецепторов напрямую тормозит активность SNpr («прямой путь»), а активация D2-рецепторов приводит к ингибированию активности SNpr через модуляцию активности бледного шара и субталамических ядер («непрямой путь») (Deransart и др., 1998). Таким образом, дофаминергическая система играет важную роль в модуляции ПБР.

4.6.2. Крысы линии WAG/Rij с абсансной эпилепсией

Для изучения механизмов эпилептогенеза и разработки лекарственных препаратов используются фармакологические и генетические животные модели. Генетические модели абсансной эпилепсии считаются более адекватными, поскольку у животных с генетической предрасположенностью абсансные приступы возникают спонтанно, как и у пациентов с эпилепсией. Самыми распространенными генетическими моделями абсансной эпилепсии являются крысы линии GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) и крысы линии WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo rat from Rijswijk). Обе линии крыс демонстрируют сходные характеристики абсансной активности, но различаются по количеству, продолжительности и частоте ПБР (Akman и др., 2010).

Линия крыс WAG/Rij была выведена на основе популяции крыс стока Вистар по признаку наличия абсансов (Coenen и др., 1992). Абсансы у крыс линии WAG/Rij характеризуются билатерально-симметричными пиковыми разрядами частотой 7-10 Гц и длительностью 1-30 секунд на ЭЭГ (Drinkenburg и др., 1991). Более высокая скорость осцилляции у крыс линии

WAG/Rij по сравнению с типичными абсансами у человека связана с различиями в масштабах нейронных сетей между видами.

Абсансные припадки у крыс линии WAG/Rij впервые возникают в возрасте 2-3 месяцев, а зрелой формы достигают к 7-8 месяцам, после чего остаются неизменными (Coenen, Van Luijtelaa, 1987). Данный факт отличает абсансную эпилепсию у крыс линии WAG/Rij, возникающую во взрослом состоянии, от абсансной эпилепсии у людей, проявляющуюся преимущественно в детском и юношеском возрасте. ПБР у крыс WAG/Rij чаще всего возникают во время спокойного бодрствования, легкого медленноволнового сна и при переходе между сном и бодрствованием. Во время приступа у крыс WAG/Rij часто наблюдаются определенные внешние поведенческие проявления – миоклония глаз, подёргивание вибрисс, учащенное дыхание и наклоны головы.

Помимо поведенческих особенностей крыс линии WAG/Rij, наблюдаемых во время абсансов, крысы данной линии демонстрируют ряд поведенческих отклонений. У крыс линии WAG/Rij наблюдается депрессивноподобное поведение – потребление сахарозы снижено на 30-40% по сравнению с контрольными крысами (ангедония), увеличено время пассивного плавания в тесте Порсолта на 50-60%, снижена исследовательская активность в открытом поле на 25% (Sarkisova, van Luijtelaa, 2011). Депрессивноподобное поведение имеет возрастную прогрессию, а именно наблюдается усиление депрессивноподобных симптомов параллельно с учащением абсансных приступов после 7 месяцев (Sitnikova, 2024). Крысы линии WAG/Rij, получавшие длительное лечение в раннем возрасте противосудорожным препаратом этосуксимидом, не проявляли симптомов депрессивноподобного поведения (Sarkisova и др., 2010), т.е. снижение абсансной активности привело к отмене депрессивноподобного поведения. У крыс линии WAG/Rij показаны когнитивные нарушения, проявляющиеся в затруднении в принятии решений на начальных этапах теста выработки активного избегания (Sitnikova, Smirnov, 2020), а также нарушения кратковременной и долговременной памяти (Sarkisova,

van Luijtelaar, 2011; Sitnikova, 2024). К нейробиологическим механизмам, предположительно лежащим в основе поведенческих нарушений, относят дофаминовую дисфункцию – у крыс WAG/Rij наблюдается снижение плотности D2-рецепторов в прилежащем ядре на 18-22% (Balikci и др., 2024), и повышенную стресс-реактивность, выражающуюся в гиперэкспрессии c-fos в префронтальной коре после принудительного плавания (Sarkisova, van Luijtelaar, 2011). Помимо этого, описывают эпигенетическое влияние – тактильная стимуляция в ювенильном периоде снижает депрессивные проявления на 35-40%, не отражаясь на характеристиках эпилепсии (Balikci и др., 2024). Повышенная тревожность наблюдается только у особей, имеющих предрасположенность не только к абсансным припадкам, но и к аудиогенным, распространенность которых в популяции, по разным данным, составляет от 20% до 50% (Sarkisova, Kulikov, 2006; Аббасова и др., 2024). Крысы линии WAG/Rij с предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии обычно имеют длительный латентный период возникновения судорог, двухволновой «дикий бег» и припадки низкой интенсивности. У крыс линии WAG/Rij со смешанной формой эпилепсии, т.е. сочетанием абсансной и аудиогенной эпилепсии, обнаружены социальные дефициты (Аббасова и др., 2024), что также свойственно аудиогенным крысам линии КМ. Социальные нарушения у крыс линии WAG/Rij выражены в меньшей степени, чем у крыс линии КМ, что может указывать на потенциальную связь между выраженностью социальных нарушений и интенсивностью судорог у крыс с аудиогенной эпилепсией.

5. Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на самцах крыс линии КМ ($n = 11$) и крыс линии «0» ($n = 11$) в возрасте от 6 до 7 месяцев. В качестве контрольной группы в социальных тестах использовали крыс стока Вистар ($n = 11$) того же пола и возраста. Группа крыс ««0»-контроль» ($n = 5$) не подвергалась никакому воздействию и выступала в качестве чистого контроля для исследования влияния повторного прохождения поведенческих тестов. Крысы линии КМ и «0» были рождены и выращены в виварии кафедры высшей нервной деятельности лаборатории физиологии и генетики поведения биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, крысы стока Вистар приобретены в питомнике лабораторных животных «Столбовая».

На протяжении эксперимента животные содержались в виварии кафедры физиологии человека и животных со свободным доступом к воде и комбикорму в стандартных условиях с 12-часовым световым циклом (9:00 – 21:00) при комнатной температуре 20 ± 2 °C и относительной влажности воздуха около 60%. После хирургической операции по стереотаксическому вживлению электродов крысы отсаживались в индивидуальные боксы размером 30x30x30 см на реабилитационный период и в дальнейшем содержались в тех же боксах. Крысы имели визуальный и слуховой контакт с другими крысами.

В начале были проведены поведенческие тесты «Трехкамерный тест социального предпочтения и социальной новизны» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» с интервалом в 3 дня. Далее проводили операцию по стереотаксическому вживлению электродов. Спустя 7 дней восстановления после операции проводили регистрацию базовой ЭЭГ. Затем крысы подвергались ежедневной звуковой стимуляции на протяжении 20 дней. После этого повторно проводили регистрацию ЭЭГ и ряд поведенческих тестов для оценки влияния множественной стимуляции на поведение и электрофизиологию. Схема исследования представлена на Рисунке 2.

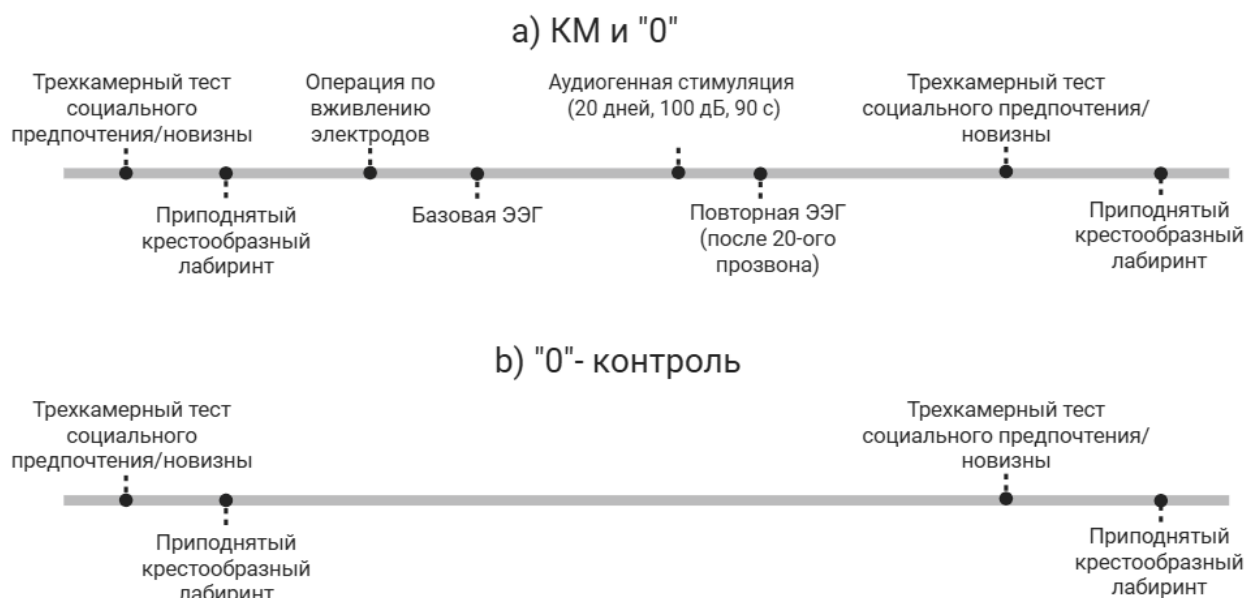


Рис. 2. Схема исследования. а – группы КМ и «0». Поведенческие тесты и регистрацию ЭЭГ проводили до и после многократной звуковой стимуляции продолжительностью в 20 дней. б – группа «0»-контроль, не подвергавшаяся хирургической операции и звуковой стимуляции. Время проведения поведенческих тестов совпадает во всех трех группах.

Крысы линии «0», у которых в ответ на звуковую стимуляцию развивались аудиогенные судороги, исключались из эксперимента, их данные не учитывались при статистическом анализе.

После повторного проведения всех поведенческих тестов (после многократной звуковой стимуляции) нескольким крысам из группы «КМ» внутрибрюшинно вводили этосуксимид (Sigma) в дозе 50 мг/кг и параллельно регистрировали ЭЭГ на протяжении 3 часов.

5.1. Поведенческие тесты

Тест «Трёхкамерный тест социального предпочтения и новизны»

Установка представляла собой арену (60 x 60 см), разделенную стенами с перегородками, делящими пространство на стартовый и два боковых отсека.

Перед тестом проводили адаптацию исследуемого животного в течение 30 минут. Во время первой посадки (тест «Социальное предпочтение») в одном из боковых отсеков находилась переноска (18 x 26 x 16 см) с крысой, а в другом – пустая переноска. Во время второй посадки (тест «Социальная новизна») пустая переноска заменялась идентичной переноской с незнакомой крысой для проверки реакции на социальную новизну. В качестве стимульных крыс использовали незнакомых особей того же возраста и пола, что и испытуемые животные. Каждый тест длился по 10 минут. Поведение животного снимали на видеокамеру. Во время теста фиксировали количество контактов крысы с переносками (одно взаимодействие носа животного с переноской любой продолжительности), время нахождения в отсеках, количество стоек, актов груминга. Для измерения длины пройденного пути и времени замирания использовали бесплатное программное обеспечение ToxTrac (версия 2.95, Умео, Швеция). После каждого животного пол арены протирали 10% раствором этанола.

Тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Камера лабиринта состояла из четырех расходящихся из центра рукавов (длина – 50 см, ширина – 15 см, высота стенок – 30 см) – двух открытых и двух закрытых с боков и торцов стенками. Открытые рукава лабиринта ярко освещались для создания стрессорной нагрузки (100 люкс), а два других рукава были закрыты стенками. Лабиринт устанавливали на высоте 55 см от пола. Крысу помещали в центр лабиринта и в течение 5 минут фиксировали поведенческие показатели: время нахождения в отсеках, количество стоек, актов груминга, выглядываний из закрытых рукавов, свешиваний с открытых рукавов. Поведение животного фиксировали на видеокамеру. Лабиринт после каждого животного очищали 10% раствором этанола.

5.2. Стереотаксическое вживление электродов

Для регистрации ЭЭГ-сигналов крысам линии КМ и «0» имплантировали биполярные электроды в области коры: фронтальную, париетальную, ретроспленальную и темпоральную (F1 – AP=+2,5 мм, ML=-1 мм; P1 – AP=-1 мм, ML=-2,5 мм; RSA – AP=-4,5 мм, ML=-1 мм; T1 – AP=-5,5 мм, ML=-4,5 мм; H=2 мм). Координаты определяли по стереотаксическому атласу Паксиноса и Уотсона (Paxinos G., 2005). Данные области коры были выбраны как основные точки для картирования. Электрод состоял из нихромового основания, являющегося скрученной нихромовой проволокой диаметром 0,25 мм, и двух спаянных медных усов. В область над мозжечком в затылочную кость вкручивали заземляющий электрод, представляющий из себя медный ус, припаянный к металлическому винту. Дополнительный крепежный винт вкручивался в ростральную область черепа.

В качестве общей анестезии использовали ингаляционный раствор Isoflurane (Baxter, США), который подавался автоматически с помощью испарителя Fortec Veterinary Isoflurane Anesthesia Precision Vaporizer (Fortec, Cyprane) через специальную маску. Перед операцией животное помещали в камеру и на протяжении 3 мин подавали ингаляционный наркоз изофлюран в концентрации 5%, а во время самой хирургической операции концентрацию наркоза постепенно снижали с 2,5% до 1,5%. В качестве местной анестезии применяли 2%-ный раствор новокаина для инъекции. В течение операции температура животного поддерживалась на уровне 37°C с помощью грелки.

С кожи над операционной областью удаляли шерсть, вводили раствор новокаина, а затем делали срединный продольный разрез. Область обнаженного черепа очищалась от мягких тканей с помощью 30% раствора перекиси водорода. В черепе по выбранным координатам сверлили отверстия специальным электрическим бором. Для фиксации электродов в черепе использовали суспензию Протакрил-М (самозатвердевающая пластмасса, АО «Стома»), состоящая из разведенного порошка Протакрил-М с жидкостью Протакрил-М.

После окончания операции животным внутрибрюшинно вводили 0,5 мл цефтриаксона, а рана обрабатывалась стрептоцидом. Для компенсации обезвоживания под холку животным вводили 1 мл физиологического раствора. Операцию проводили на стереотаксисе фирмы Kopf.

5.3. Регистрация ЭКоГ

После реабилитационного периода, который продолжался не менее 7-ми дней, проводили регистрацию базового ЭЭГ. К электродам присоединяли кабель, соединенный с датчиком-усилителем BioRecorder 8 Channels (BioRecorder, Россия). ЭКоГ регистрировалась у свободно двигающегося животного. Полученные данные визуализировали в программе EDFBrowser (Teunis van Beelen, Нидерланды). На отрезке записи продолжительностью 1 час анализировали количество, длительность пик-волновых разрядов и индекс ПВР (общая длительность ПВР/время записи (60 мин) x 100%).

Повторную запись ЭЭГ начинали на 20-ый день звуковой стимуляции после окончания судорожного припадка и регистрировали активность на протяжении 3-х последующих часов.

5.4. Многократная звуковая стимуляция

Звуковую стимуляцию проводили в специальной звукоизолированной камере. Животное подвергали воздействию звука громкостью 100 дБ (школьный звонок) в течение 90 с. Звуковой стимул прерывали в том случае, если у животного развивались конвульсивные судороги. Во время звуковой стимуляции фиксировали латентный период начала припадка, длительность двигательного возбуждения и тяжесть судорог, которую определяли по шкале Крушинского:

0 – отсутствие реакции;

- 1 – «дикий бег» без развития клонико-тонических судорог;
- 2 – клонические судороги с падением на брюшко;
- 3 – клонические судороги с падением на бок, развитие тонического напряжения мышц туловища с резко выраженными клоническими судорогами конечностей;
- 4 – тонические судороги всей мускулатуры и приостановка дыхания, (полная экстензия передних конечностей – 4-, обеих пар конечностей – 4).

В результате ежедневной экспозиции животных действию звука наблюдали развитие миоклонических судорог во время аудиогенного припадка – в виде коротких клонических судорог лицевой мускулатуры, мышц шеи и передних конечностей. Аудиогенный киндлинг привел к формированию миоклонического гиперкинеза у крыс линии КМ.

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по биоэтике МГУ имени М. В. Ломоносова (протокол 195-ж от 28.11.2024 г).

5.5. Статистический анализ

Статистическую обработку результатов и построение графиков проводили в программе GraphPad Prism 8.4.3 (PraphPad Software, Inc., 2020, USA). Для проверки нормальности распределения данных использовали критерий Шапиро-Уилка. Выборки на наличие выбросов проверяли с помощью метода ROUT при $Q > 1\%$. При сравнении двух связанных выборок, имеющих нормальное распределение, использовали парный t-тест Стьюдента. При изучении влияния двух факторов использовали двухфакторный дисперсионный анализ и тест Сидака для множественного сравнения. Анализировали влияние факторов «Группа» (КМ, «0», Wistar, «0»-контроль), «Сессия» (тест социального предпочтения или социальной новизны) и «Стимул» (наличие или отсутствие

стимула, новый стимул или старый стимул). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные на графиках и в тексте указаны в виде медианы и интерквартильного размаха в том случае, если распределение данных отлично от нормального, и в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении.

6. Результаты исследования

6.1. Поведенческие особенности

6.1.1. Социальные дефициты у интактных крыс линии КМ и «0»

Результаты нашего исследования выявили нарушения в социальном поведении у крыс линии КМ и «0». С помощью двухфакторного дисперсионного анализа в «Трехкамерном тесте социального предпочтения и социальной новизны» показано значимое влияние фактора «Стимул» ($F(3, 90) = 12,12, p < 0,0001$) и взаимодействие факторов «Стимул» x «Группа» ($F(6, 90) = 2,91, p = 0,01$) на количество контактов. В тесте социального предпочтения крысы стока Вистар больше контактировали с коробкой, в которой находилось стимульное животное (стимул – $5,0 \pm 7,0$ контактов, пусто – $1,0 \pm 3,0$ контактов ($Me \pm IQR$), $n = 11, p = 0,02$, тест Сидака для множественного сравнения), а в тесте социальной новизны больше контактировали с новым стимулом по сравнению со старым стимулом (новый стимул – $5,0 \pm 6,0$ контактов, старый стимул – $2,0 \pm 3,0$ контактов ($Me \pm IQR$), $n = 11, p = 0,002$, тест Сидака для множественного сравнения). Поведение крыс линии КМ и «0» было значимо отличным от поведения крыс стока Вистар. Количество контактов крыс линии КМ в тесте социального предпочтения и в тесте социальной новизны значимо не различалось между стимулом и пустой коробкой, новым и старым стимулом. Крысы линии «0» в тесте социального предпочтения больше контактировали со стимульным животным (стимул – $4,0 \pm 6,0$ контактов, пусто – $0,0 \pm 2,0$ контактов ($Me \pm IQR$), $n = 11, p = 0,01$, тест Сидака для множественного сравнения). В тесте социальной новизны крысы линии «0», также как и крысы линии КМ, не проявили интереса к новому стимулу.

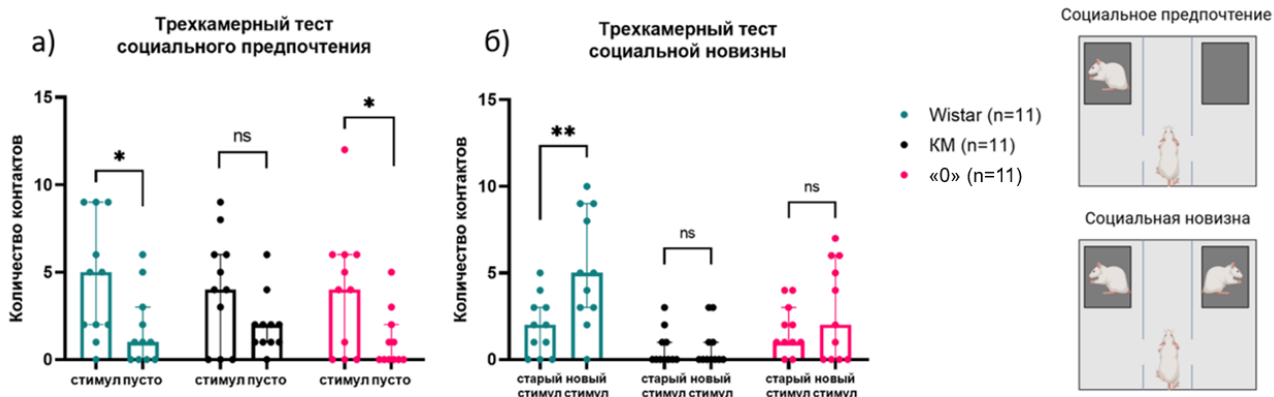


Рис. 3. Количество контактов в социальных тестах. а – в тесте социального предпочтения группы Wistar и «0» больше контактировали с коробкой со стимульным животным, по сравнению с пустой. б – в тесте социальной новизны группа Wistar больше контактировала с новым стимулом, по сравнению со старым. В группах КМ и «0» разницы не обнаружили. Сравнение проводили с помощью теста Сидака для множественного сравнения (* $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

С помощью двухфакторного дисперсионного анализа при сравнении поведения в тестах социального предпочтения и социальной новизны были обнаружены влияния факторов «Сессия» ($F(1, 30) = 42,0, p < 0,0001$), «Группа» ($F(2, 30) = 3,72, p = 0,04$) и взаимодействие факторов «Сессия» х «Группа» ($F(2, 30) = 5,45, p = 0,01$) на общее время замирания – время замирания суммарно за тесты социального предпочтения и социальной новизны, и влияние фактора «Сессия» ($F(1, 30) = 84,7, p < 0,0001$) и взаимодействие факторов «Сессия» х «Группа» ($F(2, 30) = 5,64, p = 0,008$) на длину пройденного пути – длина пройденного пути суммарно за оба поведенческих теста. В тесте социальной новизны у групп линии КМ и «0» наблюдали увеличенное общее время замирания по сравнению с временем замирания в тесте социального предпочтения (КМ: социальное предпочтение – $42,0 \pm 33,0$ с, социальная новизна – $277,0 \pm 166,0$ с ($Me \pm IQR$), $n = 11, p < 0,0001$, тест Сидака для множественного сравнения; «0»: социальное предпочтение – $32,0 \pm 68,0$ с, социальная новизна – $222,0 \pm 240,0$ с ($Me \pm IQR$), $n = 11, p < 0,0001$, тест Сидака для множественного

сравнения). Также в тесте социальной новизны произошло снижение длины пройденного пути у групп Wistar, КМ и «0» (Wistar: социальное предпочтение – $16,35 \pm 9,14$ м, социальная новизна – $12,47 \pm 10,03$ м (Me $\pm$ IQR), $n = 11$, $p = 0,006$, тест Сидака для множественного сравнения; КМ: социальное предпочтение – $18,60 \pm 8,90$ м, социальная новизна – $6,30 \pm 6,20$ м (Me $\pm$ IQR), $n = 11$, $p = 0,0002$, тест Сидака для множественного сравнения; «0»: социальное предпочтение – $12,90 \pm 5,80$ м, социальная новизна – $4,90 \pm 8,00$ м (Me $\pm$ IQR), $n = 11$, $p < 0,0001$, тест Сидака для множественного сравнения). При межгрупповом сравнении в социальных тестах нашли значимое отличие групп КМ и «0» от Wistar – увеличенное общее время замирания ($^{##}p < 0,01$, тест Сидака для множественного сравнения) и сниженная длина пройденного пути ($^{#}p < 0,05$, тест Сидака для множественного сравнения).

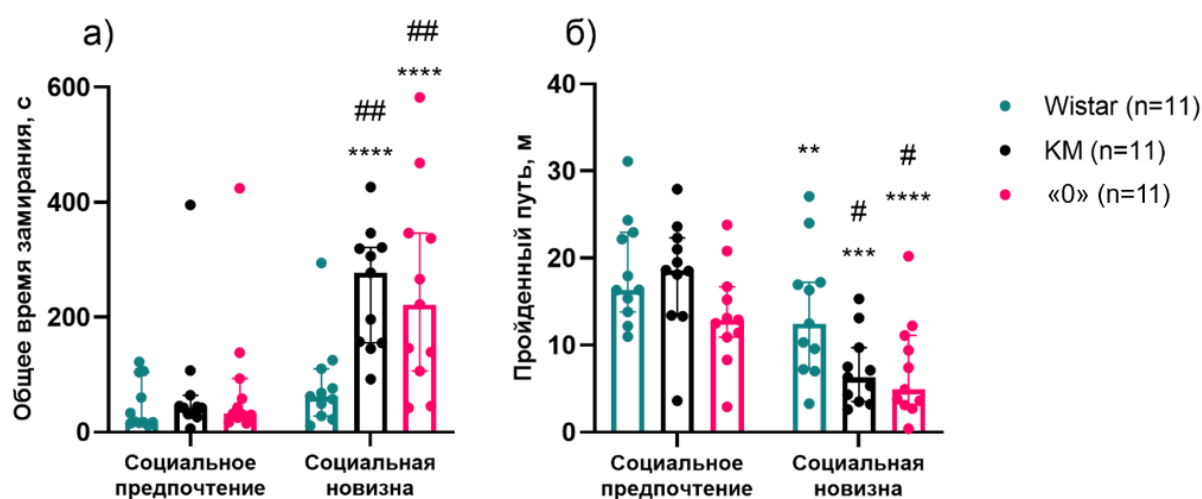


Рис. 4. Сравнение (а) общего времени замирания, (б) пройденного пути между социальными тестами для каждой группы. * - сравнение параметра между социальными тестами в пределах одной группы (тест Сидака для множественного сравнения), # - сравнение групп КМ, «0» с Wistar (тест Сидака для множественного сравнения). По оси X отмечены разные сессии трехкамерного теста социального предпочтения и социальной новизны. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

6.1.2. Влияние аудиогенного киндлинга на поведение

Многократная звуковая стимуляция привела к отягощению социальных нарушений у крыс линии КМ. При помощи двухфакторного дисперсионного анализа обнаружили влияние фактора «Киндлинг» ($F(1, 20) = 11,88, p = 0,003$) на количество контактов – суммарное количество контактов за тесты социального предпочтения и социальной новизны. У крыс линии КМ с выработанным миоклоническим гиперкинезом наблюдали уменьшение общего числа контактов (КМ: до – $8,0 \pm 6,0$ контактов, после – $2,0 \pm 4,0$ контактов ($Me \pm IQR$), $n = 11, p = 0,02$, тест Сидака для множественного сравнения). Количество контактов у крыс линии «0» после многократной звуковой стимуляции статистически значимо не изменилось (Рис. 5).

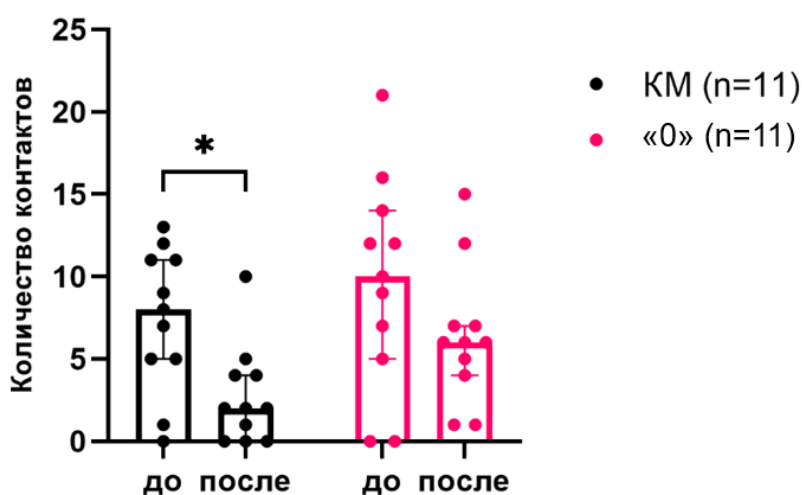


Рис. 5. После аудиогенного киндлинга у крыс линии КМ уменьшилось общее количество контактов ($p = 0,018$, тест Сидака для множественного сравнения). Количество контактов у крыс линии «0» значимо не изменилось. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Аудиогенный киндлинг крыс линии КМ привел к увеличению общего времени замирания и снижению горизонтальной и вертикальной двигательной активности. С использованием двухфакторного дисперсионного анализа обнаружили влияние фактора «Киндлинг» ($F(1, 20) = 9,09, p = 0,007$) и взаимодействие факторов «Киндлинг» x «Группа» ($F(1, 20) = 25,94, p < 0,0001$)

на длину пройденного пути в тесте социального предпочтения; взаимодействие факторов «Киндлинг» х «Группа» ($F(1, 20) = 4,59, p = 0,04$) на длину пройденного пути в тесте социальной новизны; взаимодействие факторов «Киндлинг» х «Группа» ($F(1, 20) = 5,45, p = 0,03$) на время замирания в тесте социальной новизны; влияние фактора «Группа» ($F(1, 20) = 10,26, p = 0,005$) и взаимодействие факторов «Киндлинг» х «Группа» ($F(1, 20) = 14,93, p = 0,001$) на количество стоек в тесте социального предпочтения. У крыс линии КМ с выработанным миоклоническим гиперкинезом наблюдали уменьшение длины пройденного пути в тесте социального предпочтения (до $18,6 \pm 8,9$ м, после $7,1 \pm 5,7$ м ($Me \pm IQR$), $n = 11, p < 0,0001$, тест Сидака для множественного сравнения) и социальной новизны (до $6,3 \pm 6,2$ м, после $2,7 \pm 2,9$ м ($Me \pm IQR$), $n = 11, p = 0,02$, тест Сидака для множественного сравнения), увеличение времени замирания (до $42,0 \pm 33,0$ с, после $149,0 \pm 123,0$ с ($Me \pm IQR$), $n = 11, p = 0,04$, тест Сидака для множественного сравнения) и уменьшение количества стоек (до $25,0 \pm 3,0$, после $7,0 \pm 18,0$ ($Me \pm IQR$), $n = 11, p = 0,002$, тест Сидака для множественного сравнения) (Рис. 6).

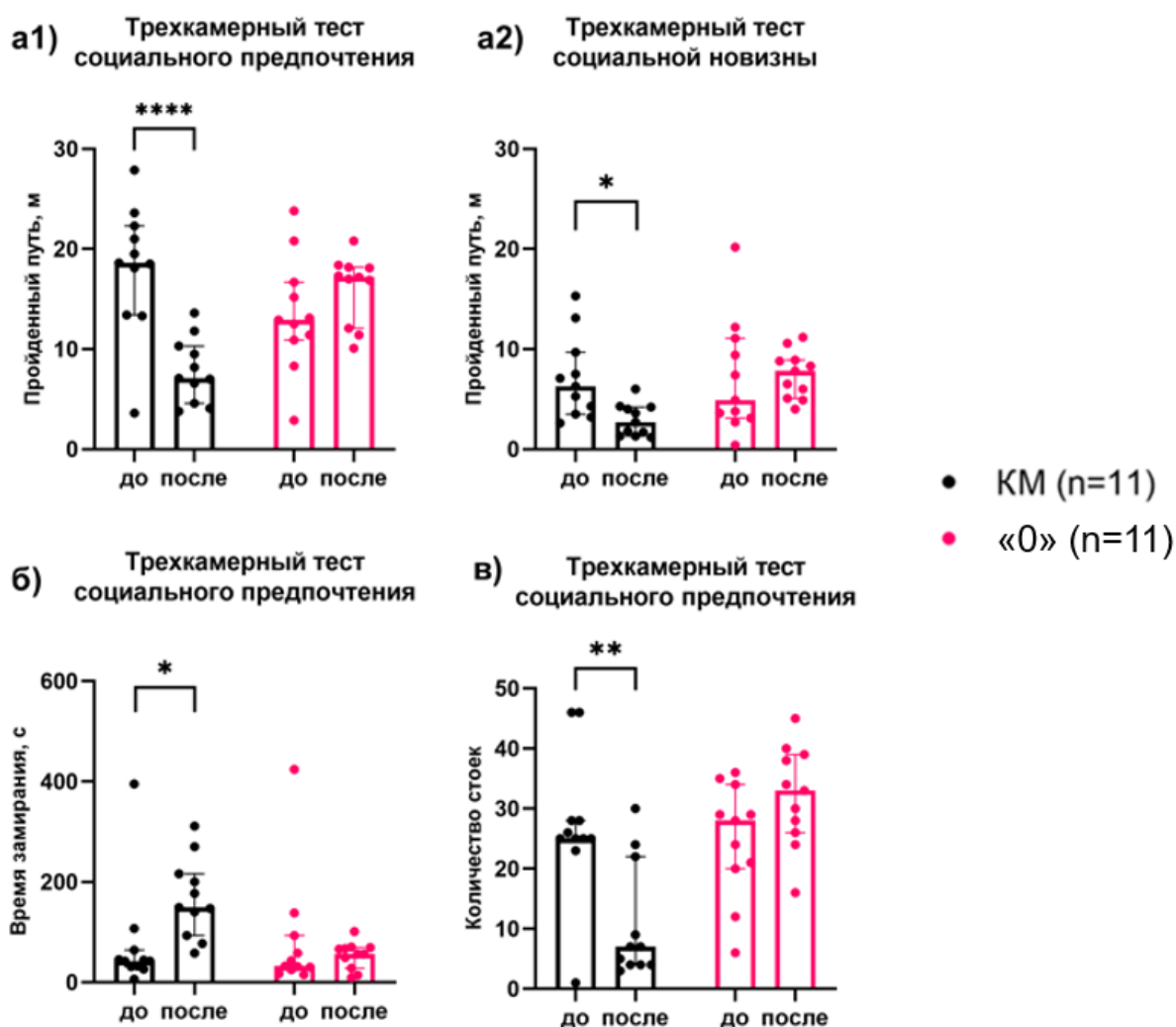


Рис. 6. Сравнение поведенческих характеристик крыс до и после аудиогенного киндинга. У крыс линии КМ уменьшилась длина пройденного пути (a1, a2), увеличилось общее время замирания (б), уменьшилось количество стоек (в). Значимых изменений в поведении у крыс линии «0» после аудиогенного киндинга не наблюдали. Для статистического анализа использовался тест Сидака для множественного сравнения. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

В тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» у крыс линии КМ с выработанным миоклоническим гиперкинезом наблюдали увеличенное время, проведенное в закрытых рукавах лабиринта (до – $237,5 \pm 85,7$ с, после – $291,5 \pm 25,8$ с ($Me \pm IQR$), $n = 4$, $p = 0,0001$, тест Сидака для множественного сравнения), и уменьшенное время в открытых рукавах (до – $15,0 \pm 59,0$ с, после – $0,0 \pm 0,0$ с

($Me \pm IQR$), $n = 4$, $p = 0,001$, тест Сидака для множественного сравнения). Время пребывания в закрытых и открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта у крыс линии «0» после многократной звуковой стимуляции не изменилось.

У крыс группы ««0»-контроль», которые не подвергались хирургической операции и аудиогенному киндлингу, при повторном проведении поведенческих тестов спустя 30 дней в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» различий в поведенческих параметрах не обнаружили, а в «Трехкамерном тесте социального предпочтения и социальной новизны» наблюдали увеличение суммарной за обе посадки длины пройденного пути (1 тест – $7,5 \pm 4,8$ м, 2 тест – $19,5 \pm 10,3$ м ($M \pm SD$), $n = 5$, $p = 0,04$, парный t-критерий) и суммарного за обе посадки количества стоек (1 тест – $15,0 \pm 14,7$, 2 тест – $28,2 \pm 15,7$ ($M \pm SD$), $n = 5$, $p = 0,03$, парный t-критерий).

6.2. Электрофизиологические особенности

6.2.1. Пик-волновые разряды у крыс линии КМ

На базовых записях ЭКоГ крыс линии КМ была обнаружена пик-волновая активность (Рис. 7, а). ПВР сопровождались визуально определяемыми особенностями поведения: крысы замирали на месте, наблюдалось подрагивание вибрисс. ПВР регистрировались в основном во время сна животного и в периоды спокойного бодрствования. Спектральный анализ активности показал пики мощности на фундаментальной частоте 8-9 Гц, а также пики в области кратной фундаментальной гармонике в диапазоне, соответственно 16-18 Гц (первая гармоника) и 24-27 Гц (вторая гармоника) (Рис. 8). Амплитуда ПВР варьировала в зависимости от областей коры: P1 – 430 ± 156 мкВ, T1 – 364 ± 115 мкВ. В областях F1 и RSA ПВР имели более низкую амплитуду (RSA – 203 ± 88 мкВ, F1 – 139 ± 49 мкВ), либо в данных областях коры регистрировали несформированные разряды очень низкой амплитуды. Зарегистрированные ПВР

у крыс линии КМ эффективно подавлялись при внутрибрюшинном введении противоабсансного препарата этосуксимида (50 мг/кг).

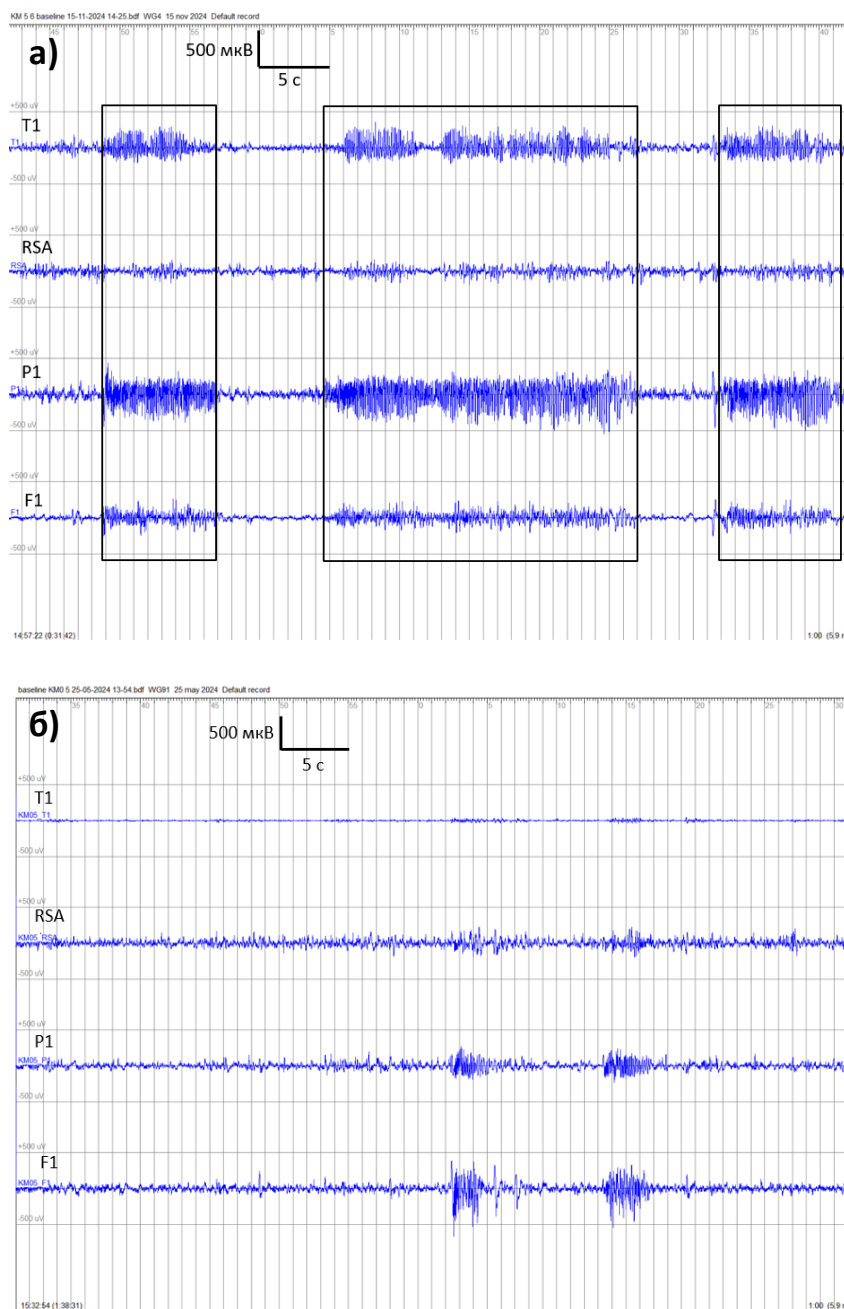


Рис. 7. (а) – пик-волновые разряды на базовых записях ЭЭГ крысы КМ №5. Рамками на рисунке выделены эпизоды ПВР. (б) – базовая запись ЭЭГ крысы линии «0» №5. Обозначения: F1 – фронтальная, P1 – теменная, RSA – ретроспленальная, T1 – височная кора.

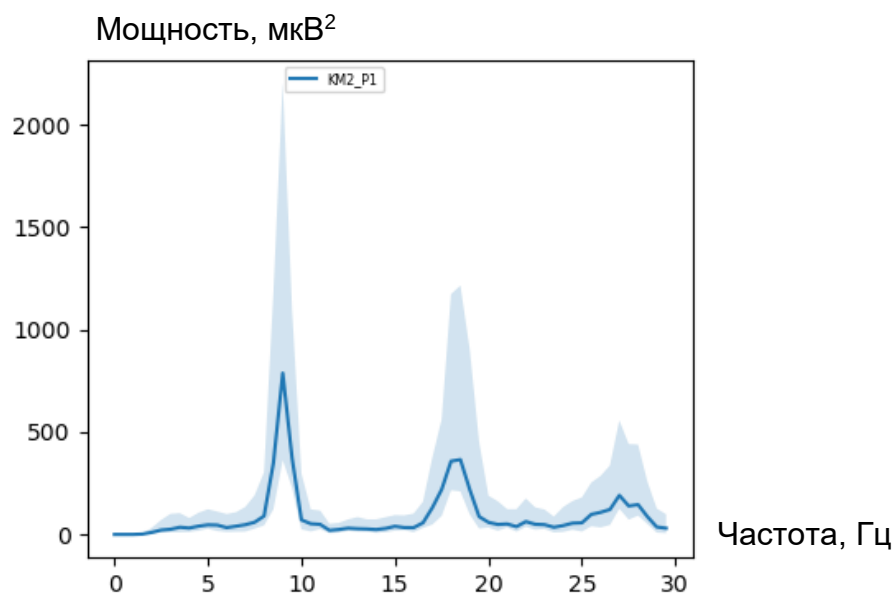


Рис. 8. Спектральный анализ ПВР парietальной области коры крысы КМ №2.

На базовых записях ЭЭГ крыс линии «0» не обнаружили зрелых ПВР (Рис. 7, б). У 2 из 11 исследованных крыс «0» наблюдали редкую (7 и 8 эпизодов за 1 час) пик-волновую активность продолжительностью меньше 3х секунд.

6.2.2 ПВР крыс КМ с выработанными миоклоническими судорогами

К 20 дню стимуляции у 100% крыс линии КМ развились миоклонические судороги. В связи с техническими трудностями (при интенсивном «диком беге» во время аудиогенного приступа крысы срывали нащепки с электродами) ЭЭГ после многократной стимуляции записали и проанализировали у 5 крыс линии КМ (Рис. 9). Возникновение ПВР на ЭЭГ наблюдали не ранее чем через 20 минут после экспозиции животного звуку (Рис. 9б).

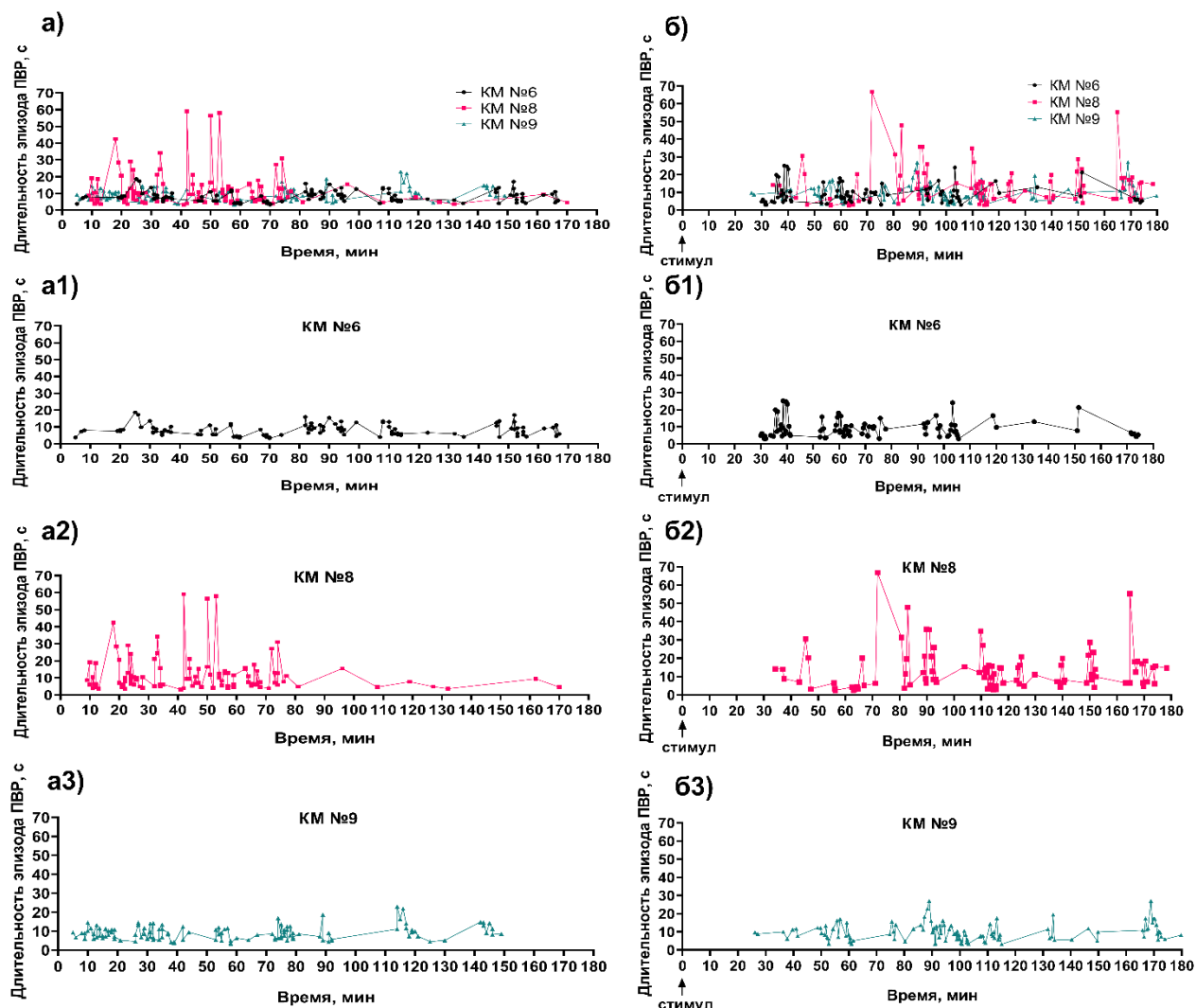


Рис. 9. Эпизоды ПВР на ЭКоГ крыс линии КМ до звуковой стимуляции (а) и после предъявления звука на 20-ый день многократной звуковой стимуляции (б). Длительность эпизодов определяли по записи ЭЭГ от париетальной коры. Обозначение: «стимул» - момент подачи звукового сигнала. Данные представлены для крыс КМ №6 (а1, б1), №8 (а2, б2), №9 (а3, б3). Регистровали на протяжении 3-х часов.

Многократная звуковая стимуляция привела к увеличению средней продолжительности абсанс-подобных ПВР у крыс линии КМ (до: $9,7 \pm 3,4$ с, после: $11,1 \pm 3,3$ с, ($M \pm SD$), $n=5$, $p=0,002$, парный t-тест Стьюдента). Длительность эпизодов определяли по записи ЭЭГ от париетальной коры. При сравнении

количества (до: $65,0 \pm 19,7$, после: $45,3 \pm 12,6$, ($M \pm SD$)) и суммарной длительности ПВР (до: $665,2 \pm 402,4$ с, после: $510,8 \pm 213,7$ с, ($M \pm SD$)) статистически значимых отличий не обнаружили (Рис. 10).

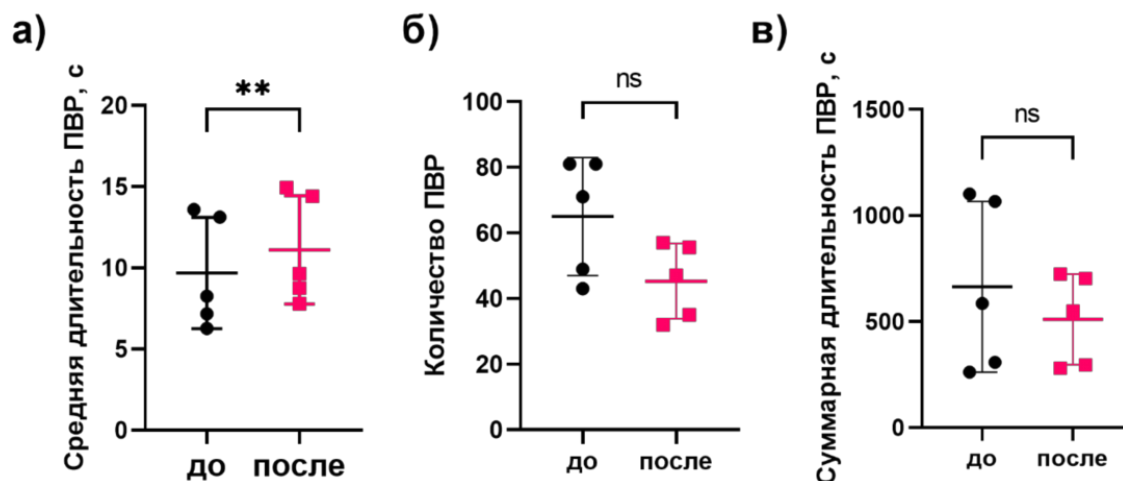


Рис. 10. Сравнение характеристик ПВР крыс линии КМ до и после многократной звуковой стимуляции. Наблюдали увеличение средней длительности ПВР (а), $**p = 0,002$, парный t-test, $n = 5$. Изменений в количестве (б) и суммарной длительности (в) ПВР не обнаружено. Анализировали 1 час записи. Длительность эпизодов определяли по записи ЭЭГ от париетальной коры. Данные на графике представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения.

У крыс «0», у которых на базовой ЭЭГ регистрировали редкую пик-волновую активность длительностью около 2 с, на 20-ый день многократной стимуляции на ЭЭГ также регистрировали пик-волновые разряды продолжительностью не более 3 секунд.

7. Обсуждение результатов

7.1. Поведенческие особенности

Социальные отклонения у интактных крыс линии КМ были ранее описаны в литературе (Rebik и др., 2023; Rebik и др., 2022). В социальных тестах крысы линии КМ проявляют меньше интереса к незнакомым особям, проводят меньше времени в зоне со стимульным животным, а также демонстрируют укороченные эпизоды взаимодействия (Rebik и др., 2022). Было показано, что при предъявлении нового социального стимула у крыс линии КМ доминирующей реакцией выступает реакция замирания, которая может занимать до 90% времени сессии (Rebik и др., 2022). В длительных автоматизированных тестах (IntelliCage) крысы линии КМ слабо копируют действия сородичей, что указывает на дефицит социального обучения (Smirnov и др., 2024).

Социальные дефициты у интактных крыс линии «0» были показаны в нашей работе впервые. Для крыс «0», в отличие от крыс линии КМ, характерна заинтересованность в социальном стимуле, однако при появлении незнакомого животного у данных крыс не обнаруживается выраженного стремления к социальной новизне. При предъявлении нового стимула у крыс линии КМ и «0» наблюдали яркую реакцию замирания, что было не характерно для крыс Вистар (Рис. 4). Одной из причин наблюдаемой реакции может быть то, что два конкурирующих социальных стимула для крыс линии КМ и «0» находились на одинаковом уровне значимости, что привело к повышению уровня тревожности испытуемого животного из-за возникшего мотивационного конфликта (Barker и др., 2019; Netser и др., 2020; Schlund и др., 2016), в то время как для крыс Вистар новый стимул имел больший мотивационный вес по сравнению с прежним стимулом, поэтому мотивационного конфликта не возникло. У крыс Вистар во время теста на социальную новизну наблюдали снижение двигательной активности, что можно объяснить привыканием к экспериментальным условиям и снижением заинтересованности в исследовательской деятельности. Поскольку крысы «0» имеют нарушения в социальном поведении, крысы этой линии не

могут использоваться в качестве единственной контрольной группы при исследовании социальных дефицитов у крыс линии КМ.

Сниженное социальное взаимодействие наблюдали у предрасположенных к аудиогенной эпилепсии крыс линии WAG/Rij по сравнению с неаудиогенными крысами этой линии и неаудиогенными крысами Вистар (Аббасова и др., 2024). Наше исследование показало, что аудиогенные крысы линии КМ имеют более выраженные социальные нарушения по сравнению крысами «0», являющимися устойчивыми к звуковому воздействию, что может указывать на наличие связи между социальными дефицитами у крыс и предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии. С другой стороны, крысы линии «0» показывают сниженное стремление к социальной новизне, а поскольку крысы линии КМ и «0» имеют сходный генетический фон, можно предположить, что социальные дефициты также могут быть обусловлены генетически.

О генетике крыс линии «0» известно немного. Генетическое сравнение крыс линии КМ, «0» и стока Вистар (Chuvakova и др., 2021) показало, что у крыс линии КМ наблюдается повышенная экспрессия ряда генов, связанных с активацией сигнального каскада MAPK, и генов, участвующих в позитивной регуляции апоптоза. В отличие от крыс Вистар и «0» у крыс линии КМ также обнаружено резкое увеличение уровня экспрессии гена *Ttr* (транстиретин, переносчик тироксина и ретинола) и значительное подавление экспрессии гена *Msh3* (совместно с белком *Msh2* образует комплекс MutS β , участвующий в репарации ДНК). Показано, что мыши с дефицитом *Msh2* имеют повышенную чувствительность к судорогам, вызванным каиновой кислотой: однократная инъекция каиновой кислоты увеличивала вероятность судорожных припадков и гибель нейронов гиппокампа, а системное введение привело к увеличению смертности и отягощению тонико-клонических припадков (Francisconi и др., 2006). Сравнение профилей экспрессии показало, что у крыс линии КМ снижена активность гена *AcsM5* (метаболизм жирных кислот) и генов, кодирующих субъединицы 1, 3, 4 дыхательных комплексов митохондрий (Chuvakova и др.,

2021). Данные изменения были частично компенсированы у крыс “0”. Авторы исследования предполагают, что снижение уровня экспрессии некоторых генов каскада MAPK у крыс “0” является компенсаторным эффектом и приводит к снижению чувствительности к громкому звуку. Результаты генетического исследования показали, что селекция линии «0» привела к частичному восстановлению экспрессионного профиля, характерного для крыс Вистар (Chuvakova и др., 2021). Возможно изменение профиля экспрессии у крыс линии «0» привело к некоторой компенсации нейрохимических отклонений, имеющих у крыс линии КМ, лежащих в основе их судорожного ответа на звуковое воздействие и наблюдаемых социальных дефицитов. По этой причине крысы линии «0» занимают промежуточное положение между крысами Вистар, имеющими стандартное для здоровых крыс поведение в социальных тестах, и крысами линии КМ с явными социальными нарушениями.

Ранее было показано, что трехкратное предъявление звукового стимула не приводит к отягощению социальных дефицитов у крыс линии КМ (Rebik и др., 2023). Однако в нашем исследовании после ежедневной экспозиции крыс линии КМ действию звука на протяжении 20 дней наблюдали ухудшение социальных дефицитов. Предположительно отягощение социальных нарушений может быть связано с повышением уровня тревожности, что наблюдали в увеличенном времени замирания, снижении горизонтальной и двигательной активности в социальных тестах, а также в увеличенном времени в закрытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта. Поскольку многократная звуковая стимуляция не привела к изменениям в поведении крыс линии «0», можно предположить, что отягощение социальных дефицитов у крыс линии КМ связано именно с перенесенными многократными приступами, а не с самим звуковым воздействием. В результате многократной звуковой стимуляции происходит вовлечение лимбических структур, а именно гиппокампа и амигдалы, в эпилептическую сеть, что может выражаться в увеличении тревожности (Сурина и др., 2021). Показано, что киндлинг (многократная электрическая стимуляция)

медиальной амигдалы крыс приводит к длительному увеличению тревожности, что проявляется в снижении времени исследования открытых рукавов приподнятого крестообразного лабиринта спустя неделю после последнего судорожного приступа (Adames, Shallow, 2000). В работе (Kalynchuk и др., 2001) сообщается, что киндлинг вызывает выраженное увеличение страха у крыс, причем интенсивность страха возрастает с увеличением числа стимуляции, что авторы статьи связывают с изменениями в работе гиппокампа. В исследовании на крысах линии «0» и линии «4» (предрасположенных к аудиогенной эпилепсии с припадками высокой интенсивности) было показано, что после многократной ежедневной звуковой стимуляции на протяжении 21 дня у крыс линии «4» отмечалось достоверное усиление показателей тревожности (Сурина и др., 2021). Это проявлялось в снижении локомоторной активности, уменьшении числа вертикальных стоек и увеличении признаков тревожности в тесте “открытое поле” по сравнению с исходным уровнем.

После многократной звуковой стимуляции поведенческие параметры крыс линии «0» (у которых, напомним, аудиогенный миоклонус не выработался) не отличались от исходных показателей. Однако в группе ««0»-контроль», которые не подвергались никакому воздействию помимо двух поведенческих тестов, наблюдали увеличение горизонтальной и вертикальной активности в социальных тестах, что может объясняться привыканием к условиям теста. Отсутствие подобного изменения у крыс «0» может указывать на то, что хирургическая операция или многократная аудиогенная стимуляция имела небольшой негативный эффект на поведение крыс «0».

7.2. Электрофизиологические особенности

Спектральный анализ зарегистрированной пик-волновой активности крыс линии КМ, поведение во время абсансной активности и время их возникновения соответствует ПВР при абсансной эпилепсии. ПВР крыс линии КМ купировались

при внутрибрюшинном введении противоабсансного препарата этосуксимида в дозе 50 мг/кг. Этосуксимид подавляет абсансную эпилепсию главным образом за счёт влияния на кальциевые каналы Т-типа в кортикоталамических нейронах, что приводит к снижению фокальных разрядов и уменьшению генерализованных эпилептических приступов, характерных для абсансов. Таким образом, в формировании ПВР у крыс линии КМ важную роль также имеют кортикоталамические связи. Полученные результаты позволяют предположить, что ПВР крыс линии КМ имеют абсанс-подобный характер. При этом, амплитудное распределение ПВР у крыс линии КМ демонстрирует отличия от крыс линии WAG/Rij с абсансной эпилепсией, у которых максимальная амплитуда ПВР наблюдается во фронтальной коре и уменьшается в росто-каудальном направлении (Akman и др., 2010). Возможно, в генерации и поддержании ПВР у крыс линии КМ задействованы иные ключевые структуры по сравнению с ПВР у крыс генетических линий с абсансной эпилепсией.

Абсанс-подобные ПВР у крыс КМ в состоянии спокойного бодрствования были зарегистрированы в гиппокампе и гипоталамусе (Litvinova и др., 2025), что не характерно для других линий крыс с абсансной эпилепсией. Показано, что с возрастом происходит увеличение продолжительности абсанс-подобной активности – активность появляется с 2х месяцев, в 3 месяца длительность оставляет 2-5 секунд, а к 4-7 месяцам увеличивается до 6-30 секунд (Litvinova и др., 2025). Помимо абсанс-подобных ПВР у крыс линии КМ в работе С.А. Литвиновой и коллег регистрировали высокоамплитудные генерализованные полиспайки длительностью 0,1-0,2 с, во время которых наблюдали вздрагивание исследуемых животных (Litvinova и др., 2025).

В обзорной статье С.И. Ватаева 2019 года (Ватаев, 2019) отмечается отсутствие существенных отличий в характере электрической активности мозга у крыс линии КМ и крыс Вистар – в состояниях активного и спокойного бодрствования, в фазе медленноволнового сна паттерны и спектральные характеристики ЭЭГ животных достоверно не различались. Существенные

отличия были обнаружены во время фазы быстрого сна в коре, гиппокампе и медиальном центральном ядре таламуса. В данной статье особо отмечается, что на электрограммах обследованных структур мозга во всех состояниях цикла сон-бодрствование отсутствует спонтанная эпилептиформная активность типа пиков, волн или пик-волновых комплексов. Более того, даже провокация пароксизмальных проявлений в виде сонной депривации не привело к проявлению какой-либо эпилептической активности на ЭЭГ, в связи с чем авторы предположили, что судорожный синдром у крыс линии КМ носит скрытый характер.

Таким образом, пик-волновая активность, обнаруженная в нашей работе и в работе С.А. Литвиновой и коллег, является новоприобретенным признаком линии. Необходимо дальнейшее исследование эпилептической активности мозга крыс КМ для определения ключевых структур, вовлеченных в генерацию и поддержание ПВР.

Увеличение средней продолжительности ПВР у крыс КМ с выработанными миоклоническими судорогами может быть связано с состоянием гипервозбудимости коры. Для зарождения и поддержания пик-волновой активности кора и таламус должны находиться в гипервозбудимом состоянии (Meeren и др., 2002). Показано, что у крыс линии WAG/Rij с абсансной эпилепсией и предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии после аудиогенного киндлинга произошло отягощение абсансных припадков (Vinogradova и др., 2006). Однако данный эффект наблюдался только в том случае, если после аудиогенного припадка не развивалась распространяющаяся корковая депрессия. Запуск распространяющейся корковой депрессии приводил к подавлению пик-волновой активности более чем на 20 минут (Vinogradova и др., 2006).

У крыс линии «0» на ЭЭГ не наблюдали абсанс-подобных ПВР, однако на базовой записи у 2х крыс были зарегистрированы редкие эпизоды пик-волновой активности продолжительностью около 2х секунд. После многократной

звуковой стимуляции увеличения длительности или количества данных эпизодов не наблюдали, что также может указывать на то, что увеличение средней продолжительности ПВР у крыс КМ связано с вторичным эпилептогенезом и возникновением состояния гипервозбудимости коры.

8. Заключение

У крыс линии Крушинского-Молодкиной и крыс линии «0», выведенной из данной линии при скрещивании с крысами Вистар по признаку отсутствия аудиогенной эпилепсии, наблюдали социальные дефициты. Крысы линии «0» по результатам социальных тестов занимали промежуточное положение между здоровыми крысами Вистар и крысами линии КМ, у которых наблюдались выраженные социальные дефициты – крысы линии «0» проявляли интерес к социальным стимулам, однако не стремились к социальной новизне. По этой причине, крысы линии «0» не могут использоваться в качестве единственной контрольной группы при изучении социального поведения крыс линии КМ. Возможно, компенсаторные изменения в геноме крыс линии «0», которые обеспечили устойчивость к аудиогенным судорогам, также способствовали уменьшению отклонений в социальном поведении данных крыс.

На ЭКоГ у крыс линии КМ были зарегистрированы абсанс-подобные пик-волновые разряды, отличающиеся по амплитудному распределению в коре с пик-волновыми разрядами крыс, являющимися генетическими моделями абсансной эпилепсии, что может указывать на то, что в формировании и поддержании ПВР у крыс КМ участвуют иные ключевые структуры головного мозга. Подобная эпилептиформная активность ранее не была зарегистрирована у крыс линии КМ, таким образом можно предположить, что абсанс-подобные ПВР являются новоприобретенным признаком линии и требуют дальнейшего изучения. На ЭКоГ интактных крыс линии КМ0 пик-волновой активности не наблюдали.

Многократная звуковая стимуляция на протяжении 20 дней привела к отягощению социальных нарушений у крыс линии КМ. Данные ухудшения могут быть связаны с увеличением тревожности, возникшим в результате вторичного эпилептогенеза при многократно перенесенных эпилептических приступах и вовлечению структур лимбической системы (гиппокампа и амигдалы) в эпилептическую сеть. Помимо отягощения коморбидных поведенческих отклонений у крыс линии КМ после многократной звуковой

стимуляции наблюдали увеличение средней длительности абсанс-подобных пик-волновых разрядов. Данные изменения могли также возникнуть из-за вторичного эпилептогенеза, поскольку при многократной звуковой стимуляции происходит вовлечение переднего мозга в аудиогенный припадок, что приводит к формированию миоклонических судорог. Таким образом, вовлечение коры в припадок и ее переход в гипервозбудимое состояние могли привести к увеличению продолжительности абсанс-подобных ПВР у крыс линии КМ. Многократная стимуляция крыс «0» не привела к изменению поведения и ЭКоГ.

Проведенное исследование расширило понимание социальных нарушений у крыс линии КМ и крыс линии «0» и позволило изучить связь этих нарушений с предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии. Обнаружение абсанс-подобных пик-волновых разрядов у крыс КМ открывает новые возможности для изучения взаимодействия конвульсивных и неконвульсивных форм (абсансов) эпилепсии. Кроме того, было проанализировано влияние многократных аудиогенных эпилептических припадков на сопутствующие поведенческие нарушения и эпилептическую готовность мозга.

9. Выводы

1. Впервые показаны социальные дефициты у крыс линии «0». Социальное поведение крыс линии КМ и «0», имеющих сходный генетический фон, но диаметрально противоположный уровень судорожной готовности, отличается от крыс Вистар, устойчивых к звуковому воздействию. Крысы линии КМ в социальных тестах не проявляли интереса ни к социальному взаимодействию, ни к социальной новизне, тогда как крысы линии «0» не проявляли стремления только к социальной новизне.

2. Перенесенные множественные эпилептические приступы приводят к отягощению коморбидных социальных нарушений у крыс линии КМ и не приводят к изменениям социального поведения у крыс линии 0 (у которых миоклонический гиперкинез не вырабатывается).

3. Зарегистрированные ПБР у крыс линии КМ имеют абсанс-подобный характер. У крыс линии «0» подобной эпилептиформной активности не обнаружили.

4. Множественные аудиогенные припадки у крыс линии КМ с выработанным миоклоническим гиперкинезом, вызывающие гипервозбудимость коры, увеличивают среднюю продолжительность ПБР.

10. Список литературы

1. Аббасова К. Р., Кужугет С. М., Цыба Е. Т. Поведенческие и электрофизиологические особенности крыс линии WAG/Rij с разными формами генетической эпилепсии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2024. – Т. 110, № 10. – С. 1733-1751.
2. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной Противозепилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 6-25.
3. Бажанова Е. Д., Козлов А. А., Соколова Ю. О. Этиопатогенетические механизмы эпилепсии и сравнительная характеристика экспериментальных моделей аудиогенной эпилепсии // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2023. – Т. 15. – С. 372-383.
4. Белоусова Е. Д., Ермаков А. Ю. Детская абсансная эпилепсия // Лечащий врач. – 2004. – С. 4-8.
5. Белоусова Е. Д., Заваденко Н. Н., Холин А. А., Шарков А. А. Новые международные классификации эпилепсий и эпилептических приступов Международной лиги по борьбе с эпилепсией (2017) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 99-106.
6. Ватаев С. И. Специфические особенности крыс линии Крушинского-Молодкиной как генетической модели генерализованных судорожных припадков // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105. – С. 667-679.
7. Крушинский Л. В. Формирование поведения животных в норме и патологии // Из-во МГУ. – 1960. – Т. 1960. – С. 265.
8. Семиохина А. Ф., Федотова И. Б., Полетаева И. И. Крысы линии Крушинского-Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения // ЖВНД. – 2006. – Т. 56. – С. 298-316.

9. Сурина Н. М., Николаев Г. М., Полетаева И. И., Федотова И. Б. Поведение крыс двух линий, контрастных по признаку "Аудиогенная эпилепсия" // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2021. – Т. 71. – С. 279-285.
10. Adamec R., Shallow T. Effects of baseline anxiety on response to kindling of the right medial amygdala // *Physiol Behav.* – 2000. – V. 70, № 1-2. – P. 67-80.
11. Akman O., Demiralp T., Ates N., Onat F. Y. Electroencephalographic differences between WAG/Rij and GAERS rat models of absence epilepsy // *Epilepsy Res.* – 2010. – V. 89. – P. 185–193.
12. Alva-Diaz C., Cabanillas-Lazo M., Navarro-Flores A., Martinez-Rivera R. N., Valdeiglesias-Abarca M., Acevedo-Marino K., Pacheco-Barrios K., Ruiz-Garcia R., Burneo J. Peri-ictal psychiatric manifestations in people with epilepsy: An umbrella review // *Epilepsia Open.* – 2024. – V. 9, № 4. – P. 1166-1175.
13. Balikci A., Eryilmaz U., Guler V. K., Ilbay G. Tactile stimulation of young WAG/Rij rats prevents development of depression but not absence epilepsy // *Front Behav Neurosci.* – 2024. – V. 18. – P. 1433431.
14. Barker T. V., Buzzell G. A., Fox N. A. Approach, avoidance, and the detection of conflict in the development of behavioral inhibition // *New Ideas in Psychology.* – 2019. – V. 53. – P. 2-12.
15. Barone V., van Putten M. J. A. M., Visser G. H. Absence epilepsy: Characteristics, pathophysiology, attention impairments, and the related risk of accidents. A narrative review // *Epilepsy&Behavior.* – 2020. – V. 112.
16. Brigo F., Igwe S. C. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – V. 2, № 2. – P. Cd003032.
17. Browning R. A., Wang C., Nelson D. K., Jobe P. C. Effect of precollicular transection on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats // *Exp Neurol.* – 1999. – V. 155, № 2. – P. 295-301.

18. Carney P. W., Jackson G. D. Insights into the mechanisms of absence seizure generation provided by EEG with functional MRI // *Front Neurol.* – 2014. – V. 5. – P. 162.
19. Casillas-Espinosa P. M., Powell K. L., O'Brien T. J. Regulators of synaptic transmission: roles in the pathogenesis and treatment of epilepsy // *Epilepsia.* – 2012. – V. 53 Suppl 9. – P. 41-58.
20. Cerminara C., D'Agati E., Casarelli L., Kaunzinger I., Lange K. W., Pitzianti M., Parisi P., Tucha O., Curatolo P. Attention impairment in childhood absence epilepsy: an impulsivity problem? // *Epilepsy Behav.* – 2013. – V. 27, № 2. – P. 337-41.
21. Chuvakova L. N., Funikov S. Y., Rezvykh A. P., Davletshin A. I., Evgen'ev M. B., Litvinova S. A., Fedotova I. B., Poletaeva I. I., Garbuz D. G. Transcriptome of the Krushinsky-Molodkina Audiogenic Rat Strain and Identification of Possible Audiogenic Epilepsy-Associated Genes //. – 2021. – V. 14.
22. Coenen A. M., Drinkenburg W. H., Inoue M., van Luijtelaar E. L. Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats // *Epilepsy Res.* – 1992. – V. 12, № 2. – P. 75-86.
23. Coenen A. M. L., Van Luijtelaar E. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors // *Epilepsy research.* – 1987. – V. 1(5). – P. 297-301.
24. Consroe P., Picchioni A., Chin L. Audiogenic seizure susceptible rats // *Fed Proc.* – 1979. – V. 38, № 10. – P. 2411-6.
25. Deransart C., Vercueil L., Marescaux C., Depaulis A. The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures // *Epilepsy Research.* – 1998. – V. 32. – P. 213-223.
26. Drinkenburg W. H. I. M., Coenen A. M. L., Vossen J. M. H., Van Luijtelaar E. L. J. M. Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy // *Epilepsy Res.* – 1991. – V. 9. – P. 218–224.
27. Eddy C. M., Rickards H. E., Cavanna A. E. The cognitive impact of antiepileptic drugs // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2011. – V. 4, № 6. – P. 385-407.

28. Faingold C. L. Role of GABA abnormalities in the inferior colliculus pathophysiology - audiogenic seizures // *Hear Res.* – 2002. – V. 168, № 1-2. – P. 223-37.
29. Faingold C. L., Randall M. E. Neurons in the deep layers of superior colliculus play a critical role in the neuronal network for audiogenic seizures: mechanisms for production of wild running behavior // *Brain Res.* – 1999. – V. 815, № 2. – P. 250-8.
30. Fedotova I. B., Kostina Z. A., Surina N. M., Poletaeva I. I. Laboratory rat selection for the trait “the absence of audiogenic seizure proneness” // *Russian Journal of Genetics.* – 2012. – V. 48, № 6. – P. 581-586.
31. Fedotova I. B., Semiokhina A. F. [Developmental changes in audiogenic epilepsy and myoclonus in KM rats] // *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* – 2002. – V. 52, № 2. – P. 261-5.
32. Fedotova I. B., Surina N. M., Nikolaev G. M., Poletaeva I. I. Subthreshold Corazol Doses Induced Generalized Seizures in Audigenic Seizure-Prone Rats // *J International journal of neurology.* – 2016. – V. 3. – P. 1-6.
33. Francisconi S., Codenotti M., Ferrari Toninelli G., Uberti D., Memo M. Mitochondrial dysfunction and increased sensitivity to excitotoxicity in mice deficient in DNA mismatch repair // *J Neurochem.* – 2006. – V. 98, № 1. – P. 223-33.
34. Frye R. E., Casanova M. F., Fatemi S. H., Folsom T. D., Reutiman T. J., Brown G. L., Edelson S. M., Slattery J. C., Adams J. B. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder //. – 2016. – V. 10.
35. Gaitatzis A., Sisodiya S. M., Sander J. W. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden // *Epilepsia* –2012. – V. 53. – P. 1282–93.
36. Gandy M., Modi A. C., Wagner J. L., LaFrance W. C., Jr., Reuber M., Tang V., Valente K. D., Goldstein L. H., Donald K. A., Rayner G., Michaelis R. Managing depression and anxiety in people with epilepsy: A survey of epilepsy health professionals by the ILAE Psychology Task Force // *Epilepsia Open.* – 2021. – V. 6, № 1. – P. 127-139.

37. Garcia-Cairasco N. A critical review on the participation of inferior colliculus in acoustic-motor and acoustic-limbic networks involved in the expression of acute and kindled audiogenic seizures // *Hear Res.* – 2002. – V. 168, № 1-2. – P. 208-22.
38. Gibbs F. A., H. D., and Lennox W. G. The Electro Encephalogram in Epilepsy and in Conditions of Impaired Consciousness // *American Journal of EEG Technology.* – 1968. – V. 8, № 2. – P. 59-73.
39. Glauser T. A., Cnaan A., Shinnar S., Hirtz D. G., Dlugos D., Masur D., Clark P. O., Capparelli E. V., Adamson P. C. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy // *N Engl J Med.* – 2010. – V. 362, № 9. – P. 790-9.
40. González Mingot C., Gil Villar M. P., Calvo Medel D., Corbalán Sevilla T., Martínez Martínez L., Iñiguez Martínez C., Santos Lasasa S., Mauri Llerda J. A. Epileptic peri-ictal psychosis, a reversible cause of psychosis // *Neurología (English Edition).* – 2013. – V. 28, № 2. – P. 81-87.
41. Hingray C., McGonigal A., Kotwas I., Micoulaud-Franchi J.-A. The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders // *Current Psychiatry Reports.* – 2019. – V. 21, № 6. – P. 40.
42. Hughes J. R. Absence seizures: A review of recent reports with new concepts // *Epilepsy & Behavior.* – 2009. – V. 15(4). – P. 404–412.
43. Kalynchuk L. E., Davis A. C., Gregus A., Taggart J., Chris Dodd C., Wintink A. J., Marchant E. G. Hippocampal involvement in the expression of kindling-induced fear in rats // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2001. – V. 25, № 7-8. – P. 687-96.
44. Kanner A. M., Nieto J. C. Depressive disorders in epilepsy // *Neurology.* – 1999. – V. 53, № 5. – P. S26-32.
45. Keezer M. R., Sisodiya S. M., Sander J. W. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives // *Lancet Neurol.* – 2016. – V. 15, № 1. – P. 106-15.
46. Kuznetsova G. D. Audiogenic seizures in rats of different genetical strains // *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat.* – 1996 – V. 48, № 1. – P. 143–152. (In Russ.)

47. LaFrance W. C. J., Kanner A. M., Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy // *Int Rev Neurobiol.* – 2008. – V. 83. – P. 347–83.
48. Lerche H. Drug-resistant epilepsy - time to target mechanisms // *Nat Rev Neurol.* – 2020. – V. 16, № 11. – P. 595-596.
49. Litvinova S. A., Yakovleva A. A., Voronina T. A., Gladysheva N. A., Radontseva V. V., Surina N. M., Poletaeva I. I., Fedotova I. B., Durnev A. D. Ontogeny of the Epileptic System in the Krushinsky–Molodkina Rat Strain with Genetically Determined Audiogenic Epilepsy // *Doklady Biological Sciences.* – 2025 – V. 521. – P. 95-101.
50. Lukmanji S., Manji S. A., Kadhim S., Sauro K. M., Wirrell E. C., Kwon C. S., Jetté N. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review // *Epilepsy Behav.* – 2019. – V. 98, № Pt A. – P. 238-248.
51. Lüttjohann A., Zhang S., de Peijper R., van Luijtelaar G. Electrical stimulation of the epileptic focus in absence epileptic WAG/Rij rats: Assessment of local and network excitability // *Neuroscience.* – 2011. – V. 188. – P. 125-134.
52. Meeren H. K., Pijn J. P., Van Luijtelaar E. L., Coenen A. M., Lopes da Silva F. H. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats // *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience.* – 2002. – V. 22(4). – P. 1480–1495.
53. Meeren H. K., Veening J. G., Mödersheim T. A., Coenen A. M., van Luijtelaar G. Thalamic lesions in a genetic rat model of absence epilepsy: dissociation between spike-wave discharges and sleep spindles // *Exp Neurol.* – 2009. – V. 217, № 1. – P. 25-37.
54. Mula M., Kanner A. M., Jetté N., Sander J. W. Psychiatric Comorbidities in People With Epilepsy // *Neurol Clin Pract.* – 2021. – V. 11, № 2. – P. e112-e120.
55. Netser S., Meyer A., Magalnik H., Zylbertal A., de la Zerda S. H., Briller M., Bizer A., Grinevich V., Wagner S. Distinct dynamics of social motivation drive differential social behavior in laboratory rat and mouse strains // *Nat Commun.* – 2020. – V. 11, № 1. – P. 5908.

56. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates - The New Coronal Set, 5th Edition. / Paxinos G. W. C., 2005.
57. Poletaeva I., Kostyna Z., Surina N., Fedotova I., Zorina Z. The Krushinsky – Molodkina genetic rat strain as a unique experimental model of seizure states // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. – 2017. – V. 21. – P. 427-434.
58. Poletaeva I. I., Surina N. M., Kostina Z. A., Perepelkina O. V., Fedotova I. B. The Krushinsky-Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65 years // Epilepsy&Behavior. – 2015. – V. 71. – P. 130-141.
59. Rebik A., Broshevitskaya N., Kuzhuget S., Aleksandrov P., Abbasova K., Zaichenko M., Midzyanovskaya I. Audiogenic Seizures and Social Deficits: No Aggravation Found in Krushinsky-Molodkina Rats // Biomedicines. – 2023. – V. 11(9). – P. 2566.
60. Rebik A. A., Riga V. D., Smirnov K. S., Sysoeva O. V., Midzyanovskaya I. S. Social Behavioral Deficits in Krushinsky-Molodkina Rats, an Animal Model of Audiogenic Epilepsy // Journal of personalized medicine. – 2022. – V. 12(12). – P. 2062.
61. Reynolds E. H. The early treatment and prognosis of epilepsy // Yale J Biol Med. – 1987. – V. 60, № 2. – P. 79-83.
62. Ross K. C., Coleman J. R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 2000. – V. 24(6). – P. 639–653.
63. Sarkisova K., van Luijtelaar G. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression [corrected] // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2011. – V. 35, № 4. – P. 854-76.
64. Sarkisova K. Y., Kulikov M. A. Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures // Behavioural brain research. – 2006. – V. 166(1). – P. 9–18.
65. Sarkisova K. Y., Kuznetsova G. D., Kulikov M. A., van Luijtelaar G. Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms // Epilepsia. – 2010. – V. 51(1). – P. 146–160.

66. Scharfman H. E. The neurobiology of epilepsy // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2007. – V. 7, № 4. – P. 348-54.
67. Schlund M. W., Brewer A. T., Magee S. K., Richman D. M., Solomon S., Ludlum M., Dymond S. The tipping point: Value differences and parallel dorsal–ventral frontal circuits gating human approach–avoidance behavior // *NeuroImage.* – 2016. – V. 136. – P. 94-105.
68. Singh T., Goel R. K. Epilepsy Associated Depression: An Update on Current Scenario, Suggested Mechanisms, and Opportunities // *Neurochemical Research.* – 2021. – V. 46, № 6. – P. 1305-1321.
69. Sitnikova E. Behavioral and Cognitive Comorbidities in Genetic Rat Models of Absence Epilepsy (Focusing on GAERS and WAG/Rij Rats) // *Biomedicines.* – 2024. – V. 12, № 1.
70. Sitnikova E., Smirnov K. Active avoidance learning in WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy // *Brain Res Bull.* – 2020. – V. 165. – P. 198-208.
71. Smirnov K., Starkov I., Sysoeva O., Midzyanovskaya I. Novel automated method to assess group dynamics reveals deficits in behavioral contagion in rats with social deficits // *Front Behav Neurosci.* – 2024. – V. 18. – P. 1519486.
72. Spencer S. S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment // *Epilepsia.* – 2002. – V. 43, № 3. – P. 219-27.
73. Sperling M. R. The Consequences of Uncontrolled Epilepsy // *CNS Spectrums.* – 2004. – V. 9, № 2. – P. 98-109.
74. Surina N. M., Fedotova I. B., Kulikov A. V., Poletaeva, II. [Pinch-induced catalepsy in rats of various genetic groups with different predisposition to audiogenic epilepsy] // *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* – 2010. – V. 60, № 3. – P. 364-71.
75. Surina, N.M., Fedotova, I.B., Poletaeva, I.I. Active Avoidance Learning in Rats with Different Audiogenic Epilepsy Proneness // *J Evol Biochem Phys* – 2024. – V. 60, – P. 1555–1561.

76. Tenney J. R., Glauser T. A. The current state of absence epilepsy: can we have your attention? // *Epilepsy Curr.* – 2013. – V. 13, № 3. – P. 135-40.
77. Thurman D. J., Logroscino G., Beghi E., Hauser W. A., Hesdorffer D. C., Newton C. R., Scorza F. A., Sander J. W., Tomson T. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy // *Epilepsia.* – 2017. – V. 58, № 1. – P. 17-26.
78. Vinogradova L. V. Audiogenic kindling and secondary subcortico-cortical epileptogenesis: Behavioral correlates and electrographic features // *Epilepsy Behav.* – 2017. – V. 71, № Pt B. – P. 142-153.
79. Vinogradova L. V., Vinogradov V. Y., Kuznetsova G. D. Unilateral cortical spreading depression is an early marker of audiogenic kindling in awake rats // *Epilepsy Research.* – 2006. – V. 71, № 1. – P. 64-75.
80. Whitney R., Jones K. C., Sharma S., RamachandranNair R. SUDEP counseling: Where do we stand? // *Epilepsia.* – 2023. – V. 64, № 6. – P. 1424-1431.
81. Wirrell E., Tinuper P., Perucca E., Moshe S. L. Introduction to the epilepsy syndrome papers // *Epilepsia.* – 2022. – V. 63. – P. 1330-1332.
82. Yuan G. Q., Gao D. D., Lin J., Han S., Lv B. C. Treatment of recurrent epileptic seizures in patients with neurological disorders // *Exp Ther Med.* – 2013. – V. 5, № 1. – P. 267-270.