

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПИК-ВОЛНОВЫХ РАЗРЯДОВ ПОСЛЕ ИХ ПОДАВЛЕНИЯ ЭТОСУКСИМИДОМ У КРЫС ЛИНИИ WAG/Rij С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ АБСАНСНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

© 2025 г. А. В. Габова^{1,*}, Е. А. Федосова¹, А. Б. Шацкова¹, К. Ю. Саркисова¹

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

*E-mail: agabova@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.04.2025 г.

После доработки 14.05.2025 г.

Принята к публикации 15.05.2025 г.

Крысы линии WAG/Rij являются генетической моделью абсансной эпилепсии, при которой на ЭЭГ регистрируются генерализованные пик-волновые разряды (ПВР). ПВР генерируются в гипервозбужденной соматосенсорной коре мозга. Противоабсансный препарат этосуксимид (ЕТХ) уменьшает возбудимость коры и, как следствие, подавляет ПВР. Цель работы – выяснить особенности восстановления разрядов после их полного подавления ЕТХ. Для этого мы сравнивали динамику восстановления ПВР после отмены 14-дневного введения ЕТХ 7–8-месячным крысам линии WAG/Rij и возрастзависимое созревание ПВР. Ранее нами было показано, что возрастзависимое созревание разрядов проходит 3 стадии: 1-я – незрелые разряды, напоминающие веретенообразные осцилляции, 2-я – незрелые разряды, в которых осцилляции перемежаются с фрагментами пик-волновых комплексов, 3-я – зрелые ПВР. При возрастзависимом созревании ПВР зрелые разряды постепенно вытесняют незрелые, и одновременно пик-волновые комплексы заменяют осцилляции. В 1-й день после отмены ЕТХ на ЭЭГ регистрировались преимущественно незрелые разряды, состоящие из осцилляций, что соответствует 1-й стадии возрастзависимого развития разрядов. На 3-й день после отмены препарата на ЭЭГ преобладали незрелые разряды, в которых перемежались осцилляции и фрагменты с пик-волновыми комплексами, что соответствует 2-й стадии. На 7-й день большинство разрядов были зрелые ПВР, что соответствует 3-й стадии. Таким образом, 3 стадии восстановления разрядов после отмены введения ЕТХ аналогичны стадиям возрастзависимой эволюции ПВР. В процессе восстановления разрядов сначала появлялись осцилляции, а затем волны. Зрелые разряды замещали незрелые, пик-волновые комплексы замещали осцилляции. Предполагается, что восстановление разрядов является результатом повышения возбудимости соматосенсорной коры мозга после отмены ЕТХ. Обсуждаются различные точки зрения относительно общности или независимости механизмов происхождения волны и пика как непрременных атрибутов зрелого ПВР. Результаты могут быть использованы для определения ранних стадий развития пик-волновых разрядов при диагностике и лечении пациентов с абсансной эпилепсией.

Ключевые слова: крысы линии WAG/Rij, пик-волновой разряд, стадии развития разрядов, этосуксимид, усредненная спектральная мощность разрядов, морфология пик-волнового комплекса

DOI: 10.31857/S0869813925070044, EDN: MVOVHY

ВВЕДЕНИЕ

Крысы линии WAG/Rij являются моделью абсансной (неконвульсивной) эпилепсии человека. На ЭЭГ человека и крыс линии WAG/Rij она проявляется в виде генерализованных пик-волновых разрядов, во время которых происходит изменение или полное отключение сознания. Пик-волновые разряды (ПВР), имеющиеся на ЭЭГ при абсансной эпилепсии, подавляются этосуксимидом (ЕТХ), препаратом первого выбора [1–3]. Показано, что ЕТХ подавляет ПВР у крыс линий WAG/Rij и GAERS при введении в кору мозга [4], внутрибрюшинном [5–8] или пероральном [9–12] введениях разной длительности – как при однократном, так и хроническом, длительностью 4.5 месяца. Однако подавление ПВР является временным, длительность периода подавления разрядов после отмены препарата зависит от продолжительности введения ЕТХ. Полное восстановление разрядов после однократного введения ЕТХ крысам линии GAERS (доза 200 мг/кг) наступало через 48 ч [5]. Через 10 дней после отмены хронического введения ЕТХ крысам линии GAERS в возрасте 5–25 дней (доза 200 мг/кг) число разрядов становилось равным числу ПВР у крысят, которым вводили физраствор [5]. Крысам линии GAERS вводили ЕТХ в возрасте от 3 до 22 недель (доза 300 мг/кг). Был показан временный эффект подавления ПВР: в течение 12 недель после отмены введения ЕТХ число разрядов увеличивалось [11]. После отмены хронического (с 21-дневного до 5-месячного возраста) введения ЕТХ крысам линии WAG/Rij в дозе 300 мг/кг/день число разрядов частично восстанавливалось к 8-месячному возрасту [8, 9, 12]. Однако изменение морфологических характеристик разрядов после отмены введения ЕТХ ранее не изучалось. В предыдущих работах нами было показано, что воздействие внешних факторов на крыс линии WAG/Rij может приводить к изменению морфологии разрядов. Так, воспитание приемной матерью Wistar с высоким уровнем материнской заботы вызывает замедление процесса развития абсансной эпилепсии. У 30% взрослых, 7–8-месячных крыс линии WAG/Rij зрелые ПВР полностью отсутствовали. Они замещались незрелыми разрядами разной степени созревания [13, 14], аналогичными незрелым разрядам, характерным для более ранней стадии развития патологии у крыс линии WAG/Rij, воспитанных собственными матерями. У крыс линии WAG/Rij абсансные разряды появляются не сразу после рождения. Ранее нами было показано, что у крыс линии WAG/Rij созревание разрядов является возрастзависимым процессом, в котором можно выделить 3 стадии: 1-я стадия – на ЭЭГ преобладают незрелые разряды, напоминающие веретенообразные осцилляции (возраст крыс – 2–3 месяца); 2-я стадия – преобладают незрелые разряды с перемежающимися фрагментами осцилляций и пик-волновых комплексов (возраст крыс – 3–4 месяца); 3-я стадия – преобладают зрелые ПВР, состоящие из пик-волновых комплексов и имеющие полностью развитую морфологическую структуру (возраст крыс – 5–6 месяцев). Увеличение амплитуды и длительности ПВР продолжается до 8–9 месяцев [15]. У крыс линии GAERS, другой модели абсансной эпилепсии, появление и созревание разрядов происходит значительно быстрее (от 15–20-дневного до 40–50-дневного возраста), созревание разрядов проходит три стадии аналогично разрядам крыс линии WAG/Rij. Разряды у мышей линии C3H/HeJ также созревают постепенно и зависят от возраста. [16]. В настоящей работе мы сопоставили восстановление разрядов после их полного подавления введением ЕТХ в течение 14 дней с процессом возрастзависимого развития ПВР у крыс линии WAG/Rij.

Цель данной работы – выяснить особенности процесса восстановления ПВР у взрослых крыс линии WAG/Rij после отмены 14-дневного введения ЕТХ. Для достижения этой цели у крыс линии WAG/Rij до введения (фон), в 1-й, а также на 3-й и 7-й дни после отмены введения ЕТХ регистрировали число, длительность, индекс и амплитуду разрядов, вычисляли индекс асимметрии разрядов, долю числа зрелых разрядов (%) и долю осцилляций в разряде (%). Анализировали морфологические особенности,

частотно-временную динамику, спектры мощности отдельных разрядов и усредненную спектральную плотность мощности разрядов. Анализ возрастзависимого изменения характеристик разрядов проводился аналогично.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование восстановления разрядов после 14-дневного введения ЕТХ проводилось на 20 крысах-самцах линии WAG/Rij в возрасте 7–8 месяцев. Для анализа возрастзависимого изменения характеристик разрядов использовали записи ЭЭГ одних и тех же крыс-самцов линии WAG/Rij ($n = 4$) в возрасте от 2 до 8 месяцев. Крысы содержались в стандартных условиях вивария с 12 : 12-часовым циклом “свет – темнота” (свет в 8:00) и свободным доступом к воде и пище. Электроды вживляли во фронтальные (АР: +2 мм, L: 2.5 мм) и затылочные (АР: –6 мм, L: 4 мм) отделы коры. Вживление электродов (миниатюрные винтики из нержавеющей стали) проводили под хлоралгидратной анестезией (400 мг/кг, в/б). Через 8 дней после операции по вживлению электродов крыс произвольно делили на 2 группы по 10 крыс в каждой и проводили фоновую запись ЭЭГ. Затем начинали внутрибрюшинное введение препаратов, которое длилось 14 дней. Крысам одной группы вводили ЕТХ в дозе 300 мг/кг/день, растворителем являлся физраствор (0.9%-ный раствор NaCl), крысам другой группы вводили только физраствор. Через сутки, а также на 3-й и 7-й дни после отмены введения препаратов проводили регистрацию ЭЭГ. Все записи ЭЭГ проводили в течение 3 ч, с 16:00 до 19:00. У свободно передвигающихся животных запись ЭЭГ осуществляли с помощью восьмиканального беспроводного усилителя биопотенциалов BR8V1 (Texas Instruments, США) в соответствии с ранее описанной методикой [13, 14]. Регистрацию проводили монополярно, референтный электрод размещали над мозжечком. ПВР и незрелые разряды брались для анализа во время спокойного бодрствования. Пик-волновые разряды на ЭЭГ определялись как повторяющиеся последовательности острых асимметричных пиков и медленных волн (пик-волновые комплексы) продолжительностью ≥ 2 с. Их амплитуда, по крайней мере, в 2 раза превышала амплитуду фоновой ЭЭГ, величина которой составляла около 60–70 мкВ, средняя частота ПВР равнялась 7–8 Гц [17]. Незрелые разряды отличались от зрелых разрядов веретенообразными осцилляциями на 1-й стадии и нерегулярным появлением комплекса пик-волна, перемежающегося с осцилляциями, на 2-й стадии созревания разрядов. Анализировали разряды, зарегистрированные во фронтальной коре мозга, в которой они имеют наибольшую амплитуду и более отчетливо выраженную морфологическую структуру по сравнению с разрядами, регистрируемыми в задних отделах коры мозга. Разряды брали через 15 мин от начала записи ЭЭГ, убедившись, что крысы находятся в спокойном состоянии. Во всех случаях анализировали ПВР по методике, описанной нами ранее [14]. Вычисляли число зрелых разрядов, их среднюю длительность (суммарная длительность разрядов/число разрядов). Также вычисляли индекс разрядов, характеризующий степень эпилептической активности (доля общей длительности разрядов по отношению к длительности регистрации ЭЭГ в %). Определяли среднюю амплитуду разрядов (мкВ) и индекс асимметрии (%) [(негативная часть амплитуды / сумма негативного и позитивного значения амплитуды) $\times 100\%$]. Для вычисления этих характеристик брали 40 разрядов у 10 крыс на каждом сроке эксперимента. Также вычисляли число незрелых разрядов и отношение числа зрелых разрядов к сумме всех разрядов (%) в 3-часовой записи ЭЭГ. Для вычисления доли осцилляций и доли пик-волновых комплексов в разрядах при возрастзависимом изменении брали 25–30 разрядов у 4 крыс в возрасте 2–3, 3–4, 5–6 и 7–8 месяцев.

Частотно-временную динамику разрядов исследовали с помощью комплексного вейвлета Морле на основе ранее разработанной методики [18]. Спектры мощности

частот разрядов вычисляли методом Уэлча, используя быстрое преобразование Фурье (окно Хеннинга шириной 2 с, перекрытие окна равно 7/8). Усредненные спектры мощности разрядов строили из 80–90 разрядов на каждом сроке исследования. Кроме того, анализировали морфологические особенности разрядов. Определяли наличие четырех составляющих пик-волнового комплекса: ранний позитивный переходный процесс (ранний ППП), пик 2 (П2), поздний позитивный переходный процесс (поздний ППП), волна [19]. Доля осцилляций и доля пик-волновых комплексов в разряде представлены в виде средней и ошибки средней ($M \pm m$), %.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ «STATISTICA Release 7». Использовали однофакторный и двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (2-way ANOVA with repeated measures), с последующим определением различий между средними значениями показателей по критерию Ньюмена – Кеулса (Newman – Keuls test). Различия в усредненных спектрах мощности разрядов определяли с помощью U-теста Манна – Уитни с поправкой Бонферрони на число значений в спектре и число парных сравнений. Для построения рисунков использовали программы GraphPad Prism 10, CorrelDraw 2017, Matlab 2021a.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) показал значимое влияние стадии исследования на число ПВР [$F(3,51) = 8.43, p < 0.001$] и их среднюю длительность [$F(3,51) = 9.46, p < 0.001$]. Произведение факторов «группа» и «стадия исследования» были также значимыми как для числа [$F(3,51) = 8.97, p < 0.001$], так и для средней длительности ПВР [$F(3,51) = 14.62, p < 0.001$]. Фактор «группа» (введение физраствора или ЕТХ) был значимым для средней длительности ПВР [$F(3,51) = 6.46, p < 0.05$] и на уровне тенденции для числа разрядов [$F(3,51) = 3.09, p = 0.09$]. Введение ЕТХ в течение 14 дней крысам линии WAG/Rij практически полностью подавило зрелые разряды. На ЭЭГ в 1-й день после отмены введения ЕТХ имелось большое число незрелых разрядов (рис. 1).

На 3-й день после отмены введения препарата число и длительность ПВР были значимо больше по сравнению со значениями этих показателей в 1-й день после отмены препарата, но меньше, чем в фоне. На 7-й день после отмены введения препарата число и длительность ПВР были значимо больше по сравнению со значениями этих показателей на 1-й день после отмены введения ЕТХ. На 7-й день после отмены ЕТХ наблюдали тенденцию к увеличению числа и значимое увеличение длительности ПВР по сравнению с 3-м днем после отмены ЕТХ (рис. 2а, б).

Введение физраствора не влияло на число и длительность разрядов на всех сроках эксперимента (рис. 2с, д).

Индекс зрелых разрядов, регистрируемых на ЭЭГ (доля суммарной длительности разрядов по отношению к длительности записи, в %), на 1-й и 3-й день после отмены введения ЕТХ был значимо меньше, чем до введения. На 7-й день после отмены введения ЕТХ индекс зрелых разрядов становился значимо больше, чем на 1-й и 3-й день после отмены. На 7-й день после отмены ЕТХ индекс зрелых разрядов не отличался от индекса до введения ЕТХ (рис. 3а). Индексы зрелых разрядов при введении физраствора не имели значимого различия на всех сроках эксперимента (рис. 3б).

Между числом зрелых и незрелых разрядов имелась отрицательная корреляционная связь. При введении ЕТХ она равнялась $r = -0.49, p < 0.05$, при введении физраствора $r = -0.27, p < 0.05$, корреляция Пирсона (рис. 4а, б).

Доля зрелых разрядов, регистрируемых на ЭЭГ (отношение числа зрелых разрядов к общему числу разрядов, в %), на 1-й и 3-й день после отмены введения ЕТХ была

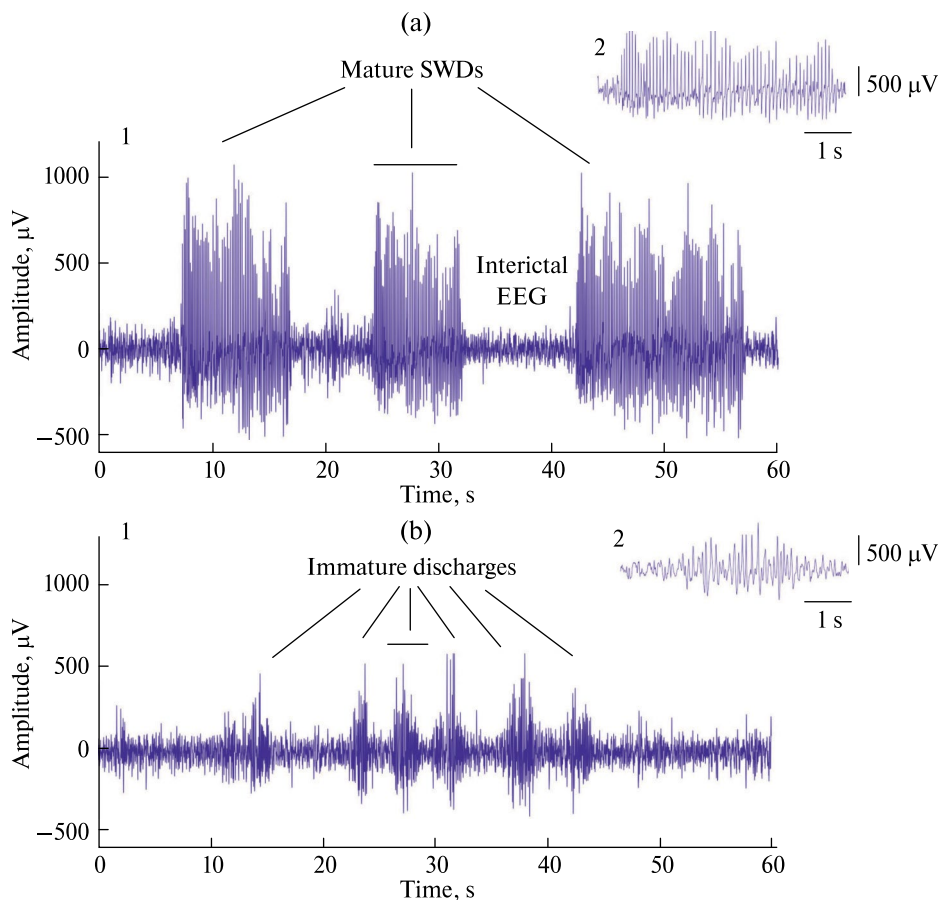


Рис. 1. Примеры фрагментов фоновой записи ЭЭГ (а) и записи ЭЭГ с серией незрелых разрядов на 1-й день после отмены введения ЕТХ (б) у крысы линии WAG/Rij в пассивном бодрствовании. (а) 1 – фоновая запись ЭЭГ с серией ПВР; 2 – ПВР представлен на увеличенной по времени шкале. (б) 1 – ЭЭГ с серией незрелых разрядов на 1-й день после отмены введения ЕТХ; 2 – незрелый разряд представлен на увеличенной по времени шкале. Разряды на увеличенной по времени шкале выделены горизонтальными линиями над ЭЭГ. Amplitude, μV – амплитуда, мкВ; Time, s – время, с; Mature SWDs – зрелые ПВР; Immature discharges – незрелые разряды.

значимо меньше, чем до введения. На 7-й день после отмены введения ЕТХ доля зрелых разрядов становилась значимо больше, чем на 1-й и 3-й день после отмены. На 7-й день после отмены ЕТХ доля зрелых разрядов не отличалась от доли зрелых разрядов до введения ЕТХ (рис. 5а). Доли зрелых разрядов при введении физраствора не имели значимого различия на всех сроках эксперимента (рис. 5б).

Хроническое введение ЕТХ оказывало значимое влияние на амплитуду и индекс асимметрии разрядов. Так, двухфакторный ANOVA с повторными измерениями показал значимый эффект фактора «группа» [$F(1,174) \geq 14.30, p < 0.001$], фактора «стадия исследования» [$F(3,174) \geq 22.81, p < 0.001$] и взаимодействия этих факторов [$F(3,174) \geq 36.23, p < 0.001$] на амплитуду и индекс асимметрии ПВР. В 1-й день после отмены введения ЕТХ, когда на ЭЭГ имелись только незрелые разряды, их амплитуда и индекс асимметрии были значимо меньше, чем до введения (фон), а также на 3-й и 7-й дни после отмены ЕТХ. На 3-й день после отмены введения ЕТХ амплитуда и индекс асимметрии

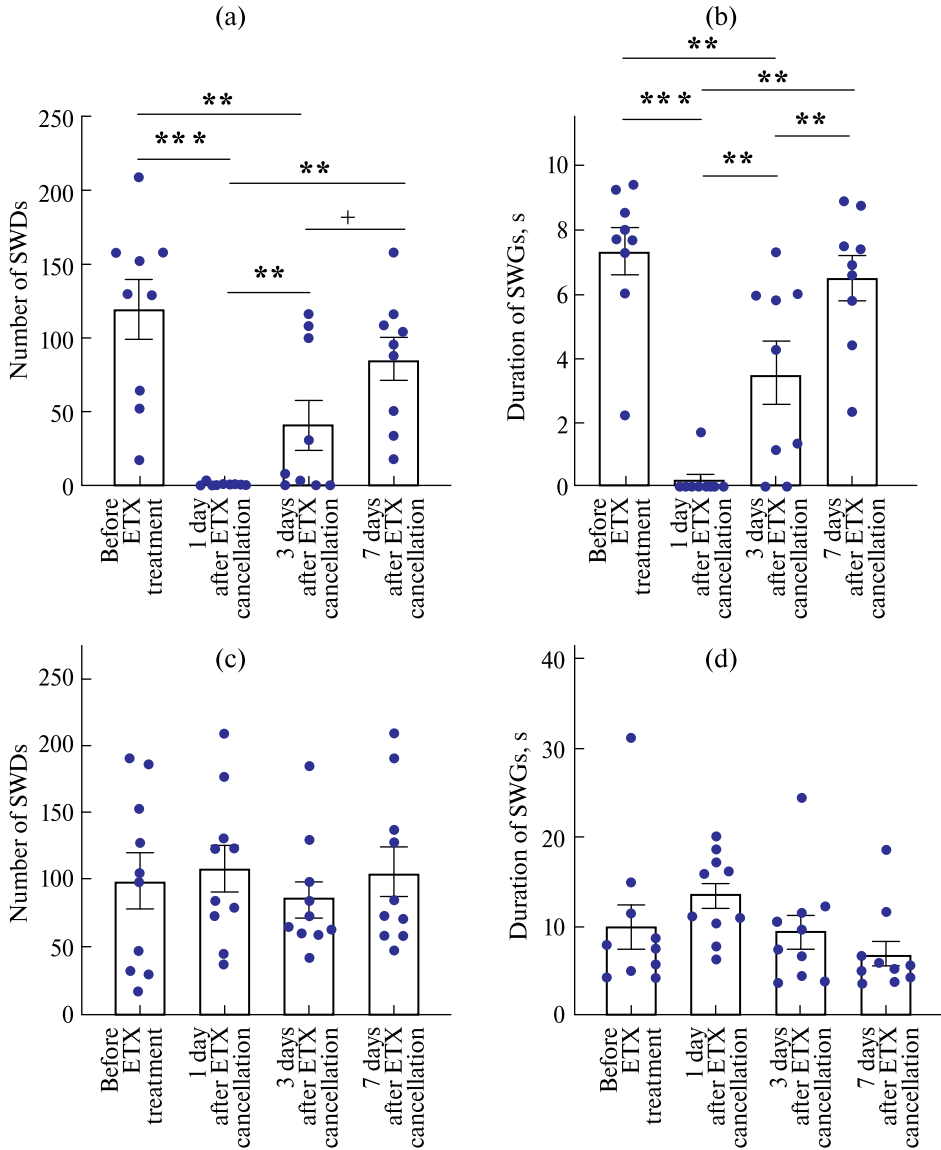


Рис. 2. Число (а, с) и длительность (b, d) зрелых ПВР (ETX – верхний ряд рисунков, физраствор – нижний ряд) до введения, на 1-й, 3-й и 7-й дни после отмены введения ETX/физраствора. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, + $0.05 < p < 0.1$ (тенденция). Горизонтальные линии обозначают сравниваемые группы. Number of SWDs – число ПВР; Duration of SWDs, s – длительность ПВР, с; Before ETX/vehicle treatment – до введения ETX/физраствора; 1, 3, 7 days after ETX/vehicle cancellation – 1-й, 3-й, 7-й дни после отмены введения ETX/физраствора.

разрядов были значимо меньше, чем в фоне, и больше, чем в 1-й день после отмены введения. На 7-й день после отмены препарата значения амплитуды и индекса асимметрии не отличались от фоновых и были больше, чем на 3-й день после отмены. Хроническое введение физраствора не влияло на амплитуду и индекс асимметрии разрядов. Значения амплитуды и индекса асимметрии разрядов в 1-й и на 3-й дни после отмены введения ETX были значимо меньше, чем их значения после введения физраствора (табл. 1).

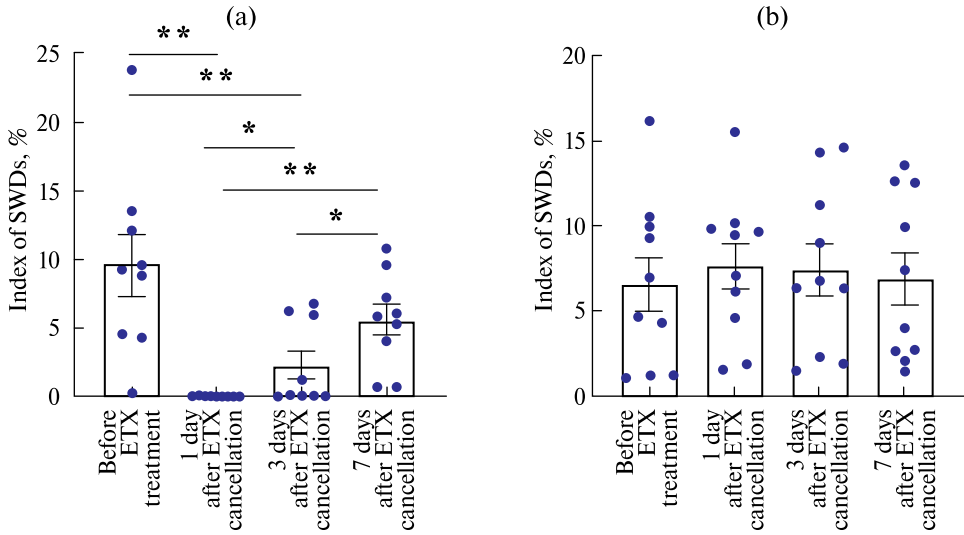


Рис. 3. Индекс ПВР до введения, на 1-й, 3-й и 7-й дни после отмены введения ETX/физраствора. (а) – Введение ETX. (б) – Введение физраствора. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$. Горизонтальные линии обозначают сравниваемые группы. Index of SWDs – индекс ПВР. По оси абсцисс обозначения те же, что на рис. 2.

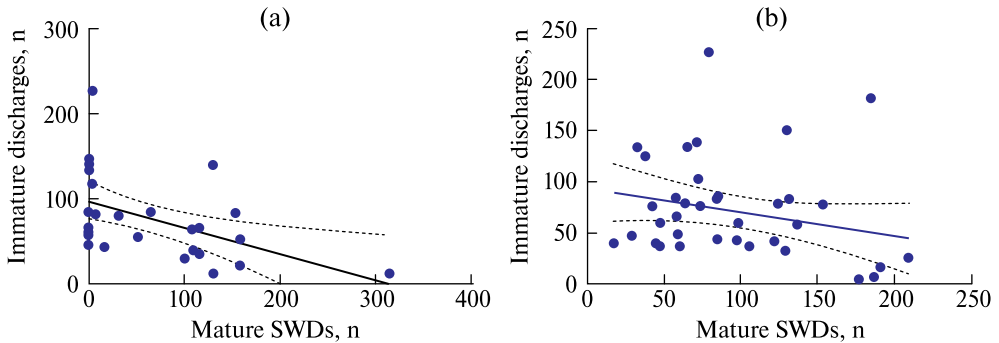


Рис. 4. Связь между числом зрелых и незрелых разрядов. Корреляция Пирсона. (а) – Введение ETX. (б) – Введение физраствора. Mature SWDs, n – зрелые разряды, число; Immature discharges, n – незрелые разряды, число.

В ЭЭГ фоновой записи перед введением ETX и в 1-й день отмены введения физраствора большинство разрядов были типичными ПВР (рис. 6а, б).

ПВР имеют обычную для зрелого разряда длительность и амплитуду (рис. 6а, 1 и рис. 6б, 1, табл. 1). Вейвлет-спектрограммы имеют типичную для ПВР частотно-временную динамику: в начале разряда частота составляет 11–12 Гц, в течение 0.5 Гц она снижается и далее поддерживается на частоте 7–8 Гц (рис. 6а, 2 и рис. 6б, 2). Спектры мощности ПВР соответствуют зрелым разрядам: они имеют максимальную мощность на фундаментальной частоте 7.5–8 Гц и меньшую мощность на 2-й и 3-й гармониках (рис. 6а, б, 3). На фрагментах разрядов на увеличенной по времени шкале показаны морфологические характеристики типичного зрелого ПВР, состоящего из 4 компонентов: ранний позитивный переходный процесс (ППП), пик П2, поздний ППП и волна (рис. 6а, б, 4).

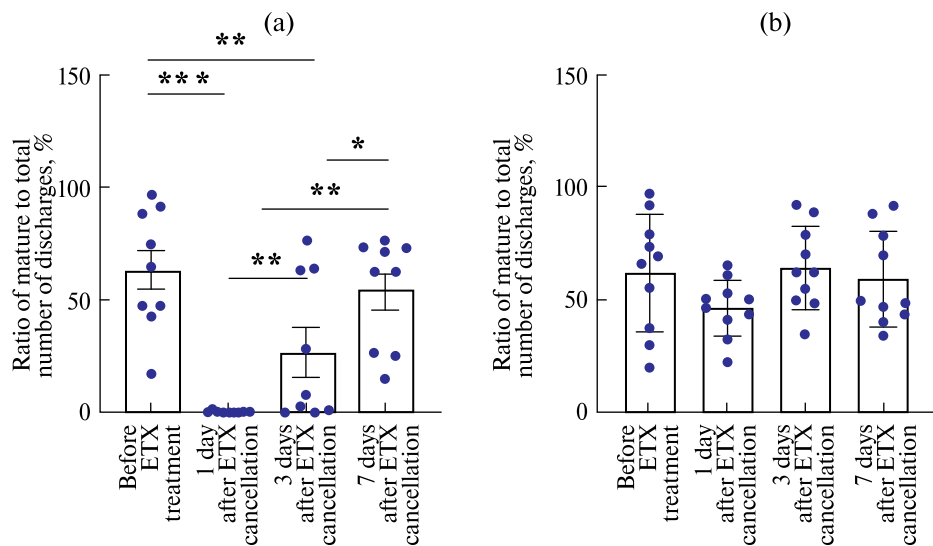


Рис. 5. Отношение числа зрелых разрядов к общему числу разрядов (%) до введения, на 1-й, 3-й и 7-й дни после отмены введения ЕТХ/физраствора. (а) – Введение ЕТХ. (б) – Введение физраствора. ** – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$. Горизонтальные линии обозначают сравниваемые группы. Ratio of mature to total number of discharges – отношение числа зрелых разрядов к общему числу разрядов. По оси абсцисс обозначения те же, что на рис. 2.

Таблица 1. Характеристики разрядов у крыс линии WAG/Rij в фоне, на 1-й, 3-й и 7-й день после отмены введения ЕТХ и физраствора

Характеристики ПВР	Перед введением	1 день после отмены введения	3 дня после отмены введения	7 дней после отмены введения
Физраствор				
Амплитуда, мкВ	1005.1 ± 15.7	994.5 ± 12.9	977 ± 9.4	999.1 ± 9.1
Индекс асимметрии, %	66.2 ± 1.3	69.0 ± 1.2	68.9 ± 0.9	68.4 ± 0.9
ЕТХ				
Амплитуда, мкВ	1023.8 ± 12.3	364.0 ± 18.3 ^{###**}	625.8 ± 35.7 ^{###***}	909.3 ± 16.5 ^{###+^}
Индекс асимметрии, %	70.4 ± 0.6	56.2 ± 0.6 ^{###**}	61.7 ± 1.2 ^{###***}	71.4 ± 1.1 ^{###+^}

Данные представлены в виде средних значений и ошибки средних ($M \pm m$). ^{##} – $p < 0.01$ по сравнению с фоном; ⁺⁺ – $p < 0.01$ по сравнению с 14-дневным введением ЕТХ, ^{^^} – $p < 0.01$ по сравнению с 3-м днем после отмены введения; ^{**} – $p < 0.01$ по сравнению с физраствором.

В 1-й день после отмены введения ЕТХ на ЭЭГ преобладали незрелые разряды в виде веретенообразных осцилляций (рис. 7а, 1), аналогичные разрядам на 1-й стадии возрастзависимого развития у крыс линии WAG/Rij (рис. 7б, 2).

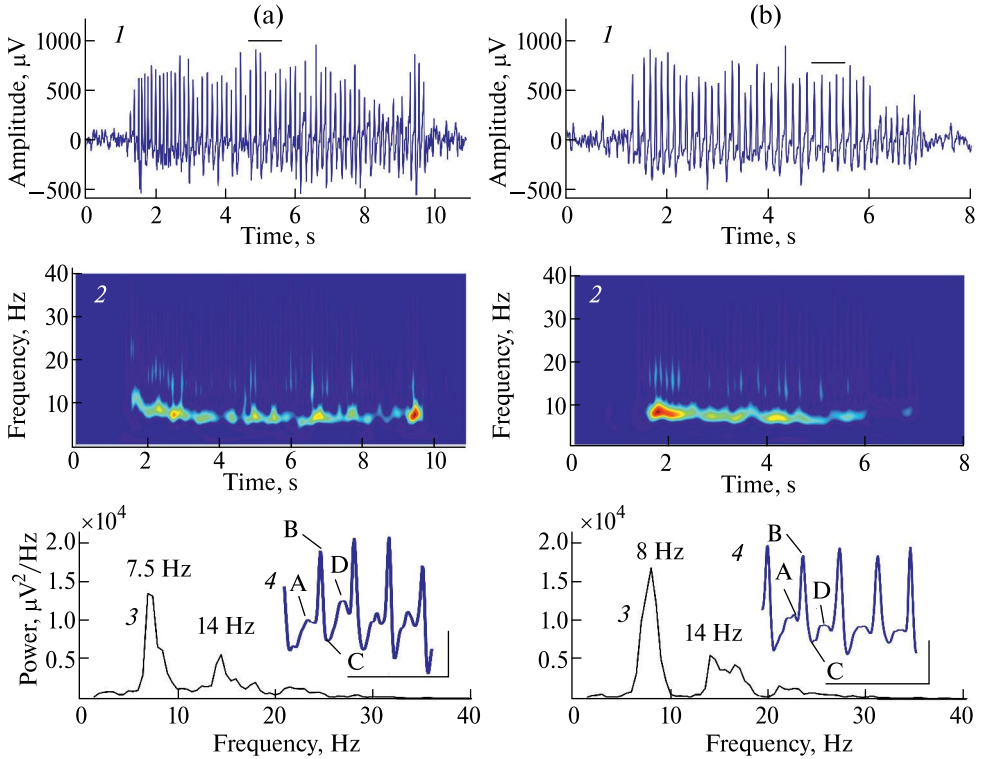


Рис. 6. Типичные пик-волновые разряды, зарегистрированные у крыс линии WAG/Rij в фоновой ЭЭГ (а) и на 1-й день после отмены введения физраствора (б). 1 – ПВР; 2 – вейвлет-спектрограмма, отражающая частотно-временную динамику разряда; 3 – спектральная плотность мощности ПВР; 4 – фрагмент ПВР (отмечен горизонтальной линией над разрядом), представленный на увеличенной по времени шкале с целью иллюстрации его морфологии: А – ранний позитивный переходный процесс (ППП); В – пик 2 (П2); С – поздний ППП; D – волна. Шкалы: время 500 мс (абсцисса), амплитуда 250 мкВ (ордината). Amplitude, μV – амплитуда, мкВ; Time, s – время, с; Power, $\mu V^2/Hz$ – спектральная плотность мощности, мкВ²/Гц; Frequency, Hz – частота, Гц.

Вейвлет-спектрограммы обоих разрядов отражают их нестабильную во времени частоту, колеблющуюся около 8–10 Гц (рис. 7а, б, 2; рис. 7б, 2). На спектрах мощности имеется пик на фундаментальной частоте 8–8.5 Гц и пик на 10.5 Гц, который не является гармоникой и отражает нестабильность частоты разряда (рис. 7а, 3; рис. 7б, 3). На фрагменте разряда, представленного на увеличенной по времени шкале, имеются лишь осцилляции. Пик-волновые комплексы, характерные для ПВР, отсутствуют (рис. 7а, 4; рис. 7б, 4). Таким образом, незрелые разряды на 1-й день после отмены введения ЕТХ и разряды 1-й стадии возрастзависимой эволюции, наблюдавшейся у крыс WAG/Rij в возрасте 2–3 месяцев, по своим частотно-временным и морфологическим характеристикам аналогичны (рис. 7а; рис. 7б).

На 3-й день после отмены введения ЕТХ зрелые разряды отсутствовали у 2 из 9 крыс. На ЭЭГ преобладали незрелые разряды, состоящие из пик-волновых комплексов и осцилляций (рис. 8а, 1), что аналогично незрелым разрядам на 2-й стадии возрастзависимого развития разрядов у крыс линии WAG/Rij (возраст 3–4 месяца) (рис. 8б, 1).

Вейвлет-спектрограммы разрядов на 3-й день после отмены введения ЕТХ и на 2-й стадии возрастзависимого развития разрядов отражают нестабильную частоту разрядов (рис. 8а, б, 2). В то же время на спектрах мощности разрядов появляются, хотя еще

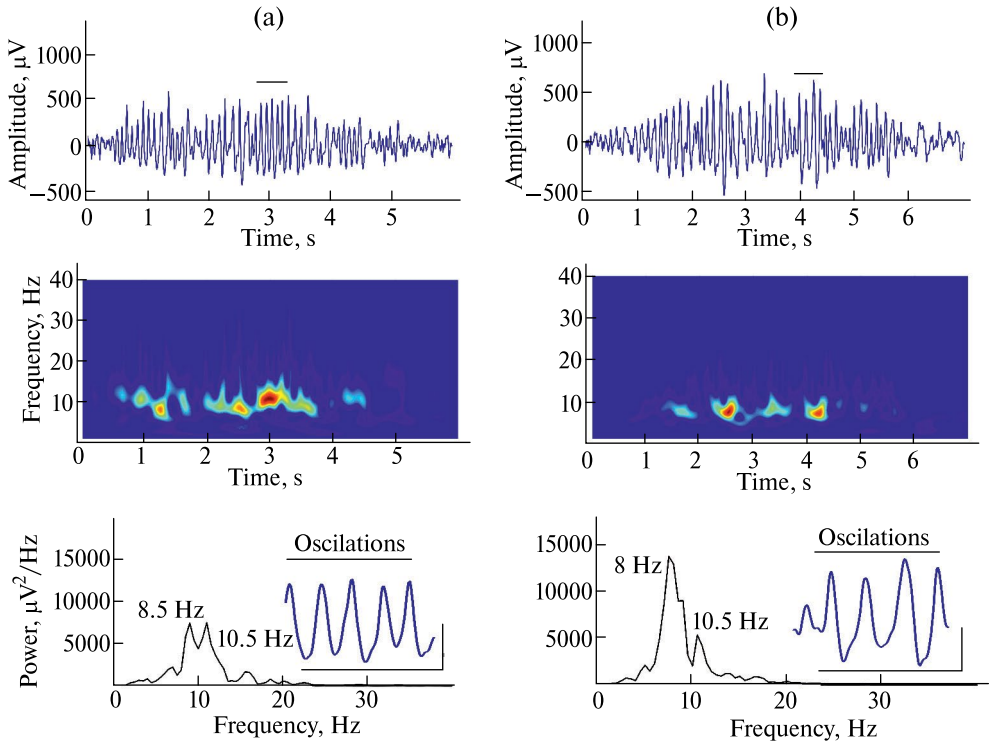


Рис. 7. Сравнение незрелого разряда, регистрируемого на 1-й день после отмены введения ЕТХ (а), с разрядом на 1-й стадии возраст-зависимой эволюции у крыс линии WAG/Rij (б). 1 – незрелый разряд, состоящий из осцилляций; 2 – вейвлет-спектрограмма; 3 – спектральная плотность мощности разряда; 4 – фрагмент разряда (отмечен горизонтальной линией над ЭЭГ разряда), представленный на увеличенной по времени шкале с целью иллюстрации его морфологии. Oscillations – осцилляции. Обозначения на осях те же, что и на рис. 6.

не очень четкие, пик на фундаментальной частоте 7.5 Гц и 1-я гармоника на частоте 14 Гц, мощность которых меньше, чем у зрелых разрядов (рис. 8а, 3; рис. 8б, 3). На фрагментах разрядов, представленных на увеличенной по времени шкале, имеются осцилляции и пик-волновые комплексы. В пик-волновых комплексах имеются все 4 морфологические структуры разряда: ранний ППП, П2, поздний ППП и волна (рис. 8а, 4; рис. 8б, 4). Таким образом, незрелые разряды на 3-й день после отмены ЕТХ по своим характеристикам аналогичны разрядам 2-й стадии возрастзависимого развития разряда у крыс линии WAG/Rij.

После отмены введения ЕТХ на ЭЭГ преобладали незрелые разряды, состоящие преимущественно из осцилляций. Доля осцилляций составляла $97.6 \pm 0.8\%$. На 1-й стадии развития ПВР, которая характерна для крыс линии WAG/Rij в возрасте 2–3 месяцев, доля осцилляций составляла 95.3 ± 1.4 . Подобные изменения морфологии разрядов свидетельствовали о том, что разряды, регистрируемые на 1-й день после отмены ЕТХ и на 1-й стадии развития ПВР в возрасте 2–3 месяцев, аналогичны (рис. 9а, б, 1). На 3-й день после отмены введения ЕТХ число пик-волновых комплексов в структуре незрелого разряда увеличивалось, а доля осцилляций в разряде уменьшалась и составляла $63.4 \pm 6.4\%$. На 2-й стадии развития ПВР, которая характерна для крыс линии WAG/Rij в возрасте 3–4 месяцев, доля осцилляций составляла $54.3 \pm 2.9\%$. На этой стадии в разряде появлялись волны (*W*), которые сопровождалась сжатием осцилляций,

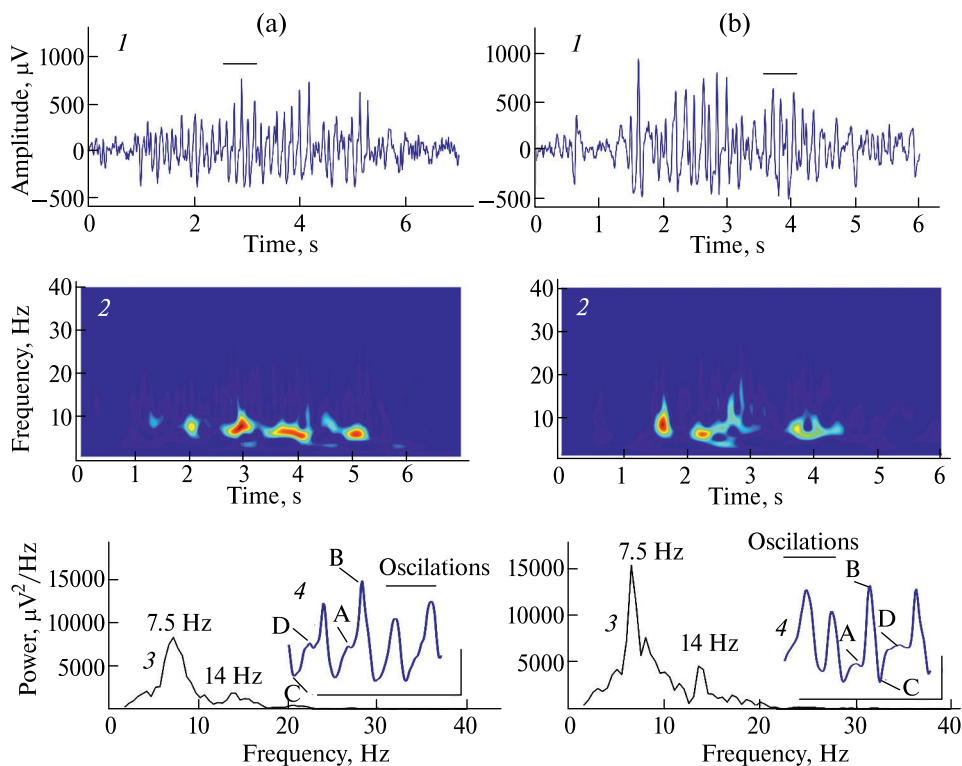


Рис. 8. Сравнение незрелого разряда на 3-й день после отмены введения ЕТХ (а) с разрядом на 2-й стадии возрастзависимой эволюции ПВР (б) у крыс линии WAG/Rij. 1 – незрелый разряд, состоящий из пик-волновых комплексов и осцилляций; 2 – вейвлет-спектрограмма, отражающая частотно-временную динамику разряда; 3 – спектральная плотность мощности разряда; 4 – фрагмент разряда (отмечен горизонтальной линией над ЭЭГ разряда), представленный на увеличенной по времени шкале с целью иллюстрации его морфологии: А – ранний положительный переходный процесс (ППП); В – пик 2 (П2); С – поздний ППП; D – волна; чертой над фрагментами разрядов отмечены осцилляции. Обозначения на осях те же, что и на рис. 6.

прилегающих к волнам, вследствие чего осцилляции заострялись и становились пиками (S) пик-волнового комплекса. Подобные изменения морфологии разрядов свидетельствовали о том, что разряды, имеющиеся на 3-й день после отмены ЕТХ и на 2-й стадии развития ПВР в возрасте 3–4 месяцев, аналогичны (рис. 9а, б, 2).

На 7-й день после отмены ЕТХ в разрядах преобладали пик-волновые комплексы (рис. 9а, 3), доля осцилляций в разряде составляла $24.4 \pm 4.9\%$, что аналогично 3-й стадии возрастзависимого развития разрядов (доля осцилляций $21.1 \pm 1.9\%$), характерной для крыс линии WAG/Rij в возрасте 5–6 месяцев (рис. 9б, 1). Перед введением ЕТХ разряды состояли практически из одних пик-волновых комплексов с острыми пиками и хорошо выраженной волной (рис. 9а, 4). Доля осцилляций в разряде составляла всего $4.5 \pm 0.8\%$. Возрастзависимые изменения ПВР у крыс линии WAG/Rij не прекращались в возрасте 6–7 месяцев, а продолжались примерно до 7–8-месячного возраста (рис. 9б, 4). В возрасте 7–8 месяцев доля осцилляций составляла $5.7 \pm 0.8\%$. Таким образом, морфологические характеристики разрядов перед введением ЕТХ полностью соответствовали морфологическим характеристикам разрядов, регистрируемых у крыс линии WAG/Rij в возрасте 7–8 месяцев (рис. 9а, б, 4).

Анализ усредненных спектров мощности разрядов (рис. 10) показал, что по мере увеличения сроков после отмены введения ЕТХ мощность спектров увеличивалась.

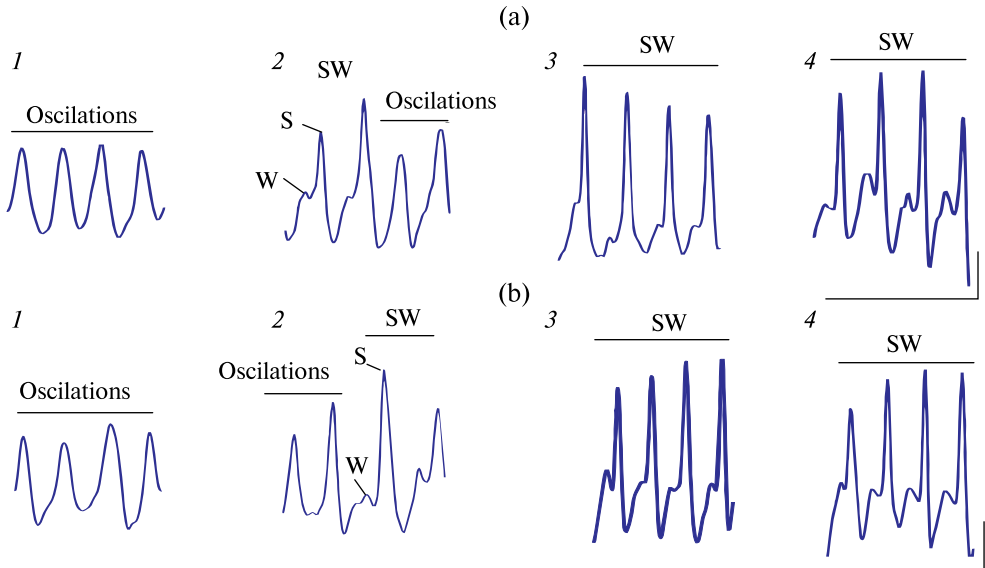


Рис. 9. Изменение морфологии разрядов по мере увеличения времени после отмены введения ЕТХ (а) и по мере увеличения возраста крыс линии WAG/Rij (б). (а) 1 – незрелый разряд на 1-й день после отмены введения ЕТХ; 2 – незрелый разряд на 3-й день после отмены введения ЕТХ; 3 – зрелый разряд на 7-й день после отмены введения ЕТХ; 4 – зрелый разряд до введения ЕТХ. (б) 1 – незрелый разряд в возрасте 2–3 месяцев; 2 – незрелый разряд в возрасте 3–4 месяцев; 3 – зрелый ПВР в возрасте 5–6 месяцев; 4 – зрелый ПВР в возрасте 7–8 месяцев. SW – пик-волновой комплекс; oscillation – осцилляция; S – пик; W – волна.

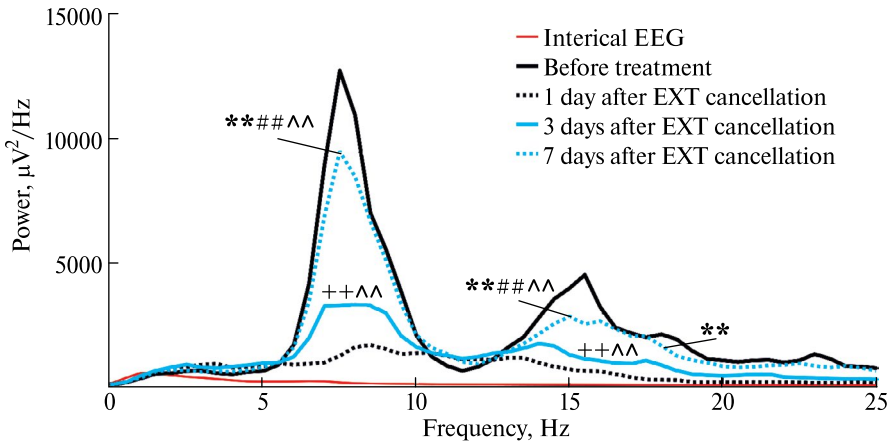


Рис. 10. Усредненные спектры мощности разрядов у крыс линии WAG/Rij. ** – $p < 0.01$ на 7-й день по сравнению с 3-м днем после отмены введения ЕТХ на частотах 6.5–9.5, 15–25 Гц; ## – $p < 0.01$ на 7-й день после отмены введения ЕТХ по отношению к показателям до введения на частотах 6–7, 12.5–16, 20.5–21.5 Гц. ++ – $p < 0.01$ на 3-й день после отмены введения ЕТХ по отношению к показателям до введения на частотах 6.5–9.5, 14–25 Гц; ^ – $p < 0.01$ на 7-й день после отмены введения ЕТХ по отношению к показателям до введения на частотах 6–7.5, 15–25 Гц; 3-й день после введения по отношению к 1-му дню после отмены ЕТХ на частотах 6.5–9.5, 14–25 Гц. На всех сроках эксперимента имеются значимые различия на частотах от 6 до 25 Гц по отношению к спектру интериктальной ЭЭГ. Frequency, Hz – частота; Power, $\mu V^2/Hz$ – спектральная плотность мощности, $\mu V^2/Hz$; обозначения сроков эксперимента те же, что на рис. 2; interictal EEG – интериктальная (между разрядами) ЭЭГ.

В 1-й день после отмены введения ЕТХ усредненный спектр мощности незрелых разрядов был значимо меньше, чем через три дня после отмены ЕТХ почти на всех частотах. Через 3 дня после отмены введения ЕТХ на спектре наблюдается увеличение мощности на частотах 6.5–9.5 Гц, однако спектральная кривая не имеет хорошо выраженного максимума. На 7-й день после отмены ЕТХ спектральная мощность на многих частотах больше, чем на 3-й день после отмены. Имеется также отчетливо выраженный максимум спектральной плотности мощности на фундаментальной частоте 7.5 Гц и единственная 1-я гармоника на 15 Гц. Усредненный спектр мощности разрядов до введения ЕТХ характеризуется хорошо выраженным максимумом спектральной плотности мощности на фундаментальной частоте 7.5 Гц и наличием двух гармоник на кратных частотах – 1-й гармоники на частоте 15 Гц и 2-й гармоники на частоте 23 Гц – меньшей мощности, но превосходящих по мощности спектры разрядов на других сроках эксперимента. Усредненная спектральная плотность мощности интериктальной ЭЭГ на частотах от 7.5 до 25 Гц на порядок меньше, чем у спектров разрядов на всех сроках исследования.

Сравнение усредненных спектров мощности интериктальной ЭЭГ на разных сроках эксперимента – до введения, на 1-й, 3-й и 7-й дни после отмены введения ЕТХ – не выявило значимых различий между ними (рис. 11).

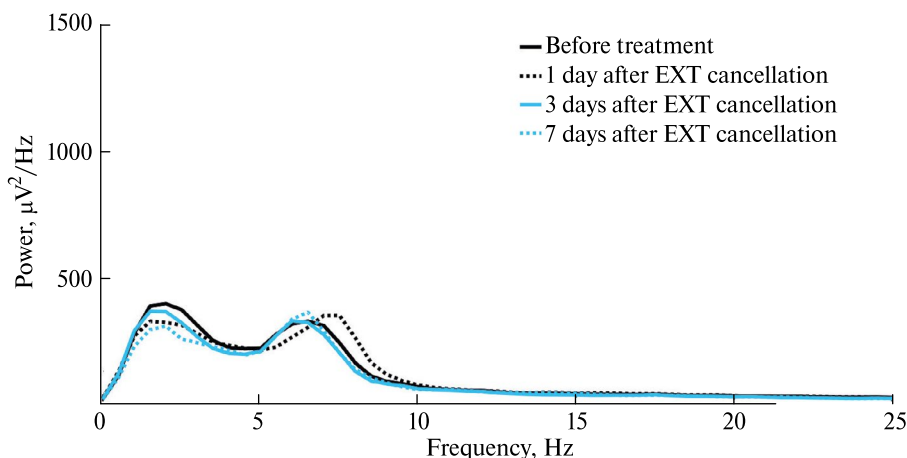


Рис. 11. Усредненные спектры мощности интериктальной ЭЭГ перед введением, на 1-й, 3-й и 7-й дни после отмены введения ЕТХ. На разных сроках эксперимента между усредненными спектрами мощности статистических различий не обнаружено. Frequency, Hz – частота; Power, $\mu\text{V}^2/\text{Hz}$ – спектральная плотность мощности, $\text{мкВ}^2/\text{Гц}$. Обозначения сроков эксперимента те же, что на рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

После хронического введения ЕТХ зрелые ПВР на ЭЭГ были полностью подавлены, что согласуется с многочисленными данными, полученными ранее [4–12]. Однако это подавление было временным. Через некоторое время число и длительность ПВР увеличивались, что показано и другими авторами [5, 8, 9, 11, 12, 15, 20]. Отсутствие зрелых ПВР после хронического введения ЕТХ сопровождалось появлением большого числа незрелых разрядов. Одновременно с постепенным восстановлением числа зрелых разрядов уменьшалось число незрелых. Поэтому можно сказать, что зрелые ПВР замещают незрелые разряды, что аналогично процессам замещения,

происходящим при возрастзависимой эволюции разрядов [15]. В пользу этого заключения свидетельствует наличие отрицательной корреляционной связи между числом зрелых и незрелых разрядов. После отмены хронического введения ЕТХ происходит постепенное изменение морфологии разрядов: доля осцилляций в структуре незрелого эпилептического разряда уменьшается и, соответственно, доля пик-волновых комплексов возрастает с увеличением возраста крыс линии WAG/Rij и срока после отмены ЕТХ. Аналогичные изменения были описаны при эволюции разрядов с возрастом у крыс линии GAERS [5]. Вейвлет-спектрограммы и спектры мощности разрядов на разных стадиях восстановления разрядов после отмены введения ЕТХ соответствовали возрастзависимым. Изменения усредненных спектров мощности разрядов (постепенное увеличение мощности, появление фундаментальной частоты и гармоник) на разных этапах восстановления также соответствовали возрастзависимым изменениям, описанным в нашей работе [15].

Известно, что ПВР являются отражением таламокортикальной активности, в основе которой лежит повышенная возбудимость соматосенсорной коры мозга [21]. В работах на крысах линий GAERS и WAG/Rij предполагается, что возрастзависимая эволюция разрядов является результатом постепенного усиления возбудимости нейронов соматосенсорной коры, увеличения их способности генерировать синхронные осцилляции [5, 15]. Известно, что ЕТХ подавляет возбудимость соматосенсорной коры [4–6, 22]. В данной работе показано, что динамика восстановления числа и морфологии разрядов после отмены хронического введения ЕТХ аналогична их возрастзависимой эволюции. Мы предполагаем, что в основе эволюции разрядов после отмены введения ЕТХ также лежит увеличение возбудимости соматосенсорной коры мозга, аналогичное увеличению возбудимости при увеличении возраста крыс.

Имеется несколько гипотез о связи пика и волны в структуре ПВР. Существует мнение, что пик и волна в ПВР неразрывно связаны: в таламусе и коре во время пика возникает синхронное возбуждение нейронов, а затем – период “молчания”, во время которого в коре появляется гиперполяризация, приводящая к появлению волны [23, 24]. В работах Pierre Gloor в 1970-х годах (протитировано по [25]) было показано, что внутримышечное введение пенициллина приводило к возникновению генерализованного ПВР у неэпилептических кошек. Авторы предполагают, что в основе формирования сонного веретена и пик-волнового разряда лежат общие таламокортикальные механизмы. ПВР появляется путем преобразования одного из каждых двух или более веретенных волн в «пиковый» компонент ПВР, в то время как следующие одна или несколько веретенных волн исчезают и заменяются медленной отрицательной волной, что приводит к образованию ПВР частотой около 3 Гц [25]. Однако у крыс линии WAG/Rij в веретенообразных осцилляциях, которые являются разрядами 1-й стадии развития, частота изменяется от 8 до 11 Гц, в то время как основная (фундаментальная) частота разрядов составляет 7–8 Гц [18]. Мы считаем, что хотя частота ПВР несколько меньше, чем частота разряда на 1-й стадии развития, эта разница недостаточна для того, чтобы каждая вторая осцилляция трансформировалась в волну пик-волнового комплекса. Кроме того, анализируя морфологию разрядов, мы не видим промежуточных форм перехода веретена в волну. С другой стороны, в нашей работе [26] было показано, что у эпилептических крыс линии WAG/Rij увеличена амплитуда сонных веретен. Под влиянием препарата флуоксетина, уменьшавшего число и длительность разрядов, а также поведенческие проявления симптомов депрессии, связанной с эпилепсией, амплитуда веретен уменьшалась, приближаясь к величине, близкой к амплитуде сонных веретен у неэпилептических крыс Wistar. Это свидетельствует о том, что при эпилепсии изменяется активность той части таламокортикальной системы, которая отвечает за генерацию веретен. В противоположность работам, в которых предполагается общий механизм появления пика и веретена, существуют исследования [27–30], в которых показано, что в основе возникновения

пиков и волн ПВР лежат процессы, которые не связаны между собой. На крысах линии GAERS было выявлено раздельное образование пиков и волн: локальное фармакологическое ингибирование центромедиального таламуса избирательно подавляло пики, оставляя в эпидуральных записях ЭЭГ автономные волны [27]. В другой работе [30] на четырех разных моделях эпилепсии у крыс было установлено, что пики ПВР являются более устойчивой структурой по частоте, которая не зависит от модели эпилепсии, видов эпилепсии и типов разрядов. Однако частота волн у различных моделей эпилепсии значительно различалась. Sargsyan и соавт. считают, что эти результаты также свидетельствуют о том, что механизмы возникновения пиков и волн не являются связанными [30]. Изучение возрастзависимой эволюции разрядов у крыс линии GAERS привело к выводу о том, что осцилляции, возникающие на начальном этапе появления разрядов, при появлении волн изменяют свою морфологию: одновременно с появлением волны осцилляция, прилегающая к ней, становится более сжатой, заостряется и становится пиком [5]. В данной работе показана аналогичная динамика восстановления морфологии пик-волнового комплекса у крыс линии WAG/Rij после отмены введения ЕТХ. На начальной, 1-й стадии формирования разряда имеются осцилляции, на 2-й стадии развития разряда с появлением волн осцилляции сужаются и заостряются, становясь пиками. Полученные нами данные согласуются с гипотезой Pierre Gloo [25] в той части, где предполагается трансформация веретена в пик по мере развития разряда, но не согласуются с гипотезой о том, что веретено становится волной. В то же время представление о независимом поддержании волны и пика в ПВР не соответствует выявленному нами факту, что пик формируется из осцилляции одновременно с появлением волны. Связь пика и волны в пик-волновом разряде нуждается в дальнейшем исследовании.

Полученные нами результаты способствуют пониманию механизмов формирования ПВР. Они могут использоваться для определения ранних стадий развития пик-волновых разрядов в целях диагностики и лечения пациентов с абсансной эпилепсией.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (К. Ю. С.), сбор данных (А. В. Г., Е. А. Ф., А. Б. Ш.), обработка данных (А. В. Г., Е. А. Ф., А. Б. Ш., К. Ю. С.), написание и редактирование манускрипта (А. В. Г., К. Ю. С.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерство науки и высшего образования Российской Федерации на 2025–2027 годы.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям этической комиссии Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (протокол № 5 от 02.12.2020 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kessler SK, McGinnis E* (2019) A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Pediatr Drugs* 21: 15–24.
<https://doi.org/10.1007/s40272-019-00325-x>
2. *Lee J* (2019) Antiepileptic drugs in children: Current concept. *J Korean Neurosurg Soc* 62: 296–301.
<https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0099>
3. *Amit R, Vitale S, Maytal J* (1995) How long to treat childhood onset absence epilepsy. *Clin EEG Neurosci* 26: 163–165.
<https://doi.org/10.1177/155005949502600307>
4. *Gülhan Aker R, Tezcan K, Çarçak N, Sakalli E, Akin D, Onat FY* (2010) Localized cortical injections of ethosuximide suppress spike-and-wave activity and reduce the resistance to kindling in genetic absence epilepsy rats (GAERS). *Epilepsy Res* 89: 7–16.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.10.013>
5. *Jarre G, Altwegg-Boussac T, Williams MS, Studer F, Chipaux M, David O, Charpier S, Depaulis A, Mahon S, Guillemain I* (2017) Building up absence seizures in the somatosensory cortex: From network to cellular epileptogenic processes. *Cereb Cortex* 27: 4607–4623.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhx174>
6. *Polack PO, Charpier S* (2009) Ethosuximide converts ictogenic neurons initiating absence seizures into normal neurons in a genetic model. *Epilepsia* 50: 1816–1820.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02047.x>
7. *Sarkisova K, van Luijteleaer G* (2011) The WAG/Rij strain: A genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 35: 854–876.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.010>
8. *Sarkisova KY, Kuznetsova GD, Kulikov MA, Van Luijteleaer G* (2010) Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms. *Epilepsia* 51: 146–160.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02260.x>
9. *Blumenfeld H, Klein JP, Schridde U, Vestal M, Rice T, Khera DS, Bashyal C, Gibling K, Paul-Laughinghouse C, Wang F, Phadke A, Mission J, Agarwal RK, Englot DJ, Motelow J, Nersesyan H, Waxman SG, Levin AR* (2008) Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia* 49: 400–409.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01458.x>
10. *Russo E, Citraro R, Scicchitano F, De Fazio S, Perrotta I, Di Paola ED, Constanti A, De Sarro G* (2011) Effects of early long-term treatment with antiepileptic drugs on development of seizures and depressive-like behavior in a rat genetic absence epilepsy model. *Epilepsia* 52: 1341–1350.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03112.x>
11. *Dezsi G, Ozturk E, Stanic D, Powell KL, Blumenfeld H, O'Brien TJ, Jones NC* (2013) Ethosuximide reduces epileptogenesis and behavioral comorbidity in the GAERS model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia* 54: 635–643.
<https://doi.org/10.1111/epi.12118>
12. *Leo A, De Caro C, Nesci V, Palma E, Tallarico M, Iannone M, Constanti A, De Sarro G, Russo E, Citraro R* (2019) Antiepileptogenic effects of ethosuximide and levetiracetam in WAG/Rij rats are only temporary. *Pharmacol Rep* 71: 833–838.
<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2019.04.017>
13. *Sarkisova KY, Gabova AV, Kulikov MA, Fedosova EA, Shatskova AB, Morozov AA* (2017) Rearing by foster Wistar mother with high level of maternal care counteracts the development of genetic absence epilepsy and comorbid depression in WAG/Rij rats. *Dokl Biol Sci* 473: 39–42.
<https://doi.org/10.1134/S0012496617020077>
14. *Sarkisova KY, Gabova AV* (2018) Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression. *Genes Brain Behav* 17: 1–14.
<https://doi.org/10.1111/gbb.12477>
15. *Gabova AV, Sarkisova KY, Fedosova EA, Shatskova AB, Morozov AA* (2020) Developmental changes in peak-wave discharges in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Neurosci Behav Physiol* 50.
<https://doi.org/10.1007/s11055-019-00893-y>

16. *Ellens DJ, Hong E, Giblin K, Singleton MJ, Bashyal C, Englot DJ, Mishra AM, Blumenfeld H* (2009) Development of spike-wave seizures in C3H/HeJ mice. *Epilepsy Res* 85: 53–59.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.01.007>
17. *Coenen AML, Drinkenburg WHIM, Inoue M, van Luijtelaar ELJM* (1992) Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res* 12: 75–86.
[https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90029-S](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90029-S)
18. *Bosnyakova D, Gabova A, Zharikova A, Gnezditski V, Kuznetsova G, van Luijtelaar G* (2007) Some peculiarities of time–frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats. *Clin Neurophysiol* 118: 1736–1743.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.013>
19. *Sitnikova E, Van Luijtelaar G* (2007) Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats. *Epilepsia* 48: 2296–2311.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01250.x>
20. *Coenen AML, Van Luijtelaar ELJM* (2003) Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet* 33: 635–655.
<https://doi.org/10.1023/a:1026179013847>
21. *Meeren HKM, Pijn JPM, Van Luijtelaar ELJM, Coenen AML, Da Silva FHL* (2002) Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 22: 1480–1495.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-04-01480.2002>
22. *Nejad GG, Shahabi P, Alipoor MR, Pakdel FG, Asghari M, Alvandi MS* (2015) Ethosuximide affects paired-pulse facilitation in somatosensory cortex of WAG/Rij rats as a model of absence seizure. *Adv Pharm Bull* 5: 483–489.
<https://doi.org/10.15171/apb.2015.066>
23. *Bazhenov M, Timofeev I, Fröhlich F, Sejnowski TJ* (2008) Cellular and network mechanisms of electrographic seizures. *Drug Discov Today Dis Model* 5: 45–57.
<https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2008.07.005>
24. *Pinault D, O'Brien TJ* (2005) Cellular and network mechanisms of genetically-determined absence seizures. *Thalamus Relat Syst* 3: 181–203.
<https://doi.org/10.1017/S1472928807000209>
25. *Kostopoulos GK* (2000) Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: The continuing development of a hypothesis. *Clin Neurophysiol* 111 Suppl 2: S27–S38.
[https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00399-0](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00399-0)
26. *Габова АВ, Федосова ЕА, Саркисова КЮ* (2024) Сравнение влияния антидепрессантов имипрамина и флуоксетина на цикл сон – бодрствование и сонные веретена у крыс линии WAG/Rij с абсансной эпилепсией и коморбидной депрессией. *Росс физиол журн им ИМ Сеченова* 110(6): 1037–1054. [*Gabova AV, Fedosova EA, Sarkisova KY* (2024) Spindles in WAG/Rij Rats with Absence Epilepsy and Comorbid Depression. *Russ J Physiol* 110(6): 1037–1054. (In Russ)]
<https://doi.org/10.31857/S0869813924060115>
27. *Terlau J, Yang JW, Khastkhodaei Z, Seidenbecher T, Luhmann HJ, Pape HC, Lüttjohann A* (2020) Spike-wave discharges in absence epilepsy: segregation of electrographic components reveals distinct pathways of seizure activity. *J Physiol* 598: 2397–2414.
<https://doi.org/10.1113/JP279483>
28. *Pinault D, Vergnes M, Marescaux C* (2001) Medium-voltage 5-9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: In vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. *Neuroscience* 105: 181–201.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00182-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00182-8)
29. *Ossenblok P, van Houdt P, Colon A, Stroink H, van Luijtelaar G* (2019) A network approach to investigate the bi-hemispheric synchrony in absence epilepsy. *Clin Neurophysiol* 130: 1611–1619.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.05.034>
30. *Sargsyan A, Casillas-Espinosa PM, Melkonian D, O'Brien TJ, van Luijtelaar G* (2024) A spike is a spike: On the universality of spike features in four epilepsy models. *Epilepsia Open* 1–13.
<https://doi.org/10.1002/epi4.13062>

Restoration of Spike-Wave Discharges after their Suppression with Ethosuximide in Wag/Rij Rats with Genetic Absence Epilepsy

A. V. Gabova^{a, #}, E. A. Fedosova^a, A. B. Shackova^a, and K. Yu. Sarkisova^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia*

[#] *e-mail: agabova@yandex.ru*

WAG/Rij rats are a genetic model of absence epilepsy, in which generalized spike-wave discharges (SWDs) are registered on EEG. SWDs are generated in the hyperexcited somatosensory cortex of the brain. The antiabsence drug ethosuximide (ETX) reduces the excitability of the cortex and, as a result, suppresses SWDs. The work aims to discover the recovery features of discharges after their complete suppression by ETX. To do this, we compared the dynamics of SWD recovery after cancellation of 14-day ETX administration to 7–8-month-old WAG/Rij rats and the age-dependent maturation of SWDs. Earlier, we showed that the age-dependent maturation of discharges goes through 3 stages: 1 – immature discharges resembling spindle-like oscillations, 2 – immature discharges in which fragments of oscillating activity alternate with fragments of spike-wave complexes, and 3 – mature SWDs. During age-dependent maturation of SWDs, mature discharges gradually replace immature ones and, at the same time, spike-wave complexes replace oscillations. After the cancellation of ETX, only immature discharges were present on EEG, among which oscillations prevailed, which corresponds to the 1st stage of age-dependent development of discharges. On the 3rd day after drug cancellation, on EEG immature discharges prevailed, in which oscillations alternate with spike-wave complexes, which corresponds to the 2nd stage of age-dependent development of discharges. On day 7, mature SWDs prevailed, which corresponds to the 3rd stage. Thus, the 3 stages of discharge recovery after ETX cancellation are similar to the stages of age-dependent evolution of SWDs. In the process of discharge restoration, oscillations first appeared, and then waves. Mature discharges replaced immature ones, and spike-wave complexes replaced oscillations. We assume that the restoration of discharges is the result of increased excitability of the somatosensory cortex of the brain after ETX cancellation. Different points of view are discussed regarding the commonality of mechanisms or the independence of the origin of the wave and spike as indispensable attributes of a mature SWD. The results can be used to determine the early stages of spike-wave discharges development for the diagnostics and treatment of patients with absence epilepsy.

Keywords: WAG/Rij rats, spike-wave discharge (SWD), age-dependent stages of discharge development, ethosuximide (ETX), average spectral power of discharges, morphology of spike-wave complex