

DOI: 10.7868/S2658655X26050069
УДК 616.853-092.9

Экспериментальная статья

Пик-волновые разряды у крыс двух субпопуляций линии WAG/Rij и крыс линии Крушинского–Молодкиной

С.М. Кужугет^{1,*}, Е.Т. Цыба¹, Н.М. Сурина¹, К.Р. Аббасова¹

*¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация*

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

Аннотация. Билатеральные симметричные пик-волновые разряды (ПВР) с частотой 7–11 Гц, регистрируемые у крыс линии WAG/Rij с генетически детерминированной абсансной активностью, являются ее ЭЭГ-маркерами. Абсансная эпилепсия протекает без моторных проявлений и сопровождается замиранием, подергиванием вибрисс и головы у грызунов. Крысы линии Крушинского–Молодкиной (КМ) с генетически детерминированной аудиогенной эпилепсией (АЭ), сопровождающейся развитием клонико-тонических судорог в ответ на громкий звук, рассматриваются как судорожная модель рефлекторной эпилепсии. Около 20–50% крыс линии WAG/Rij имеют предрасположенность к АЭ, но с менее выраженной, по сравнению с крысами КМ, аудиогенной судорожной готовностью. Недавние исследования электрической активности мозга крыс линии КМ показали у них наличие абсанс-подобной активности на ЭЭГ. Целью настоящего исследования было сравнить характеристики ПВР у трех групп крыс с различной предрасположенностью к АЭ: 1) WAG/Rij-nonAGS ($n = 10$) – крысы WAG/Rij, нечувствительные к громкому звуку; 2) WAG/Rij-AGS ($n = 12$) – крысы WAG/Rij, предрасположенные к АЭ; 3) КМ ($n = 18$) с максимальной чувствительностью к звуковому раздражению. Регистрацию ЭЭГ проводили с биполярных электродов, вживленных в соматосенсорную кору. Провели сравнительный анализ спектральной мощности, количества, общей и средней продолжительности ПВР у двух субпопуляций крыс WAG/Rij (WAG/Rij-nonAGS, WAG/Rij-AGS) и крыс КМ с АЭ и с абсанс-подобной активностью на ЭЭГ. Внутрилинейное сравнение крыс WAG/Rij показало значимое повышение количества средней и общей продолжительности ПВР у WAG/Rij-AGS по сравнению с WAG/Rij-nonAGS. ПВР крыс КМ с фундаментальной частотой 8,7 Гц купировались этосуксимидом и сопровождались характерными для абсансной эпилепсии поведенческими симптомами. Наблюдается отягощенные абсансной эпилепсии в ряду WAG/Rij-nonAGS – WAG/Rij-AGS – КМ. Таким образом, тяжесть проявлений абсансной эпилепсии нарастает параллельно с увеличением выраженности аудиогенной реактивности мозга, что может указывать на отягчающую роль судорожного компонента в структуре смешанной эпилепсии.

Ключевые слова: абсансная эпилепсия, аудиогенная эпилепсия, линия крыс WAG/Rij, линия крыс Крушинского–Молодкиной, смешанная эпилепсия, латентная аудиогенная эпилепсия, индекс пик-волновых разрядов

Финансирование. Оборудование, использованное в исследовании, предоставлено МГУ в рамках федерального проекта «Развитие инфраструктуры науки и образования» (соглашение № 359). Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

Соблюдение этических стандартов. 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 (протоколы 154-ж от 10.05.2023 г. и 195-ж от 28.11.2024 г.).

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

Вклад авторов в публикацию. АКР, КСМ, ЦЕТ – идея работы и планирование эксперимента; КСМ, ЦЕТ – сбор данных; АКР, КСМ, ЦЕТ – обработка данных; АКР, КСМ, ЦЕТ, СНМ – написание и редактирование манускрипта.

Ссылка для цитирования: Кужугет С.М., Цыба Е.Т., Сурина Н.М., Аббасова К.Р. Пик-волновые разряды у крыс двух субпопуляций линии WAG/Rij и крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 5. С. 1234–1252. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26050069>

DOI: 10.7868/S2658655X26050069

Experimental Article

Spike-Wave Discharges in Two WAG/Rij Subpopulations and Krushinsky–Molodkina Rat Strain

S.M. Kuzhuget^{1,*}, E.T. Tsyba¹, N.M. Surina¹, K.R. Abbasova¹

¹*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

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

Abstract. Bilateral symmetrical spike-wave discharges (SWDs) at 7–11 Hz, recorded in WAG/Rij rats with genetically determined absence epilepsy, serve as their EEG markers. Absence epilepsy occurs without motor manifestations and is accompanied by freezing, whisker twitching, and head twitching in rodents. Krushinsky–Molodkina (KM) rats with genetically determined audiogenic epilepsy (AE), characterized by the development of clonic-tonic seizures in response to loud sound, are considered a convulsive model of reflex epilepsy. Approximately 20–50% of WAG/Rij rats exhibit a predisposition to AE, but with less pronounced audiogenic seizure susceptibility compared to KM rats. Recent studies of brain electrical activity in KM rats have revealed the presence of absence-like activity in the EEG. The aim of our study was to compare SWD characteristics in three groups of rats with varying predispositions to AE: WAG/Rij-nonAGS ($n = 10$) – WAG/Rij rats insensitive to loud sound;

WAG/Rij-AGS ($n = 12$) – WAG/Rij rats predisposed to AE; and KM ($n = 18$) with maximum sensitivity to acoustic stimulation. EEG recordings were performed using bipolar electrodes implanted in the somatosensory cortex. A comparative analysis of spectral power, number, total and mean duration of SWDs was conducted between two WAG/Rij subpopulations (WAG/Rij-nonAGS, WAG/Rij-AGS) and KM rats with AE and absence-like EEG activity. Within-strain comparison of WAG/Rij rats showed a significant increase in the number, average and total duration of SWDs in WAG/Rij-AGS compared to WAG/Rij-nonAGS. SWDs in KM rats with a fundamental frequency of 8.7 Hz were suppressed by ethosuximide and were accompanied by behavioral symptoms characteristic of absence epilepsy. An aggravation of absence epilepsy is observed in the sequence WAG/Rij-nonAGS – WAG/Rij-AGS – KM. Thus, the severity of absence epilepsy manifestations increases in parallel with the enhancement of brain audiogenic reactivity, which may indicate the aggravating role of the convulsive component in the structure of mixed epilepsy.

Keywords: absence epilepsy, audiogenic epilepsy, WAG/Rij rat strain, Krushinsky–Molodkina rat strain, mixed epilepsy, latent audiogenic epilepsy, SWD index

Funding. The equipment used in the study was provided by Lomonosov Moscow State University (MSU within the framework of the federal project “Development of Science and Education Infrastructure” (Agreement No. 359). The research was carried out within the state assignment of Lomonosov Moscow State University.

Ethics declarations. Animal experiments were conducted in accordance with international recommendations for conducting biomedical research on laboratory animals and were approved by the Bioethics Committee of Lomonosov Moscow State University (Protocols No. 154-ж dated 10.05.2023 and No. 195-ж dated 28.11.2024).

Conflict of interests. The authors declare no actual or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Authors contribution. AKR, KSM, TsET – conceptualization and experimental design; KSM, TsET – data collection; AKR, KSM, TsET – data processing; AKR, KSM, TsET, SNM – writing and editing the manuscript.

For Citation: Kuzhuget S.M., Tsyba E.T., Surina N.M., Abbasova K.R. spike-wave discharges in two WAG/Rij subpopulations and Krushinsky–Molodkina rat strain. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(5):1234–1252. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26050069>

ВВЕДЕНИЕ

Пик-волновые разряды (ПВР) – это характерные ЭЭГ-паттерны, выявляемые при различных типах эпилепсии, особенно важную диагностическую роль они имеют при абсансной эпилепсии. Абсансная эпилепсия – это неконвульсивная форма идиопатической генерализованной эпилепсии, протекающая с кратковременной утратой сознания и характеризующаяся генерализованной билатерально-симметричной пик-волновой активностью на ЭЭГ с частотой около 3 Гц у людей и 7–10 Гц у крыс [1, 2]. К ключевым структурам патологической абсансной сети относят соматосенсорную кору и таламус, взаимное возбуждение которых обеспечивает поддержание абсансной активности [3, 4].

Крысы линии WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo rat from Rijswijk), наравне с крысами линии GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg), являются одной из признанных и широко используемых генетических моделей абсансной эпилепсии [5]. Крысы линии WAG/Rij были выведены из крыс стока Вистар посредством селекции по признаку наличия абсансной активности [6]. Абсансная активность у крыс линии WAG/Rij начинает проявляться примерно с 2 месяцев и достигает максимума по количеству и длительности в 7–9 месяцев, при этом ПВР имеют частоту около 7–10 Гц, длятся от 1 до 30 с, а средняя длительность составляет 5 с [7, 8]. ПВР возникают в основном в периоды спокойного бодрствования, легкого медленноволнового сна и в пограничных состояниях между сном и бодрствованием и сопровождаются характерными внешними проявлениями – миоклонией глаз, учащенным дыханием, подергиванием вибрисс и головы. Крысы данной линии демонстрируют ряд поведенческих отклонений – депрессивноподобное поведение [8], когнитивные нарушения [9], нарушения памяти [8, 10]. Помимо этого, отмечают повышенную тревожность и социальные дефициты у особей, имеющих предрасположенность к аудиогенной эпилепсии, распространенность которых в популяции составляет 20–50% [11, 12].

Аудиогенная эпилепсия грызунов – это разновидность рефлекторных эпилепсий, характеризующаяся судорожной реакцией на простой акустический стимул (например, громкий звонок). Старейшей линией крыс с генетической предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии является линия Крушинского–Молодкиной (КМ), отличающаяся аудиогенными припадками высокой интенсивности и 100%-ным проявлением признака у крыс этой линии [13]. При развитии аудиогенного судорожного припадка наблюдается патологическая синхронизация структур ствола мозга (бугры четверохолмия, ретикулярная формация моста и околопроводное серое вещество), которая не затрагивает передний мозг [14]. Ранее считалось, что у крыс линии КМ отсутствует межприступная эпилептиформная активность на ЭЭГ, однако Литвинова с соавт. зарегистрировали высокоамплитудные полиспайки продолжительностью 0,1–0,2 с и генерализованные «абсанс-подобные» ПВР частотой 7–10 Гц, при этом том частота последних увеличивалась с возрастом [15].

Известно, что конвульсивные и неконвульсивные судороги отличаются не только наличием или отсутствием моторных проявлений припадков, но также ключевыми структурами, вовлеченными в генез и поддержание пароксизмальных проявлений. Эти формы эпилепсии также отличаются фармакологическим профилем лекарственной терапии. Препараты, купирующие конвульсивные формы эпилепсии, провоцируют отягощение абсансной (неконвульсивной) формы эпилепсии, проявляющееся в увеличении продолжительности ПВР, что было показано на животных моделях эпилепсии [16].

Поведенческие различия между субпопуляцией крыс линии WAG/Rij с предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии и неаудиогенной субпопуляцией ставят вопрос о том, существуют ли различия не только в поведении, но и в абсансной активности. С этой точки зрения генетические животные модели, сочетающие одновременно признаки двух форм эпилепсии, представляют особый интерес. Понимание взаимодействия и интерференции разных по механизмам форм эпилепсии при смешанной эпилепсии является важным направлением как в клинической, так и в экспериментальной эпилептологии. В связи с этим целью данной работы было сравнить характеристики пик-волновой активности у крыс двух субпопуляций линии WAG/Rij с абсансной эпилепсией и крыс линии КМ с абсанс-подобными ПВР.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования. Исследование проводили на самцах крыс линии WAG/Rij ($n = 22$) и самцах крыс линии КМ ($n = 18$) в возрасте 7–8 месяцев. Крысы линии WAG/Rij поддерживаются в виварии кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, а крысы линии КМ – в виварии лаборатории физиологии и генетики поведения кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Во время эксперимента животные содержались в виварии кафедры физиологии человека и животных в стандартных условиях с 12-часовым световым циклом (09:00–21:00) со свободным доступом к воде и комбикорму. После стереотаксического вживления электродов крысы содержались в индивидуальных боксах размером $30 \times 30 \times 30$.

Стереотаксическое вживление электродов. Для регистрации электрокортикограммы (ЭКоГ) экспериментальным животным вживляли биполярные электроды в соматосенсорную кору (SSC) ($AP = -1,5$ мм, $ML = \pm 4,5$ мм, $H = -2$ мм). Каждый биполярный электрод состоял из нихромового основания (скрученная нихромовая проволока диаметром 0,25 мм) и двух спаянных медных усов. В затылочную кость вживляли электрод заземления (медный ус, припаянный к металлическому винту) и дополнительный крепежный винт.

В течение хирургической операции по вживлению электродов животным в качестве общей анестезии через специальную маску автоматически подавался ингаляционный раствор Isoflurane (Baxter, США). В качестве местной анестезии дополнительно применяли 2%-ный раствор лидокаина для инъекции. Температура животного во время операции поддерживалась на уровне 37°C с помощью грелки.

С кожи над операционной областью удаляли шерсть, вводили подкожно раствор лидокаина и делали срединный продольный разрез. Обнаженную область черепа очищали от мягких тканей с помощью 30%-ного раствора перекиси водорода. Затем в черепе по координатам стереотаксического атласа мозга крысы Paxinos и Watson сверлили отверстия электрическим бором и имплантировали электроды. Далее для фиксации вживленных элементов использовали суспензию Протакрил-М (самозатвердевающая пластмасса, АО «Стомат»), состоящую из порошка Протакрил-М, разведенного жидкостью Протакрил-М. После окончания операции животным внутрибрюшинно вводили 0,5 мл цефтриаксона, а рана дополнительно обрабатывалась стрептоцидом.

Регистрация и анализ ЭКоГ. После реабилитационного периода (не менее 7 дней) проводили регистрацию ЭКоГ. К имплантированной конструкции присоединяли кабель, соединенный с датчиком-усилителем BioRecorder 8 Channels (BioRecorder, Россия). ЭКоГ регистрировали у свободно двигающегося животного. Полученные данные визуализировали в программе EDFBrowser (Teunis van Beelen, Нидерланды). На отрезке записи продолжительностью 1 ч анализировали количество, общую и среднюю длительность ПВР, а также индекс ПВР (общая длительность ПВР / время записи (3600 с) $\times 100\%$). За ПВР считалась пик-волновая активность длительностью более 3 с. Если интервал между двумя разрядами длился менее 1 с, то он анализировался как один разряд. Спектры мощности частот ПВР вычисляли, используя метод Уэлча на основе быстрого преобразования Фурье (окно Хэннинга шириной 2 с, перекрытие окна равно $7/8$), с применением программы Spectrum Analyzer. Для построения усредненного спектра мощности использовали 30 ПВР длительностью 6–10 с для каждого животного.

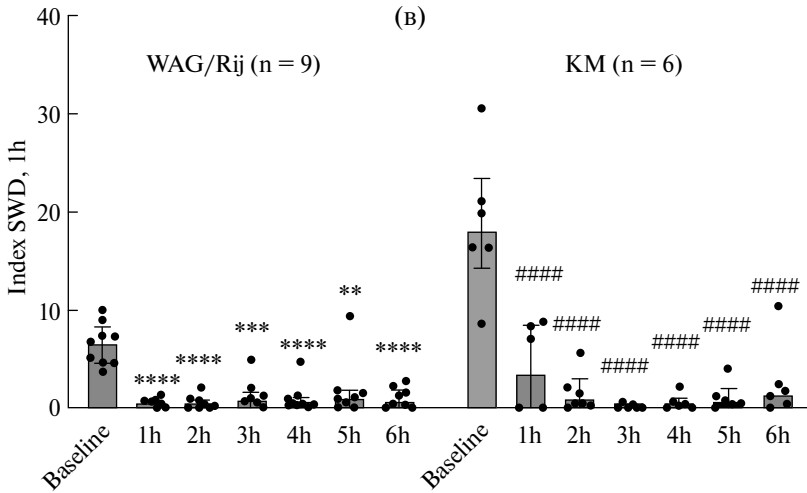
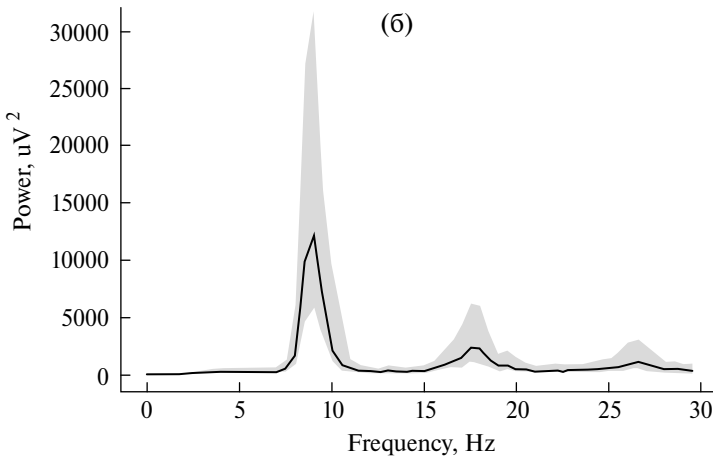
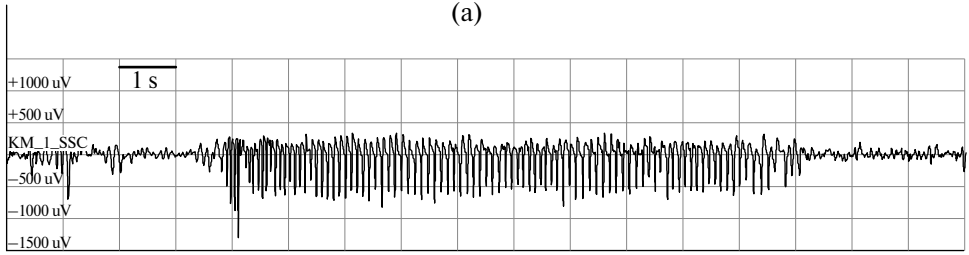
Регистрация ЭКоГ на фоне введения этосуксимида. Крысам линии WAG/Rij ($n = 9$) без предварительного разделения по признаку аудиогенности и крысам линии KM ($n = 6$) вводили внутривенно противоабсансный препарат этосуксимид в дозе 50 мг/кг, растворенный в 0,9%-ном растворе NaCl, и регистрировали ЭКоГ у свободно двигающегося животного на протяжении 6 ч после введения.

Тестирование на предрасположенность к аудиогенной эпилепсии. После проведения всех этапов эксперимента крыс тестировали на предрасположенность к аудиогенной эпилепсии – в специальной камере животные подвергались воздействию громкого звука (120 дБ) в течение 90 с. Если у животного развивался судорожный припадок, звуковой стимул прерывали. По результатам тестирования крыс линии WAG/Rij поделили на две группы – предрасположенные к аудиогенной эпилепсии (WAG/Rij-AGS, $n = 12$) и нечувствительные к звуковой стимуляции (WAG/Rij-nonAGS, $n = 10$) для обработки данных. У всех исследуемых крыс линии KM развивалась судорожная реакция на звуковой стимул.

Статистическая обработка. Статистический анализ и построение графиков проводили в программе GraphPad Prism 8.4.3 (GraphPad Software, Inc., 2020, США). Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро–Уилка. Наличие выбросов проверяли по методу ROUT ($Q > 1\%$). Значимое влияние одного фактора при нормальном распределении выборок определяли с помощью One-way ANOVA. Межгрупповое сравнение фундаментальных частот ПВР при значимом результате One-way ANOVA проводили с помощью теста Холма–Сидака для множественного сравнения. При сравнении количественных характеристик ПВР трех групп в дисперсионном анализе использовали тест Уэлча из-за неравенства дисперсий выборок, при значимом результате которого использовали тест Даннета для множественных сравнений. Анализ влияния этосуксимида на пик-волновую активность проводили с помощью Two-way ANOVA (фактор «Время» и фактор «Группа»), при значимом результате которого применяли тест Сидака для множественного сравнения. Данные в тексте и на графиках указаны в виде среднего и стандартного отклонения при нормальном распределении и в виде медианы и интерквартильного размаха при распределении, отличном от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базовых записях ЭКоГ крыс линии KM в соматосенсорной коре была зарегистрирована билатерально-симметричная пик-волновая активность (рис. 1а), которая сопровождалась визуально определяемыми особенностями поведения – животное во время ПВР замирало на месте, наблюдалось подрагивание вибрисс и покачивание головы. Данная активность регистрировалась преимущественно в периоды спокойного бодрствования и во время сна животного. Анализ спектра мощности ПВР у крыс линии KM выявил максимальные значения на фундаментальной частоте $8,7 \pm 0,4$ Гц, а также на кратных ей гармониках – первой (17,6 Гц) и второй (25,4 Гц) (рис. 1б). ПВР крыс линии KM эффективно подавлялись при внутривенном введении противоабсансного препарата этосуксимида в дозе 50 мг/кг. Two-way ANOVA показал значимое влияние факторов «Время» ($F(6, 78) = 40,99, p < 0,0001$), «Группа» ($F(1, 13) = 16,10, p < 0,01$) и взаимодействие факторов «Время» \times «Группа» ($F(6, 78) = 11,98, p < 0,0001$). Индекс ПВР у крыс линии KM оставался достоверно ниже базового значения на протяжении 6 ч (тест Сидака для множественного сравнения) (рис. 1в). Подавление абсансной



активности на фоне внутривентриального введения этосуксимида наблюдали также у крыс линии WAG/Rij (тест Сидака для множественного сравнения) (рис. 1в).

При сравнении фундаментальной частоты ПБП у крыс линии KM и крыс линии WAG/Rij двух субпопуляций One-way ANOVA показал статистически значимые отличия по фактору «Группа» ($F(2, 37) = 39,4, p < 0,0001$). В целом для крыс линии KM характерны более высокочастотные ПБП, чем для крыс WAG/Rij обеих групп (WAG/Rij-nonAGS: $7,5 \pm 0,5$ Гц ($M \pm SD$), $n = 10$; WAG/Rij-AGS: $7,4 \pm 0,4$ Гц ($M \pm SD$), $n = 12$; KM: $8,7 \pm 0,4$ Гц ($M \pm SD$), $n = 18$; сравнение KM и WAG/Rij-AGS $p < 0,0001$, KM и WAG/Rij-nonAGS $p < 0,0001$, тест Холма–Сидака для множественного сравнения). Субпопуляции крыс WAG/Rij, чувствительных и нечувствительных к звуку, не различались между собой по фундаментальной частоте ПБП.

Тест Уэлча показал значимое влияние фактора «Группа» на количество ($W(2, 24,3) = 13,4, p < 0,0001$), общую ($W(2, 24,2) = 16,5, p < 0,0001$) и среднюю продолжительность ($W(2, 23,4) = 6,6, p < 0,001$) у крыс двух субпопуляций WAG/Rij и крыс линии KM. Количество и суммарная продолжительность ПБП за 1 ч анализируемой записи у крыс линии KM были значимо больше, чем у крыс линии WAG/Rij обеих популяций (рис. 2). Стоит отдельно отметить, что количественные параметры ПБП у крыс линии WAG/Rij двух субпопуляций демонстрировали статистически значимые различия – у особей, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии, наблюдались повышенные значения как по количеству, так и по средней и суммарной продолжительности ПБП по сравнению с устойчивыми к воздействию громкого звука крысами линии WAG/Rij (рис. 2). Средняя длительность ПБП у крыс линии KM была значимо больше средней длительности ПБП у крыс неаудиогенной субпопуляции WAG/Rij и не отличалась от данного показателя крыс аудиогенной субпопуляции WAG/Rij (рис. 2в).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Субпопуляции крыс линии WAG/Rij (AGS и nonAGS)

Крысы линии WAG/Rij, имеющие предрасположенность к аудиогенной эпилепсии, демонстрируют более выраженную пик-волновую активность, что отражается в большем количестве, большей средней и общей продолжительности ПБП по сравнению с крысами линии WAG/Rij, устойчивыми к звуковому воздействию. Стоит отметить, что тестирование на аудиогенность проводилось по завершению всего эксперимента, чтобы исключить влияние звуковой стимуляции на структуры,

Рис. 1. Репрезентативный пример фрагмента записи с ПБП, зарегистрированным в соматосенсорной коре крысы линии KM (а), и спектра мощности ПБП для этого же животного (б). Достоверное снижение индекса ПБП на фоне этосуксимида (50 мг/кг, внутривентриально) у крыс WAG/Rij и KM (в). * – сравнение индекса ПБП у крыс WAG/Rij с базовым значением, # – сравнение индекса ПБП у крыс линии KM с базовым значением, тест Сидака для множественного сравнения. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха

Fig. 1. A representative fragment of an EEG recording containing a spike-wave discharge, obtained from the somatosensory cortex of a KM strain rat (a), and the power spectrum of the SWD in the same animal (b). Significant reduction in the SWD index following administration of ethosuximide (50 mg/kg, intraperitoneally) in WAG/Rij and KM rats (v). * – comparison of the SWD index in WAG/Rij rats with the baseline value; # – comparison of the SWD index in KM strain rats with the baseline value; Sidak's test for multiple comparisons. Data are presented as median and interquartile range

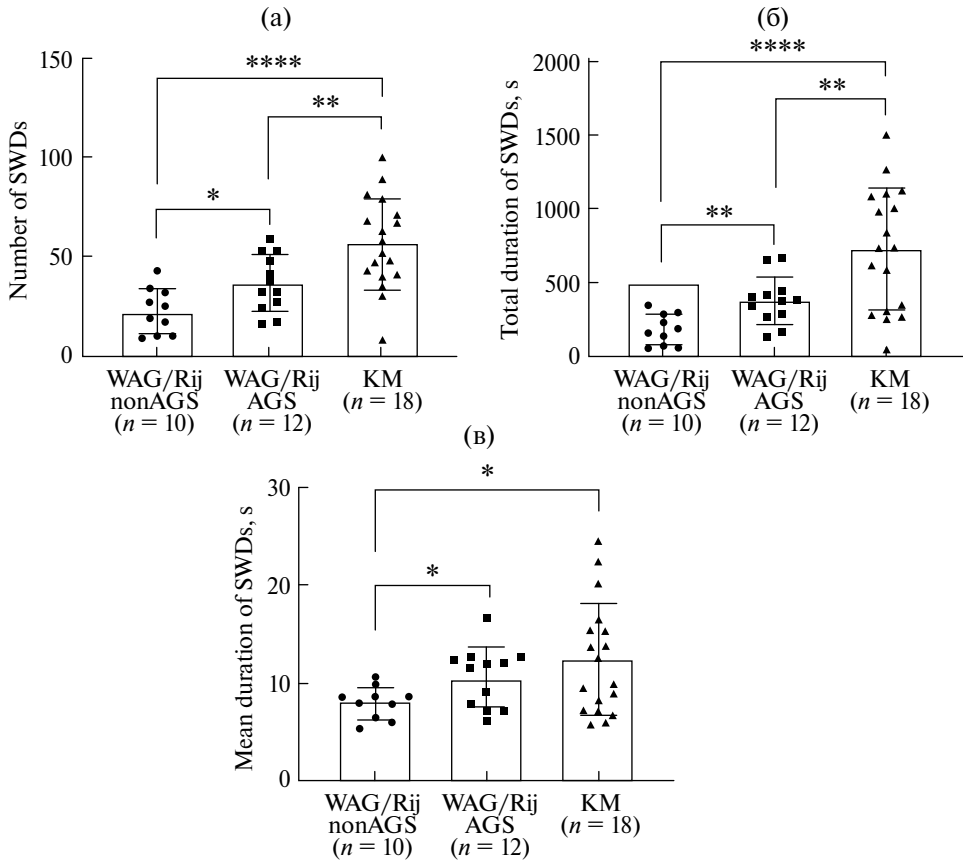


Рис. 2. Сравнение количества (а), общей продолжительности (б) и средней продолжительности (в) ПВП крыс неаудиогенной субпопуляции WAG/Rij-nonAGS, аудиогенной субпопуляции WAG/Rij-AGS и крыс линии KM. * – достоверные различия между группами (тест Даннета для множественных сравнений). Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения

Fig. 2. Comparison of the number (a), total duration (б), and mean duration (в) of SWDs in rats of the non-audiogenic subpopulation WAG/Rij-nonAGS, the audiogenic subpopulation WAG/Rij-AGS, and the KM strain rats. * – significant differences between groups (Dunnett's test for multiple comparisons). Data are presented as mean \pm standard deviation

участвующие в генезе аудиогенных судорог. Таким образом, полученные данные, указывающие на различия между группами, зарегистрированы без активации контура, запускающего развитие аудиогенных судорог, т.е. в латентной форме аудиогенной эпилепсии. В более раннем исследовании Мидзяновской с соавт., в котором сравнивались две субпопуляции крыс WAG/Rij, различий в проявлении пик-волновой активности выявлено не было [17]. Следует, однако, отметить, что регистрация ЭЭГ в данной работе проводилась после тестирования животных на аудиогенность. Таким образом, вопрос о влиянии предшествующего аудиогенного судорожного опыта на проявление пик-волновой активности остается открытым.

Ранее были показаны поведенческие различия двух популяций крыс линии WAG/Rij – крысы с латентной формой аудиогенной эпилепсии демонстрировали повышенный уровень тревожности и социальные дефициты [12]. Исследование плотности связывания с D1- и D2-подобными рецепторами на 4 группах крыс (Вистар, неаудиогенные WAG/Rij, аудиогенные WAG/Rij, КМ) показало гетерогенность дорсального стриатума и локальное увеличение плотности связывания с D1- и D2-подобными рецепторами в дорсальном стриатуме и моторной коре у крыс с аудиогенной эпилепсией (аудиогенные WAG/Rij и КМ) по сравнению с неаудиогенными (неаудиогенные WAG/Rij и Вистар) [18].

Высокочастотная стимуляция области дорсального стриатума, различающегося по плотности связывания D1- и D2-подобными рецепторами у двух субпопуляций крыс линии WAG/Rij, эффективно прерывала ПВР у крыс, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии, и не прерывала ПВР у неаудиогенных животных [12]. Накопленные экспериментальные данные указывают на необходимость разделения крыс линии WAG/Rij на две субпопуляции по признаку предрасположенности к аудиогенной эпилепсии, поскольку между ними имеются как поведенческие и нейрофизиологические различия, так и различия в самой эпилептической активности при латентной аудиогенной эпилепсии.

Пик-волновая активность крыс линии КМ

Обнаруженные ПВР у крыс линии КМ не только поднимают вопросы о механизмах их возникновения и поддержания у крыс данной линии, но также предоставляют уникальную возможность оценить влияние предрасположенности мозга к конвульсивной эпилепсии на пик-волновую активность, характерную для абсансной (неконвульсивной) формы эпилепсии. Однако для корректного сравнения ПВР крыс КМ с ПВР при абсансной эпилепсии необходимо сначала убедиться в абсансной природе спонтанной интериктальной активности на ЭЭГ у крыс КМ.

Частота ПВР у крыс линии КМ в области 8–9 Гц, а также поведенческие проявления, такие как замирание, подергивание вибрисс и головы, указывают на абсансную природу данной электрической активности. Более высокая фундаментальная частота ПВР крыс линии КМ по сравнению с крысами линии WAG/Rij может быть результатом межлинейных генетических, нейроанатомических или нейрофизиологических различий, однако фундаментальная частота ПВР остается в пределах частот, характерных для абсансной эпилепсии. Регистрируемая абсансная активность у крыс линии КМ купируется внутрибрюшинным введением этосуксимида (препаратом первого выбора при абсансной эпилепсии), также эффективно подавляющим абсансную активность у крыс генетических моделей абсансной эпилепсии. Этосуксимид селективно подавляет абсансные приступы, преимущественно за счет блокады кальциевых каналов Т-типа в таламусе, что снижает склонность таламических нейронов к ритмическим разрядам, тем самым предотвращая развитие абсансного приступа [19, 20]. Эффективное купирование ПВР крыс линии КМ этосуксимидом указывает на абсансную природу данной активности. Также ранее на крысах линии КМ было показано, что этосуксимид обладает слабым противосудорожным эффектом на тонические судороги, с преимущественным его влиянием на судороги с переднемозговой локализацией [21].

С другой стороны, имеются отличия крыс линии КМ от классических животных моделей абсансной эпилепсии. Литвинова с соавт. отмечают максимальную

мощность ПВР у крыс линии КМ в гипоталамусе и гиппокампе и ведущую роль данных структур [15], что отличает крыс линии КМ от крыс других линий с абсансной эпилепсией, поскольку в классических крысиных моделях абсансной эпилепсии ПВР не регистрируются в гиппокампе, а в гипоталамусе были зафиксированы только низкоамплитудные ПВР [22, 23]. Таким образом, ПВР крыс линии КМ имеют абсанс-подобный характер, но также регистрируются в структурах, не входящих в классический патологический кортикоталамический контур инициации и поддержания абсансной активности, что может указывать на участие у них иных структур в развитии, поддержании и модуляции ПВР, в отличие от крыс классических генетических линий с абсансной эпилепсией. Развитие ПВР у крыс линии КМ в лимбических структурах позволяет предположить, что данные приступы по своей природе ближе к атипичным абсансам, известным в клинике [24] и описанным у экспериментальных животных [25], нежели к типичным абсансам. Классические противоабсансные препараты (например, этосуксимид) неэффективны в режиме монотерапии при атипичных абсансах [26]. В основе этого лежит смещение нейронного драйвера приступов в корково-лимбические или подкорково-лимбические сети при атипичных абсансах [24–25]. Сочетание характерных поведенческих проявлений, частоты ПВР и их подавления этосуксимидом и одновременного вовлечения лимбических структур позволяет предположить, что у крыс КМ формируются абсансы с лимбическим компонентом, но при этом сохраняющие зависимость от таламокортикального механизма. Следующим шагом в изучении данного вопроса является определение временной и причинно-следственной связи, что поможет установить роль лимбической системы в формировании ПВР у крыс КМ. Дополнительным вопросом является причина возникновения у крыс линии КМ пик-волновой активности, ибо в ранних работах отмечалось отсутствие у крыс этой линии спонтанной интериктальной эпилептиформной активности типа пиков, волн или пик-волновых комплексов во время всех стадий цикла сон-бодрствование [27]. Мутации, повлекшие за собой возникновение ПВР, распространенность данного явления в популяции, поведенческие особенности крыс КМ с ПВР – все эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Сопряженное отягощение абсансной и аудиогенной эпилепсии

Крысы линии КМ имеют короткий латентный период (1–2 с) развития двигательного возбуждения и максимальную интенсивность судорог, а крысы с предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии субпопуляции линии WAG/Rij имеют длительный латентный период развития припадков (20–25 с), двухволновой характер двигательного возбуждения с тормозной паузой между волнами, что отражает низкую чувствительность к звуковому воздействию, а двигательное возбуждение может оканчиваться либо судорогами низкой интенсивности, либо без дальнейшего развития клонических и тонических судорог [28]. Результаты сравнения трех групп крыс, различных по реакции на звуковую стимуляцию, выявляют прямую зависимость между выраженностью пик-волновой активности и предрасположенностью животных к аудиогенной эпилепсии. Так, у крыс линии КМ с высокой чувствительностью к аудиогенной стимуляции наблюдалась максимальная выраженность пик-волновой активности среди трех исследованных групп. У крыс линии WAG/Rij наблюдалось отягощение течения абсансной эпилепсии при сопутствующей предрасположенности животного к аудиогенной эпилепсии. Поскольку инициация

абсансного приступа происходит в соматосенсорной коре, одной из предположительных причин увеличенного количества ПВР у крыс линии WAG/Rij, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии, в сравнении с нечувствительными к звуку крысами линии WAG/Rij может являться более возбудимое состояние этой области коры. Нейрохимические исследования, проведенные на животных моделях аудиогенной эпилепсии, указывают на отклонения у аудиогенных животных базальных уровней ключевых нейромедиаторов, таких как глутамат, ГАМК, катехоламины, нарушения функций митохондрий, нейровоспалительные процессы и др. [13, 29], что в целом приводит к дисбалансу между ГАМКергической и глутаматергической системами. Масштабность и выраженность перечисленных нейрохимических отклонений выражается в судорожной готовности мозга, что может объяснить увеличение количества пик-волновой активности и судорожной реакции на звук в ряду WAG/Rij-nonAGS, WAG/Rij-AGS, КМ. Различия в длительности ПВР могут объясняться следующим образом. Согласно исследованию [30], коммуникация между ростральной и каудальной областями ретикулярного ядра таламуса оказывает влияние на продолжительность ПВР. Следовательно, увеличенная длительность ПВР у крыс с предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии может быть обусловлена дисфункцией ГАМКергической передачи и ослаблением тормозного влияния на ядра таламуса, участвующих в поддержании абсансной активности.

Возможно, что в различиях выраженности пик-волновой активности между предрасположенными и устойчивыми к аудиогенной эпилепсии крысами существенную роль играют не только корковые и таламические структуры, но и другие отделы мозга. Абсансная и аудиогенная эпилепсии имеют принципиально разные патологические контуры, однако показано модулирующее влияние подкорковых структур на оба типа эпилепсии. Ингибирование сетчатой части черной субстанции предотвращает или ослабляет судорожные припадки, вызванные хемоконвульсантами (пилокарпин, каиновая кислота, бикикуллин и др.), аудиогенные судороги, а также абсансные приступы [31, 32]. Сетчатая часть черной субстанции получает афференты из стриатума по прямому пути, состоящему из нейронов, экспрессирующих D1-подобные дофаминовые рецепторы, и по непрямому, состоящему из нейронов с D2-подобными дофаминовыми рецепторами [33]. Активация D1-подобных дофаминовых рецепторов имеет противосудорожный эффект, в то время как активация D2-подобных дофаминовых рецепторов может способствовать развитию судорог [34]. Авторадиографическое исследование плотностей связывания лиганда с D1- и D2-подобными дофаминовыми рецепторами выявило увеличение плотности связывания с D1-подобными рецепторами в субрегионах дорсального стриатума и увеличение плотности связывания с D2-подобными рецепторами в дорсальной и центральной части дорсального стриатума у крыс с предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии (WAG/Rij-AGS, КМ) [18]. Смещение баланса в сторону D1-подобных дофаминовых рецепторов способно привести к повышению возбудимости нейронов [29] и может являться одной из причин повышенной судорожной реактивности мозга.

Усиление пик-волновой активности у крыс в ряду WAG/Rij-nonAGS–WAG/Rij-AGS–КМ вместе с возникновением и отягощением у них судорожного ответа на громкий звук может являться следствием увеличения судорожной реактивности мозга. Причинами склонности мозга к возникновению и поддержанию эпилептической активности и неэффективности эндогенных механизмов прерывания данного патологического состояния могут являться гипервозбудимость коры,

недостаток торможения ядер таламуса и смещение модулирующих эффектов дофаминерической системы от противоэпилептических к проэпилептическим.

Полученные нами данные указывают на фенотипическую гетерогенность внутри одной генетической линии крыс WAG/Rij. Показанные в данном исследовании электрофизиологические особенности крыс с разными формами эпилептической активности указывают на то, что тяжесть абсансной активности возрастает с увеличением выраженности аудиогенной реактивности. Это позволяет предполагать существование определенных общих нейробиологических механизмов и субстратов для разных форм эпилепсии. Полученные результаты вносят вклад в понимание генетической предрасположенности, нейрохимических и сетевых взаимодействий в формировании различных форм эпилептической активности. Кроме того, различия характеристик электрофизиологических паттернов, так же, как и поведенческих особенностей [12], внутри одной генетической линии с разными формами эпилепсии должны быть учтены в исследованиях при интерпретации полученных результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Drinkenburg W.H., van Luijckelaar E.L., van Schaik W.J. et al. Aberrant transients in the EEG of epileptic rats: a spectral analytical approach. *Physiol. Behav.* 1993. Vol. 54. No. 4. Pp. 779–783. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90092-t](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90092-t)
2. Coenen A.M., van Luijckelaar E.L. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav. Genet.* 2003. Vol. 33. No. 6. Pp. 635–655. <https://doi.org/10.1023/a:1026179013847>
3. Meeren H.K., Veening J.G., Mödersheim T.A. et al. Thalamic lesions in a genetic rat model of absence epilepsy: dissociation between spike-wave discharges and sleep spindles. *Exp. Neurol.* 2009. Vol. 217. No. 1. Pp. 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.01.009>
4. Abbasova K.R., Chepurinov S.A., Chepurnova N.E. et al. The role of perioral afferentation in the occurrence of spike-wave discharges in the WAG/Rij model of absence epilepsy. *Brain Res.* 2010. Vol. 1366. Pp. 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.007>
5. Jafarian M., Esmaeil Alipour M., Karimzadeh F. Experimental models of absence epilepsy. *Basic Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 11. No. 6. Pp. 715–726. <https://doi.org/10.32598/bcn.11.6.731.1>
6. Coenen A.M., Drinkenburg W.H., Inoue M. et al. Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res.* 1992. Vol. 12. No. 2. Pp. 75–86. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90029-s](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90029-s)
7. Coenen A.M.L., van Luijckelaar E. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res.* 1987. Vol. 1. No. 5. Pp. 297–301. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(87\)90005-2](https://doi.org/10.1016/0920-1211(87)90005-2)
8. Sarkisova K., van Luijckelaar G. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 35. No. 4. Pp. 854–876. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.010>

9. Sitnikova E., Smirnov K. Active avoidance learning in WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res. Bull.* 2020. Vol. 165. Pp. 198–208. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.10.007>
10. Sitnikova E. Behavioral and cognitive comorbidities in genetic rat models of absence epilepsy (focusing on GAERS and WAG/Rij rats). *Biomedicines.* 2024. Vol. 12. No. 1. 122. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010122>
11. Sarkisova K.Y., Kulikov M.A. Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures. *Behav. Brain Res.* 2006. Vol. 166. No. 1. Pp. 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.07.024>
12. 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. <https://doi.org/10.31857/S0869813924100116>
13. Poletaeva I.I., Surina N.M., Kostina Z.A. et al. The Krushinsky–Molodkina rat strain: the study of audiogenic epilepsy for 65 years. *Epilepsy Behav.* 2017. Vol. 71. Pt B. Pp. 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.072>
14. Семиохина А.Ф., Федотова И.Б., Полетаева И.И. Крысы линии Крушинского–Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2006. Т. 56. С. 298–316.
15. Litvinova S.A., Yakovleva A.A., Voronina T.A. et al. Ontogeny of the epileptic system in the Krushinsky–Molodkina rat strain with genetically determined audiogenic epilepsy. *Dokl. Biol. Sci.* 2025. Vol. 521. No. 1. Pp. 95–101. <https://doi.org/10.1134/S0012496624600489>
16. Smith M., Wilcox K.S., White H.S. Discovery of antiepileptic drugs. *Neurotherapeutics.* 2007. Vol. 4. No. 1. Pp. 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.009>
17. Midzyanovskaya I.S., Kuznetsova G.D., Vinogradova L.V. et al. Mixed forms of epilepsy in a subpopulation of WAG/Rij rats. *Epilepsy Behav.* 2004. Vol. 5. No. 5. Pp. 655–661. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.06.021>
18. Tsyba E., Midzyanovskaya I., Birioukova L. et al. Striatal patchwork of D1-like and D2-like receptors binding densities in rats with genetic audiogenic and absence epilepsies. *Diagnostics.* 2023. Vol. 13. 587. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040587>
19. Coulter D.A., Huguenard J.R., Prince D.A. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann. Neurol.* 1989. Vol. 25. No. 6. Pp. 582–593. <https://doi.org/10.1002/ana.410250610>
20. Rogawski M.A., Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 5. No. 7. Pp. 553–564. <https://doi.org/10.1038/nrn1430>
21. Fedotova I.B., Perepelkina O.V., Nikolaev G.M. et al. I.I. Effect of ethosuximide on audiogenic epilepsy in Krushinsky–Molodkina rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019. Vol. 167. No. 4. Pp. 464–466. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04550-9>
22. Kandel A., Bragin A., Carpi D. et al. Lack of hippocampal involvement in a rat model of petit mal epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996. Vol. 23. No. 2. Pp. 123–127. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(95\)00097-6](https://doi.org/10.1016/0920-1211(95)00097-6)

23. Vergnes M., Marescaux C., Depaulis A. Mapping of spontaneous spike and wave discharges in Wistar rats with genetic generalized non-convulsive epilepsy. *Brain Res.* 1990. Vol. 523. No. 1. Pp. 87–91. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91638-w](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91638-w)
24. Velazquez J.L., Huo J.Z., Dominguez L.G. et al. III. Typical versus atypical absence seizures: network mechanisms of the spread of paroxysms. *Epilepsia.* 2007. Vol. 48. No. 8. Pp. 1585–1593. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01120.x>
25. Onat F.Y., van Luijtelaaar G., Nehlig A. et al. The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013. Vol. 103. No. 2–3. Pp. 111–123. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.08.008>
26. Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology.* 1999. Vol. 52. No. 9. Pp. 1882–1887. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.9.1882>
27. 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. № 6. С. 667–679.
28. Кузнецова Г.Д. Аудиогенные судороги у крыс разных генетических линий. *Журн. выш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 1998. Т. 48. № 1. С. 143–152.
29. Garbuz D.G., Davletshin A.A., Litvinova S.A. et al. Rodent models of audiogenic epilepsy: genetic aspects, advantages, current problems and perspectives. *Biomedicines.* 2022. Vol. 10. No. 11. 2934. <https://doi.org/10.3390/biomedicines1011293>
30. Lüttjohann A., van Luijtelaaar G. The role of thalamic nuclei in genetic generalized epilepsies. *Epilepsy Res.* 2022. Vol. 182. 106918. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106918>
31. Gale K., Proctor M., Velísková J., Nehlig A. Basal ganglia and brainstem anatomy and physiology. В сб.: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 367–384.
32. Wicker E., Beck V.C., Kulick-Soper C. et al. Descending projections from the substantia nigra pars reticulata differentially control seizures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. Vol. 116. No. 52. Pp. 27084–27094. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908176117>
33. Deransart C., Vercueil L., Marescaux C. et al. The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Res.* 1998. Vol. 32. Pp. 213–223. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(98\)00053-9](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00053-9)
34. Bozzi Y., Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front. Cell Neurosci.* 2013. Vol. 7. 157. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00157>

REFERENCES

1. Drinkenburg W.H., van Luijtelaaar E.L., van Schaijk W.J. et al. Aberrant transients in the EEG of epileptic rats: a spectral analytical approach. *Physiol. Behav.* 1993; **54**(4):779–783. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90092-t](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90092-t)
2. Coenen A.M., van Luijtelaaar E.L. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav. Genet.* 2003; **33**(6):635–655. <https://doi.org/10.1023/a:1026179013847>

3. Meeren H.K., Veening J.G., Mödersheim T.A. et al. Thalamic lesions in a genetic rat model of absence epilepsy: dissociation between spike-wave discharges and sleep spindles. *Exp. Neurol.* 2009;**217**(1):25–37.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.01.009>
4. Abbasova K.R., Chepurnov S.A., Chepurnova N.E. et al. The role of perioral afferentation in the occurrence of spike-wave discharges in the WAG/Rij model of absence epilepsy. *Brain Res.* 2010;**1366**:257–262.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.007>
5. Jafarian M., Esmaeil Alipour M., Karimzadeh F. Experimental models of absence epilepsy. *Basic Clin. Neurosci.* 2020;**11**(6):715–726.
<https://doi.org/10.32598/bcn.11.6.731.1>
6. Coenen A.M., Drinkenburg W.H., Inoue M. et al. Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res.* 1992;**12**(2):75–86.
[https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90029-s](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90029-s)
7. Coenen A.M.L., van Luijckelaar E. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res.* 1987;**1**(5):297–301.
[https://doi.org/10.1016/0920-1211\(87\)90005-2](https://doi.org/10.1016/0920-1211(87)90005-2)
8. Sarkisova K., van Luijckelaar G. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011;**35**(4):854–876. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.11.010>
9. Sitnikova E., Smirnov K. Active avoidance learning in WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res. Bull.* 2020;**165**:198–208.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.10.007>
10. Sitnikova E. Behavioral and cognitive comorbidities in genetic rat models of absence epilepsy (focusing on GAERS and WAG/Rij rats). *Biomedicines.* 2024;**12**(1):122.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12010122>
11. Sarkisova K.Y., Kulikov M.A. Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures. *Behav. Brain Res.* 2006;**166**(1):9–18.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.07.024>
12. Abbasova K.R., Kuzhuget C.M., Tsyba E.T. Povedencheskiye i elektrofiziologicheskiye osobennosti krysa linii WAG/RIJ s raznymi formami geneticheskoy epilepsii [Behavioural and electrophysiological features of WAG/Rij rats with different forms of genetic epilepsy]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russ. J. Physiol.* 2024;**110**(10):1733–1751. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31857/S0869813924100116>
13. Poletaeva I.I., Surina N.M., Kostina Z.A. et al. The Krushinsky–Molodkina rat strain: the study of audiogenic epilepsy for 65 years. *Epilepsy Behav.* 2017;**71**(B):130–141.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.072>
14. Semiokhina A.F., Fedotova I.B., Poletayeva I.I. Krysy linii Krushinskogo Molodkinoy: issledovaniya audiogennoy epilepsii, sosudistoy patologii i povedeniya [Rats of Krushinsky–Molodkina strain: studies of audiogenic epilepsy, vascular pathology and behavior]. *Zh. Vyssh. Nervn. Deyat. im. I.P. Pavlova.* 2006;**56**:298–316. (In Russ.)

15. Litvinova S.A., Yakovleva A.A., Voronina T.A. et al. Ontogeny of the epileptic system in the Krushinsky–Molodkina rat strain with genetically determined audiogenic epilepsy. *Dokl. Biol. Sci.* 2025;**521**(1):95–101. <https://doi.org/10.1134/S0012496624600489>
16. Smith M., Wilcox K.S., White H.S. Discovery of antiepileptic drugs. *Neurotherapeutics.* 2007;**4**(1):12–17. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.11.009>
17. Midzyanovskaya I.S., Kuznetsova G.D., Vinogradova L.V. et al. Mixed forms of epilepsy in a subpopulation of WAG/Rij rats. *Epilepsy Behav.* 2004;**5**(5):655–661. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.06.021>
18. Tsyba E., Midzyanovskaya I., Birioukova L. et al. Striatal patchwork of D1-like and D2-like receptors binding densities in rats with genetic audiogenic and absence epilepsies. *Diagnostics.* 2023;**13**:587. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040587>
19. Coulter D.A., Huguenard J.R., Prince D.A. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann. Neurol.* 1989;**25**(6):582–593. <https://doi.org/10.1002/ana.410250610>
20. Rogawski M.A., Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004;**5**(7):553–564. <https://doi.org/10.1038/nrn1430>
21. Fedotova I.B., Perepelkina O.V., Nikolaev G.M. et al. Effect of ethosuximide on audiogenic epilepsy in Krushinsky–Molodkina rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;**167**(4):464–466. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04550-9>
22. Kandel A., Bragin A., Carpi D. et al. Lack of hippocampal involvement in a rat model of petit mal epilepsy. *Epilepsy Res.* 1996;**23**(2):123–127. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(95\)00097-6](https://doi.org/10.1016/0920-1211(95)00097-6)
23. Vergnes M., Marescaux C., Depaulis A. Mapping of spontaneous spike and wave discharges in Wistar rats with genetic generalized non-convulsive epilepsy. *Brain Res.* 1990;**523**(1):87–91. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91638-w](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91638-w)
24. Velazquez J.L., Huo J.Z., Dominguez L.G. et al. Typical versus atypical absence seizures: network mechanisms of the spread of paroxysms. *Epilepsia.* 2007;**48**(8):1585–1593. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01120.x>
25. Onat F.Y., van Luijckelaar G., Nehlig A. et al. The involvement of limbic structures in typical and atypical absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013;**103**(2–3):111–123. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2012.08.008>
26. Sachdeo R.C., Glauser T.A., Ritter F. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology.* 1999;**52**(9):1882–1887. <https://doi.org/10.1212/wnl.52.9.1882>
27. Vatayev S.I. Spetsificheskiye osobennosti krysa linii Krushinskogo Molodkinoy kak geneticheskoy modeli generalizovannykh sudorozhnykh pripadkov [Specific features of the Krushinsky–Molodkina rats as a genetic model of generalized seizures]. *Rossiyskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova = Russ. J. Physiol.* 2019;**105**(6):667–679. (In Russ.)
28. Kuznetsova G.D. Audiogennyye sudorogi u krysa raznykh geneticheskikh liniy [Auditory seizures in rats of different genetic lines]. *Zh. Vyssh. Nervn. Deyat. im. I.P. Pavlova.* 1998;**48**(1):143–152. (In Russ.)

29. Garbuz D.G., Davletshin A.A., Litvinova S.A. et al. Rodent models of audiogenic epilepsy: genetic aspects, advantages, current problems and perspectives. *Biomedicines*. 2022;**10**(11):2934. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112934>
30. Lüttjohann A., van Luijckelaar G. The role of thalamic nuclei in genetic generalized epilepsies. *Epilepsy Res*. 2022;**182**:106918. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106918>
31. Gale K., Proctor M., Velísková J., Nehlig A. Basal ganglia and brainstem anatomy and physiology. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008, pp. 367–384.
32. Wicker E., Beck V.C., Kulick-Soper C. et al. Descending projections from the substantia nigra pars reticulata differentially control seizures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019;**116**(52):27084–27094. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908176117>
33. Deransart C., Vercueil L., Marescaux C. et al. The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Res*. 1998;**32**:213–223. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(98\)00053-9](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(98)00053-9)
34. Bozzi Y., Borrelli E. The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Front. Cell Neurosci*. 2013;**7**:157. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00157>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кужугет Сылдыс Мергеновна – асп., кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: ksyldys@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0003-8401-4177>

Цыба Евгения Тарасовна – вед. инженер, биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: evgeniya.tsyba@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7228-6760>

Сурина Наталья Михайловна – канд. биол. наук; ст. науч. сотр., биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: Opera_ghost@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3316-9246>

Аббасова Кёнул Расим кызы – канд. биол. наук; доц., биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: abbasovakr@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3938-7885>

Поступила в редакцию 10.12.2025
После доработки 25.01.2026
Принята к публикации 26.01.2026

ABOUT THE AUTHORS

Kuzhuget, Syldys M. – Postgraduate, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

E-mail: ksyldys@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0003-8401-4177>

Tsyba, Evgeniya T. – Lead Engineer, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

E-mail: evgeniya.tsyba@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7228-6760>

Surina, Natalia M. – Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russian Federation

E-mail: Opera_ghost@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3316-9246>

Abbasova, Kenul R. – Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

E-mail: abbasovkr@my.msu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3938-7885>

Received December 10, 2025

Revised January 25, 2025

Accepted January 26, 2026