

---

---

ОБЗОРНЫЕ  
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

---

---

КАИНОВАЯ МОДЕЛЬ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ  
ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ ЭНДОКАННАБИНОИДНОЙ СИСТЕМЫ  
В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

© 2019 г. Л. В. Шубина<sup>1</sup>, \*, А. Е. Мальков<sup>1</sup>, В. Ф. Кичигина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,  
Пушино, Московская область, Россия

\*E-mail: shubina.lu@gmail.com

Поступила в редакцию 01.11.2018 г.

После доработки 04.04.2019 г.

Принята к публикации 06.04.2019 г.

Одной из широко используемых моделей височной эпилепсии у животных является эпилептический статус, вызываемый каиновой кислотой. Нейропатологические и электроэнцефалографические изменения, вызываемые каином, достаточно точно воспроизводят нарушения, наблюдаемые у людей. В обзоре описаны механизмы действия каиновой кислоты, а также острые и хронические нарушения после ее введения экспериментальным животным. Особый акцент сделан на собственные данные, полученные с помощью данной модели, включая роль активации эндоканнабиноидной системы при патологическом воздействии каиновой кислоты.

*Ключевые слова:* Каиновая кислота, каиновый рецептор, судорожная активность, эпилептический статус, эпилептогенез, электрическая активность мозга, нейродегенерация, эндоканнабиноидная система

DOI: 10.1134/S0869813919060062

Эпилептический статус (ЭС), вызываемый каиновой кислотой (КК), является одной из наиболее широко используемых моделей височной эпилепсии у животных [1], достаточно точно воспроизводящей нарушения, наблюдаемые у людей [2]. Впервые данная модель была использована У.Вен-Агг и соавт. [3]. Было показано, что системное либо внутримозговое введение КК животным вызывало поведенческие судороги и приводило к последующему склерозу гиппокампа с селективной гибелью нейронов поля СА3 и хилуса зубчатой фасции, а также к дисперсии гранулярных клеток и спрутингу в зубчатой фасции, — нейропатологиям, выявляемым при височной эпилепсии. Кроме того, подобно больным с тяжелыми формами височной эпилепсии, у животных, перенесших длительный ЭС, отмечаются нарушения пространственного обучения и памяти [4, 5].

#### *Каиновая кислота*

Каиновая кислота является циклическим аналогом *L*-глутамата и была выделена в 1950-х годах из красной морской водоросли *Digenea simplex*. Позднее было обнаружено, что она способна вызывать длительное возбуждение кортикальных нейронов у крыс, опосредуемое рецепторами, которые активируются эндогенным глутаматом [6]. Таким образом, было установлено, что КК является мощным аналогом глу-

тамата, вызывая сильную деполяризацию и гибель клеток (“эксайтотоксическая” концепция), центральные события при височной эпилепсии. Все это создало условия для идентификации новых подтипов глутаматных рецепторов и созданию новой модели височной эпилепсии на животных с латентным периодом и последующим появлением устойчивых спонтанных судорог, что схоже с таким видом эпилепсии у людей [2].

### *Каинатные рецепторы*

Ионотропные каинатные рецепторы, являясь одним из подтипов глутаматных рецепторов, экспрессируются на различном уровне в энторинальной коре [7], амигдале [8], базальных ганглиях [9] и мозжечке [10]. Наибольшая их экспрессия обнаружена в гиппокампе, как на пре-, так и на постсинаптических окончаниях [11]. На данный момент существует пять типов субъединиц каинатных рецепторов,  $\text{GluK}_{1-3}$  ( $\text{GluR}_{5-7}$ ),  $\text{GluK}_4$  (KA1) и  $\text{GluK}_5$  (KA2), образующих гетеро- и гомотетрамеры. Большое количество  $\text{GluK}_4$  и  $\text{GluK}_2$  субъединиц обнаружено в пирамидных нейронах поля СА3 [12], но лишь незначительное – в поле СА1, тогда как для  $\text{GluK}_5$  уровень экспрессии в пирамидных клетках высок в обоих полях гиппокампа. Каинатные рецепторы присутствуют также и на ГАМК-ергических интернейронах полей СА1 и СА3 гиппокампа ( $\text{GluK}_1$  субъединицы) [11]. Таким образом, локализация каинатных рецепторов может являться одной из причин высокой чувствительности гиппокампа к эксайтотоксическим повреждениям, вызываемым каинатом, причем наиболее уязвимым является поле СА3. Пирамидные нейроны данного поля достаточно легко дегенерируют в ответ на локальное введение каината, либо на гиперактивацию нейрональной сети саму по себе. Поле СА3 является гиппокампальным пейсмейкером для генерации синхронной активности благодаря тесной сети рекуррентных глутаматергических коллатералей, соединяющих пирамидные нейроны. Активации даже небольшого процента синапсов данных коллатералей достаточно для генерации синхронной активности, которая в дальнейшем распространяется в поле СА1 и другие области мозга. Способность поля СА3 генерировать синхронную активность под воздействием КК может быть вызвана активацией пирамидных нейронов посредством высокоаффинных каинатных рецепторов на постсинаптических окончаниях мшистых волокон. Перерезка гиппокампальных афферентов предотвращает большинство нейродегенераций в гиппокампе, вызываемых отдаленным введением КК [1]. Каинатные рецепторы синапсов мшистых волокон содержат  $\text{GluK}_2$  ( $\text{GluR}_6$ ) субъединицы, генетическое удаление которых предотвращает индукцию эпилептиформных разрядов при действии КК *in vitro* [13], а также снижает способность к генерации судорог у мышей после системного воздействия КК [14]. Даже небольшая концентрация каината, проникающего через гематоэнцефалический барьер, способна активировать  $\text{GluR}_6$ -содержащие каинатные рецепторы поля СА3, тогда как генерация судорог в изолированном поле СА1 затруднена и при высокой концентрации системно введенного токсина. По некоторым оценкам, пирамидные клетки поля СА3 в 10–30 раз чувствительнее к аппликации каината, чем нейроны поля СА1 [15]. Вероятно, при введении КК судорожная активность распространяется в поле СА1 из поля СА3 [1].

Интересно, что КК обладает двойным действием, влияя на активность гиппокампальной сети посредством активации гетерогенной сети каинатных рецепторов, экспрессирующихся как на пирамидных клетках, так и на интернейронах. Так, уже в наномолярном количестве каинат способен генерировать судороги в поле СА3, по крайней мере, частично за счет активации  $\text{GluK}_2$  ( $\text{GluR}_6$ )-содержащих каинатных рецепторов пирамидных нейронов в синапсах мшистых волокон. В то же время,

подобные низкие дозы каината могут вызывать массивное тоническое торможение посредством активации  $\text{GluK}_1$  ( $\text{GluR}_5$ )-содержащих каинатных рецепторов интернейронов в гутаматергических синапсах [1]. Генетическое удаление  $\text{GluK}_1$ -субъединицы делает гиппокамп более чувствительным к эпилептогенному действию КК [13]. В недавнем исследовании также было показано увеличение количества  $\text{GluK}_1$  мРНК в гиппокампе (но не в неокортексе) больных височной эпилепсией [16].

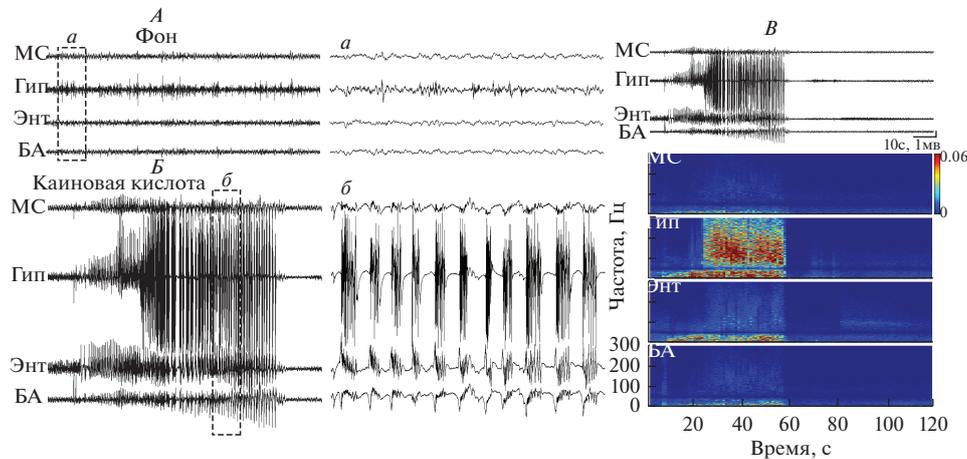
Таким образом, каинатные рецепторы играют существенную роль в генерации эпилептиформной активности. Помимо приведенных данных показано, что каинатные рецепторы, наряду с рецепторами к АМРА и NMDA, вовлечены в спрутинг мшистых волокон в зубчатой фасции [16, 17], гранулярные клетки которой имеют высокий уровень экспрессии  $\text{GluR}_6$ -содержащих каинатных рецепторов. Эти данные подтверждаются тем, что синхронная сетевая активность в зубчатой фасции, вызванная введением КК, снижается фармакологической блокадой каинатных рецепторов.

#### *Эпилептический статус*

Конвульсанты, такие как КК, обычно вводятся системно либо в определенные отделы мозга, такие как амигдала, гиппокамп или боковые желудочки мозга. Острые поведенческие проявления, вызываемые введением КК экспериментальным животным, аналогичны тем, которые наблюдаются после системной инъекции пилоткарпина, другой широко используемой модели эпилепсии [18]. Так, КК в дозах от 0.4 до 2.0 мкг обычно вызывает конвульсивный ЭС через 5–60 мин после инъекции (в зависимости от дозы и способа введения) [19–25]. В поведении животных наблюдается замирание, непроизвольное жевание и подергивание, прогрессирующие до тонико-клонических судорог (см. адаптированную шкалу Райсина) [26]. Продолжительность ЭС может составлять несколько часов.

Необходимо отметить, что электрографические проявления ЭС в различных структурах мозга и их корреляция с поведением животных изучены слабо. В нашей лаборатории было детально проанализировано развитие электрографических и поведенческих судорог после введения КК в желудочек мозга морских свинок [25]. Так, электрическая активность изменялась уже через 2–3 мин после введения конвульсанта: в гиппокампе и/или энторинальной коре появлялась низкоамплитудная высокочастотная активность. Электрографические судороги регистрировались примерно через 10 мин после введения каината (рис. 1), тогда как при внутригиппокампальной инъекции КК они начинаются практически сразу же [24]. Как правило, эпилептиформная активность (пароксизмальные всплески, интериктальные спайки, гамма-осцилляции) появляется в первую очередь в гиппокампе [27–29], что подтвердилось и в наших наблюдениях. Вероятно, как это было предложено первоначально У. Вен-Аги и соавт., даже если КК вводилась в удаленные от гиппокампа места, он играет важную роль в инициации и распространении эпилептиформной активности в данной модели височной эпилепсии [1, 30]. Данное предположение не удивительно, принимая во внимание, что гиппокамп, благодаря высокой концентрации каинатных рецепторов и наличию уникальной сети тесных рекуррентных глутаматергических коллатералей, чрезвычайно уязвим к действию КК и склонен к генерации судорожной активности [1].

Интересно отметить, что вызванные КК электрографические судороги имеют довольно сходную картину, независимо от вида животного и способа введения. Так, системное либо внутримозговое введение КК экспериментальным животным вызывает появление периодических высокоамплитудных судорожных кластеров (судорожных эпизодов), характеризующихся вначале высокочастотными осцилляциями, сменяющимися залпами эпилептиформных спайков, и последующей по-



**Рис. 1.** Пример спонтанной фоновой активности (*A*) и судорожного эпизода (*B*) в медиальной септальной области (МС), гиппокампе (Гип), энторинальной коре (Энт) и базальном ядре амигдалы (БА). (*B*). Судорожный эпизод и его спектрограммы (отсутствие активности в области 50 Гц вызвано использованием сетевого фильтра). Адаптировано из [25].

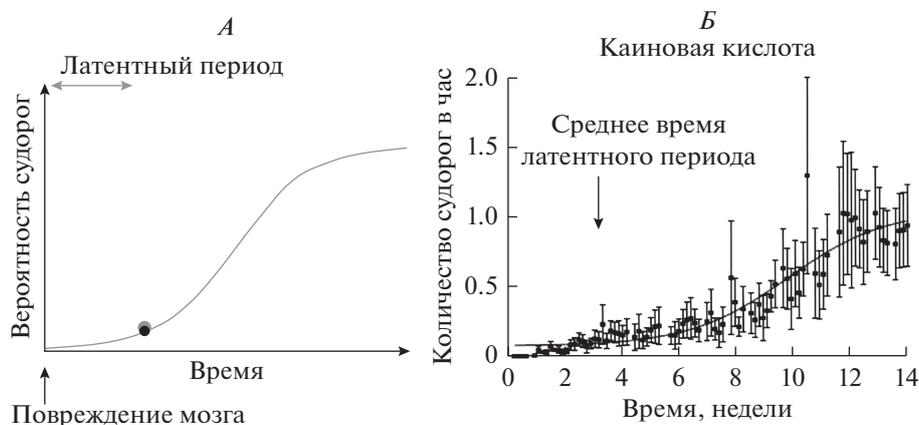
стиктальной депрессией [25, 28] (рис. 1). В наших экспериментах электрографические судорожные эпизоды регистрировались одновременно в разных структурах мозга [25], но показано, что они могут распространяться от какой-либо структуры, например, гиппокамп либо амигдалы [3, 22, 23], что однако может быть вызвано местом введения конвульсанта.

Другим интересным наблюдением было то, что в нашей модели ЭС тонико-клонические судороги, как правило, не совпадали во времени с электрографическими судорожными кластерами в гиппокампе. И действительно, электрографические судороги редко совпадают во времени с сильными поведенческими нарушениями. Используя метод ЭЭГ-регистрации с высоким временным разрешением, А. Медведев с соавт. показали, что неокортикальные иктальные разряды и моторные судороги, вызванные КК, коррелируют во времени, тогда как активность гиппокамп не зависит от конвульсий [28]. Возможно, что судорожные разряды в ответственных за конвульсивное поведение моторных зонах неокортекса или субкортикальных структурах не зависят от лимбических структур.

#### Эпилептогенез

Внутриголовное либо системное введение КК приводит к возникновению спонтанной судорожной активности примерно через 5–30 дней после ЭС у 60–80% животных [23, 24, 31–35] (рис. 2). Возникновение неконвульсивных судорог на ранней стадии латентного периода указывает на необходимость совместного видео-ЭЭГ мониторинга животных после введения КК. Так, при оценке лишь поведенческих судорог латентный период оценивался в  $77 \pm 38$  дней [36], тогда как при записи (дополнительно к поведению) ЭЭГ он составлял лишь 14 дней [34, 35].

Изменения ЭЭГ во время латентного периода характеризуются появлением интериктальных спайков в гиппокампе и экстрагиппокампальных структурах [19, 37]. Количество интериктальных спайков значительно выше у животных, у которых впоследствии развивается хроническая эпилепсия, причем, появление кластеров



**Рис. 2.** Прогрессирующий непрерывный характер развития височной эпилепсии. *А* – Схематическая диаграмма вероятности (а также частоты) появления спонтанных судорог с течением времени. *Б* – Анализ частоты судорог как функции от времени после эпилептического статуса, вызванного каиновой кислотой. Адаптировано из [35].

интериктальных спайков может служить маркером патологической сетевой активности [32].

Описанная выше гибель клеток и реорганизация нейрональных сетей после введения КК могут вызывать нарушения ритмогенеза в височных структурах мозга. В зависимости от способа введения КК и места регистрации активности данные нарушения могут сильно различаться. Так, показано полное исчезновение тета-ритма в ипсилатеральном к месту введения КК гиппокампе мышей [33]. В наших экспериментах (интрацеребровентрикулярное введение КК) через месяц после ЭС мы обнаружили повышение мощности тета-ритма в гиппокампе [38], тогда как в другой работе, при интрагиппокампальном введении КК, было обнаружено ее снижение [39, 40]. В специальном исследовании было обнаружено, что скорость реакции нейронов полей гиппокампа на каинат отличается при разных способах его введения [41]. Таким образом, нарушения активности через месяц после интрагиппокампального введения могут не соответствовать нарушениям при интрацеребровентрикулярном введении токсина.

Помимо тета-ритма, при эпилептогенезе, вызванном введением КК, наблюдаются нарушения и в других частотных диапазонах. Так, во время хронического периода регистрируются гамма-осцилляции (30–80 Гц), причем они могут предшествовать возникновению спонтанных судорог [42]. *In vitro*, гамма-осцилляции регистрируются в поле СА3 гиппокампа мышей с хронической эпилепсией после односторонней инъекции КК в гиппокамп [40].

Интересно отметить, что через месяц после вызванного каинатом ЭС мы также обнаружили значительное увеличение мощности активности гиппокампа в широком частотном диапазоне (от 0 до 300 Гц), а также прогрессирующее долгосрочное (3 мес.) снижение мощности активности в медиальной септальной области [38], основном входе в гиппокамп со стороны ствола мозга. Повышению возбуждения в поле СА1 и гиппокампе в целом может способствовать реорганизация нейрональных сетей с появлением новых возбуждающих синапсов на гранулярных и пирамидных клетках – спрутинг в зубчатой фасции и поле СА3, а также гибель специфических групп интернейронов гиппокампа и окологиппокампальных структур. В ряде ис-

следований было обнаружено, что в течение четырех недель после каинового ЭС происходит снижение торможения в поле СА1 [43–47].

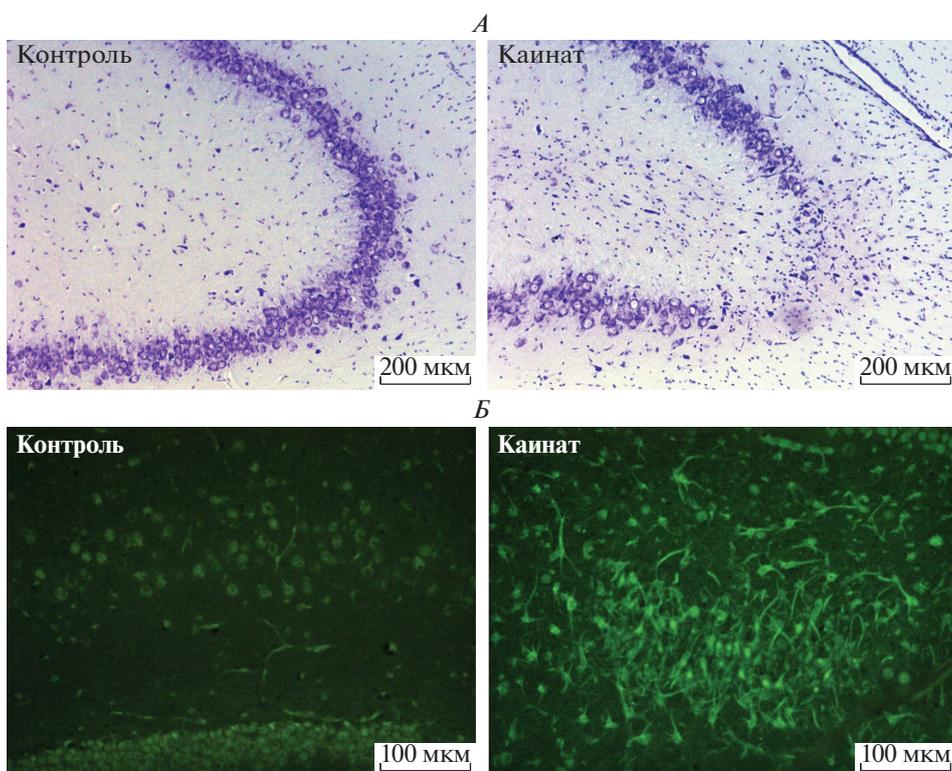
В то же время, прогрессивное снижение мощности активности в медиальной септальной области, начиная с тета-диапазона [38], может являться следствием снижения синхронизации ритмической работы септальных клеток. В наших исследованиях *in vitro* было обнаружено, что в каиновой модели эпилепсии частота разрядов нейронов медиальной септальной области увеличивается практически в два раза, также увеличивается количество спонтанно разряжающихся залповых нейронов и их частота [48, 49]. Мы предполагаем, что причиной подобных изменений является нарушение функционирования внутрисептального торможения [48, 50], а также гибель значительной части ГАМК-ергических клеток (до 90%) [51]. Вероятно, в основном гибнут непроекционные интернейроны, так как количество эндогенных пейсмейкерных клеток (парвальбумин-положительных проекционных интернейронов), благодаря которым медиальная септальная область функционирует в качестве “пейсмейкера” гиппокампального тета-ритма [52], при хронической эпилепсии, вызванной введением КК, в этой области не меняется [48, 49]. Нарушение ритмогенеза в медиальной септальной области при эпилепсии может, в свою очередь, влиять на процесс формирования синхронизации в гиппокампе, имеющей решающее значение в возникновении эпилептического очага.

#### *Нейропатологические изменения*

Действие КК не ограничивается несколькими часами после введения, а имеет также отсроченный компонент [2], что позволяет изучать постепенное нарушение функционирования мозга. Как уже упоминалось, гиппокамп очень чувствителен к токсическому действию КК, даже если он не является местом инъекции [1]. Так, при внутримозговом введении конвульсанта, наиболее чувствительным является поле СА3, масштаб повреждений которого зависит от дозы КК и времени после введения [38, 41, 53, 54] (рис. 3А). Подобная уязвимость поля СА3 к воздействию непосредственно нейротоксина, либо к гиперактивации сети [1] может быть обусловлена тем, что для данного поля показан самый высокий уровень экспрессии различных типов субъединиц каинатных рецепторов (GluK<sub>2</sub>, GluK<sub>4</sub>, GluK<sub>5</sub>) [55]. Дегенерация пирамид поля СА3 с ипсилатеральной к введению КК стороны начинается уже через 1–3 дня после инъекции [56], а со временем повреждения нервной ткани могут только нарастать [41]. Повреждение контралатерального к месту введения КК гиппокампа и экстрагиппокампальных структур, таких как таламус, контралатеральная амигдала, цингулярная кора и неокортекс, возникают после более длительного периода вслед за введением токсина (4 дня и более) [57]. Однако нейрональная гибель в областях мозга, отличных от места введения КК, как правило, ассоциируется не с действием самого конвульсанта, а с распространением в данные области эпилептиформной активности [2, 57].

Гибель пирамид поля СА3, в свою очередь, вероятно приводит к недостаточной активации интернейронов в поле СА1. Показано значительное снижение торможения в данной области через месяц после ЭС, вызванного КК [44, 45]. Вероятно, в данной модели височной эпилепсии деградация нейронов поля СА3 вызывает последующую деградацию нейронов поля СА1 [41]. Так, через длительный срок (больше 2 мес.) после воздействия КК наблюдается значительное снижение количества клеток в поле СА1 гиппокампа [23, 38, 58].

Снижение плотности нейронов после введения КК показано также в хилусе зубчатой фасции. Нейроны хилуса, или полиморфного слоя зубчатой фасции, наряду с нейронами поля СА3, чрезвычайно уязвимы к действию каината [54, 58, 59]. Снижение количества клеток в хилусе зубчатой фасции считается одним из марке-



**Рис. 3.** Дегенеративные изменения в гиппокампе через месяц после эпилептического статуса, вызванного внутримозговым введением каиновой кислоты. Репрезентативные микрофотографии, показывающие изменения в поле СА3 дорзального гиппокампа при окраске по Нисслию (А) и в хилусе зубчатой фасции при окраске флуоресцентным красителем Fluoro-Jade В для выявления поздних необратимых дегенеративных изменений в нейронах (Б). Адаптировано из [54].

ров височной эпилепсии и наблюдается даже через несколько месяцев после введения КК [38, 58–60] (рис. 3Б). Показано, что погибает до 50% клеток хилуса [58]. К числу погибших нейронов, вероятно, следует отнести как глутаматергические, так и ГАМК-ергические нейроны, поскольку популяцию клеток хилуса, окрашиваемых по Нисслию, наполовину составляют глутаматергические мшистые клетки, а оставшуюся часть представляют различные подтипы ГАМК-ергических интернейронов [61].

К действию КК также очень чувствительны некоторые подтипы интернейронов гиппокампа и парагиппокампальных структур. Значительная гибель парвальбумин- и соматостатин-содержащих интернейронов наблюдается в поле СА1, зубчатой фасции, энторинальной коре и субкулуле [62–65]. Данное нарушение приводит к снижению эффективности возвратного торможения пирамидных клеток [64, 66, 67] и, вероятно, способствует развитию хронической судорожной активности. В амигдале плотность ГАМК-ергических интернейронов также значительно снижается в базолатеральной части [68, 69], причем в основном гибнут соматостатин-содержащие интермонеироны [69].

Помимо нейродегенеративных изменений, ЭС, вызываемый КК, приводит также к формированию новых рекуррентных возбуждающих цепей, так называемому

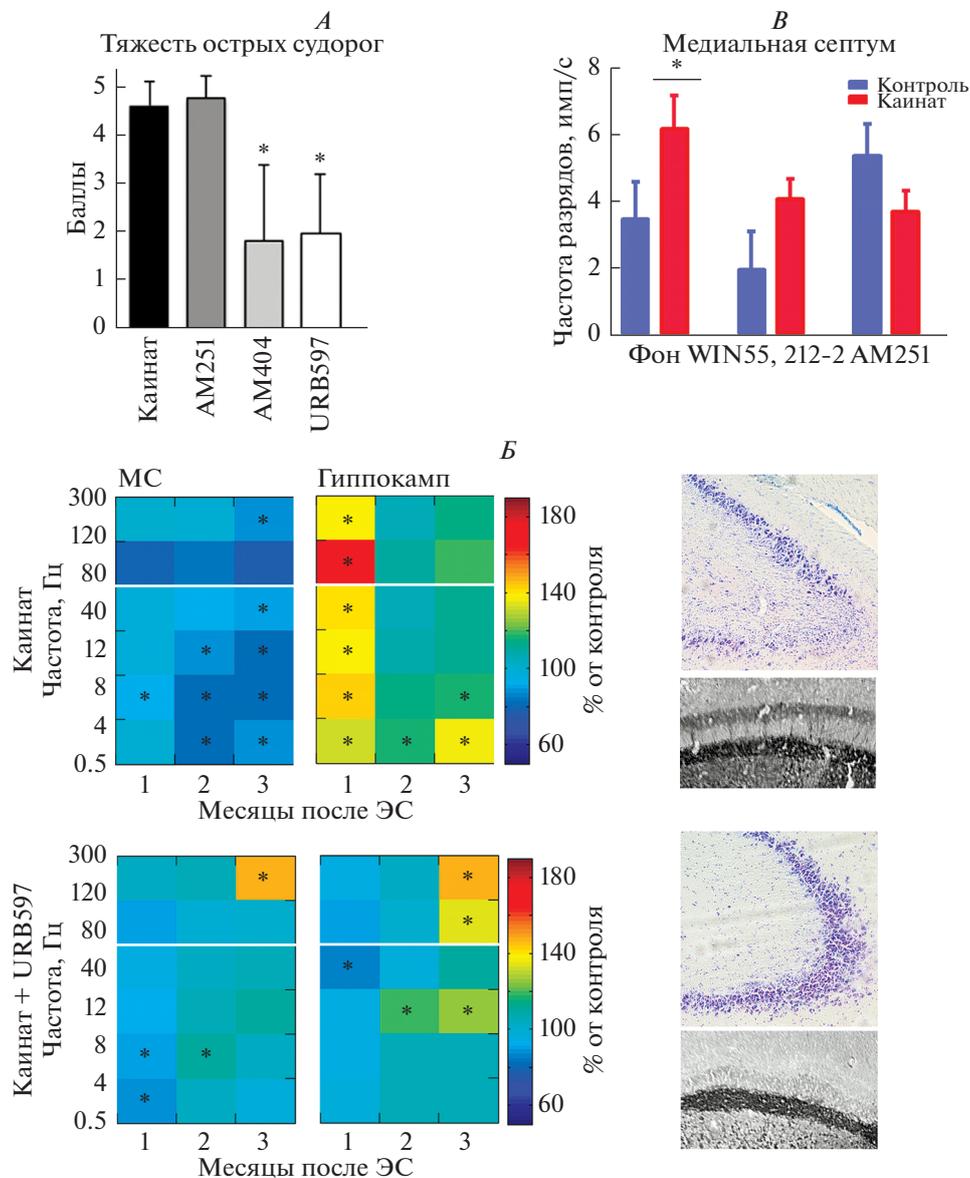
спрутингу мшистых волокон во внутреннем молекулярном слое зубчатой фасции и поле СА3 гиппокампа [38, 58–60].

При системной инъекции КК повреждения гиппокампа обычно намного обширнее, происходит гибель пирамидальных нейронов практически во всех его областях, а также и во вне височных областях мозга. Так, через 24 ч после ЭС, вызванного системным введением КК, показана нейродегенерация в III слое энторинальной коры, проксимальном субикулуме, оgrade, таламусе, хвостатом ядре и коре головного мозга [31]. Через более длительный срок после ЭС (более 48 ч) наблюдается двусторонний глиоз, отек и сморщивание нервных клеток в пириформной и энторинальной коре, обонятельной луковице, черной субстанции, таламусе и среднем мозге, а также дисперсия гранулярного слоя зубчатой фасции [57]. Интересно, что данные нейродегенеративные изменения наблюдались главным образом у животных, перенесших сильный ЭС [70], это подтверждает мнение, что повреждение в экстрагиппокампальных областях вызвано, как правило, не самим токсином, а зависит от распространения эпилептиформной активности.

*Исследование влияния эндоканнабиноидной системы на нарушения, вызванные каиновой кислотой*

Каиновая модель является адекватной экспериментальной моделью височной эпилепсии, она дает возможность изучения мозга в состоянии гипервозбуждения и гиперсинхронизации, вызванных подавлением тормозных процессов. Пока не существует средств, универсально подавляющих судорожные приступы и вызываемую ими гибель нейронов. Одним из перспективных подходов для снижения или предотвращения судорог, а также последующей клеточной гибели и развития эпилепсии, может быть активация эндоканнабиноидной системы как естественного гомеостатического модулятора [71–73].

В нашей лаборатории была проведена серия работ, направленная на изучение роли эндоканнабиноидной системы в модуляции судорожной активности в мозге на модели височной эпилепсии. Эндоканнабиноиды – сигнальные липидные молекулы, синтезирующиеся в мембранах нейронов из предшественников и осуществляющие свое действие на ЦНС посредством активации каннабиноидных СВ1 и СВ2 рецепторов. СВ1 и СВ2 относятся к суперсемейству мембранных рецепторов, действующих через G-белки (в основном  $G_{i/o}$ ). СВ1 рецепторы – самые распространенные G-протеин-связанные рецепторы в мозге млекопитающих. Основные эндоканнабиноиды, две сигнальные молекулы, 2-арахидоноилглицерол (2-АГ) и N-арахидоноилетаноламид (анадамид), синтезируются и высвобождаются “по мере надобности” из постсинаптических окончаний и действуют на пресинаптические СВ1 рецепторы, активация которых приводит к ограничению выделения медиаторов [73]. Таким образом, эндоканнабиноидная система осуществляет ретроградную синаптическую коммуникацию и нейромодуляцию в мозге [74, 75]. Было показано, что как натуральные, так и синтетические каннабиноиды обладают антиконвульсантными и нейропротекторными свойствами при острой судорожной активности [76–82]. В то же время влияние эндоканнабиноидной системы на развитие хронических нарушений в моделях височной эпилепсии изучена довольно слабо [83–85]. Стоит заметить, что при прямом воздействии на каннабиноидные рецепторы посредством экзогенных или эндогенных агонистов СВ1 рецепторов, помимо их психотропных свойств, не выполняется принцип действия ЭКС “по мере надобности”. Поэтому мы использовали более физиологический подход – активацию ЭКС за счет ингибирования обратного захвата или энзиматического гидролиза эндоканнабиноидов, чье влияние на острую судорожную активность и последующий эпилептогенез в настоящее время практически не изучено.



Впервые на бодрствующих животных при использовании регистрации электрической активности в септо-гиппокампальной системе, амигдале и энторинальной коре нам удалось продемонстрировать, что ингибитор обратного захвата ЭК AM404 и селективный ингибитор гидролазы амидов жирных кислот URB597 ослабляют ЭС, вызванный КК, снижая его поведенческие проявления и длительность электрографических судорог [25]. Кроме того, использование данных модуляторов активности эндоканнабиноидной системы приводило к ослаблению патологических проявлений в хронической модели каиновой височной эпилепсии: снижению или полному устранению нарушений электрической активности, гибели клеток и

**Рис. 4.** Протекторное влияние активации эндоканнабиноидной системы в каиновой модели височной эпилепсии. (А) – Снижение тяжести поведенческих судорог во время эпилептического статуса при введении ингибиторов обратного захвата (AM404) или фермента деградации (URB597) эндоканнабиноидов совместно с каином в отличие от совместного введения с антагонистом CB1 рецепторов AM251. Адаптировано из [25]. (Б) – Влияние активации эндоканнабиноидной системы во время вызванного каином эпилептического статуса на эпилептогенез. Слева – изменение мощности электрической активности в медиальной септальной области (МС) и гиппокампе в течение трех месяцев после эпилептического статуса. Цветом показан процент изменения относительно фоновой активности. При применении URB597 не наблюдалось острого повышения мощности активности в гиппокампе через месяц после эпилептического статуса, а также прогрессирующего снижения мощности активности в МС. Справа – гистологические изменения через три месяца после эпилептического статуса. При совместном введении каина и URB597 нейродегенерация поля CA3 (сверху, окраска по Нисслю) и спрутинг мшистых волокон в зубчатой фасции (снизу, окраска по Тимму) гиппокампа не наблюдаются. Адаптировано из [38]. (В) – Изменения в активности нейронов МС в переживающих срезах, взятых из мозга животных через месяц после введения каина (“каинат”) по сравнению со здоровыми животными (“контроль”) под влиянием аппликации агониста (WIN55,212-2) и антагониста CB1 (AM251) рецепторов. При аппликации агониста CB1 рецепторов WIN55,212-2 в контрольной группе частота разрядов не изменялась по сравнению с исходной, в то же время в группе с введением каината наблюдалось снижение уровня активности до контрольного значения. Адаптировано из [54].

реорганизации нейронных сетей гиппокампа [38]. Введение блокатора фермента деградации эндоканнабиноидов URB597 *уже после* ЭС в случае умеренного его проявления препятствовало также ультраструктурным нарушениям в клетках гиппокампа [86]. Защитное влияние активации эндоканнабиноидной системы на нейронную активность мы наблюдали и в экспериментах *in vitro* на срезах мозга, взятых через месяц после вызванного каином ЭС, при регистрации спонтанной активности нейронов медиальной септальной области и вызванных ВПСР в поле CA1 гиппокампа во время аппликации на срезы агониста CB1 рецепторов WIN55,212-2 [54].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что ЭКС участвует в смещении отношения возбуждение/торможение. Активация данной гомеостатической системы во время эпилептического статуса способствует выживанию клеток и предотвращает реорганизацию нейронных сетей, что, в свою очередь, может препятствовать эпилептогенезу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После трех десятилетий активного исследования эпилепсии, каиновая модель височной эпилепсии по-прежнему остается одной из наиболее широко используемых. Она способствует изучению иктогенеза и эпилептогенеза на различных уровнях – от одиночного нейрона до целого организма. Полученные с помощью данной модели результаты подтверждают гипотезу о том, что эпилепсия является результатом сложного взаимодействия между aberrантной сетевой активностью и морфологическими изменениями. При изучении роли эндоканнабиноидной системы в модуляции судорожной активности и нейродегенерации обнаружено, что ее активация во время эпилептического статуса либо в первые дни после него способствует выживанию клеток и предотвращает образование aberrантных связей. Эти данные могут быть использованы для разработки нового подхода в терапии височной эпилепсии.

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ №18-015-00157\_а.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ben-Ari Y., Cossart R.* Kainate, a double agent that generates seizures: Two decades of progress. *Trends Neurosci.* 23: 580–587.2000.
2. *Ben-Ari Y.* Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: Mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 14(2): 375–403. 1985.
3. *Ben-Ari Y., Lagowska J., Tremblay E., Le Gal La Salle G.* A new model of focal status epilepticus: intra-amygdaloid application of kainic acid elicits repetitive secondarily generalized convulsive seizures. *Brain Res.* 163(1): 176–179. 1979.
4. *Smith D.H., Okiyama K., Thomas M.J., Claussen B., McIntosh T.K.* Evaluation of memory dysfunction following experimental brain injury using the Morris water maze. *J. Neurotrauma.* 8(4): 259–269. 1991.
5. *Majak K., Pitkänen A.* Do seizures cause irreversible cognitive damage? Evidence from animal studies. *Epilepsy Behav.* 5(SUPPL. 1) 2004.
6. *Shinozaki H., Konishi S.* Actions of several anthelmintics and insecticides on rat cortical neurones. *Brain Res.* 24(2): 368–371. 1970.
7. *Patel S., Meldrum B.S., Collins J.F.* Distribution of [3H]kainic acid and binding sites in the rat brain: in vivo and in vitro receptor autoradiography. *Neurosci. Lett.* 70(3): 301–307. 1986.
8. *Rogawski M.A., Gryder D., Castaneda D., Yonekawa W., Banks M.K., Lia H.* GluR5 kainate receptors, seizures, and the amygdala. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 985: 150–162. 2003.
9. *Jin X.T., Smith Y.* Localization and functions of kainate receptors in the basal ganglia. *Advanc. Exp. Med. Biol.* 717: 27–37. 2011.
10. *Wisden W., Seeburg P.H.* A complex mosaic of high-affinity kainate receptors in rat brain. *J. Neurosci.* 13(8): 3582–3598. 1993.
11. *Bloss E.B., Hunter R.G.* Hippocampal kainate receptors. *Vitamins and Hormones.* 82: 167–184. 2010.
12. *Bahn S., Volk B., Wisden W.* Kainate receptor gene expression in the developing rat brain. *J. Neurosci.* 14(9): 5525–5547. 1994.
13. *Fisahn A., Contractor A., Traub R.D., Buhl E.H., Heinemann S.F., McBain C.J.* Distinct roles for the kainate receptor subunits GluR5 and GluR6 in kainate-induced hippocampal gamma oscillations. *J. Neurosci.* 24(43): 9658–68. 2004.
14. *Mulle C., Sailer A., Pérez-Otaño I., Dickinson-Anson H., Castillo P.E., Bureau I.* Altered synaptic physiology and reduced susceptibility to kainate-induced seizures in GluR6-deficient mice. *Nature.* 392(6676): 601–605. 1998.
15. *Vincent P., Mulle C.* Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience.* 158: 309–323. 2009.
16. *Li J.-M., Zeng Y.-J., Peng F., Li L., Yang T.-H., Hong Z.* Aberrant glutamate receptor 5 expression in temporal lobe epilepsy lesions. *Brain Res.* 1311: 166–74. 2010.
17. *Bernard C., Hirsch J.C., Ben-Ari Y.* Excitation and inhibition in temporal lobe epilepsy: a close encounter. *Adv. Neurol.* 79: 821–828. 1999.
18. *Curia G., Longo D., Biagini G., Jones R.S.G., Avoli M.* The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci. Methods.* 172(2): 143–157. 2008.
19. *Bragin A., Engel J., Wilson C.L., Vezzini E., Mathern G.W.* Electrophysiologic analysis of a chronic seizure model after unilateral hippocampal KA injection. *Epilepsia.* 40(9): 1210–1221. 1999.
20. *Bragin A., Wilson C.L., Engel J.* Chronic Epileptogenesis Requires Development of a Network of Pathologically Interconnected Neuron Clusters: A Hypothesis. *Epilepsia.* 41(s6): S144–S152. 2000.
21. *Bragin A., Wilson C.L., Almajano J., Mody I., Engel J.* High-frequency oscillations after status epilepticus: Epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia.* 45(9): 1017–1023. 2004.
22. *Bragin A., Azizyan A., Almajano J., Engel J.* The Cause of the Imbalance in the Neuronal Network Leading to Seizure Activity Can Be Predicted by the Electrographic Pattern of the Seizure Onset. *J. Neurosci.* 29(11): 3660–3671. 2009.
23. *Carriero G., Arcieri S., Cattalini A., Corsi L., Gnatkovsky V., De Curtis M.* A guinea pig model of mesial temporal lobe epilepsy following nonconvulsive status epilepticus induced by unilateral intrahippocampal injection of kainic acid. *Epilepsia.* 53(11): 1917–1927. 2012.
24. *Raedt R., Van Dycke A., Van Melkebeke D., De Smedt T., Claeys P., Wyckhuys T., et al.* Seizures in the intrahippocampal kainic acid epilepsy model: Characterization using long-term video-EEG monitoring in the rat. *Acta Neurol. Scand.* 119(5): 293–303. 2009.
25. *Shubina L., Aliev R., Kitchigina V.* Attenuation of kainic acid-induced status epilepticus by inhibition of endocannabinoid transport and degradation in guinea pigs. *Epilepsy Res.* 111: 33–44. 2015.

26. Racine R.J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 32(3): 281–294. 1972.
27. French E.D., Aldinio C., Schwarcz R. Intrahippocampal kainic acid, seizures and local neuronal degeneration: Relationships assessed in unanesthetized rats. *Neuroscience.* 7(10): 2525–2536. 1982.
28. Medvedev A., MacKenzie L., Hiscock J.J., Willoughby J.O. Kainic acid induces distinct types of epileptiform discharge with differential involvement of hippocampus and neocortex. *Brain Res. Bull.* 52(2): 89–98. 2000.
29. Lévesque M., Langlois J.M.P., Lema P., Courtemanche R., Bilodeau G.A., Carmant L. Synchronized gamma oscillations (30–50 Hz) in the amygdalo-hippocampal network in relation with seizure propagation and severity. *Neurobiol. Dis.* 35(2): 209–218. 2009.
30. Ben-Ari Y., Tremblay E., Riche D., Ghilini G., Naquet R. Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: Metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience.* 6(7): 1361–1391. 1981.
31. Drexel M., Preidt A.P., Sperk G. Sequel of spontaneous seizures after kainic acid-induced status epilepticus and associated neuropathological changes in the subiculum and entorhinal cortex. *Neuropharmacology.* 63(5): 806–817. 2012.
32. White A., Williams P.A., Hellier J.L., Clark S., Dudek F.E., Staley K.J. EEG spike activity precedes epilepsy after kainate-induced status epilepticus. *Epilepsia.* 51(3): 371–383. 2010.
33. Riban V., Bouillere V., Pham-Lê B.T., Fritschy J.-M., Marescaux C., Depaulis A. Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 112: 101–111. 2002.
34. Lado F.A. Chronic bilateral stimulation of the anterior thalamus of kainate-treated rats increases seizure frequency. *Epilepsia.* 47(1): 27–32. 2006.
35. Williams P.A., White A.M., Clark S., Ferraro D.J., Swiercz W., Staley K.J. Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus. *J. Neurosci.* 29(7): 2103–2112. 2009.
36. Hellier J.L., Patrylo P.R., Buckmaster P.S., Dudek F.E. Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainate: Assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 31(1): 73–84. 1998.
37. Leite J.P., Babb T.L., Pretorius J.K., Kuhlman P.A., Yeoman K.M., Mathern G.W. Neuron loss, mossy fiber sprouting, and interictal spikes after intrahippocampal kainate in developing rats. *Epilepsy Res.* 26: 219–231. 1996.
38. Shubina L., Aliev R., Kitchigina V. Endocannabinoid-dependent protection against kainic acid-induced long-term alteration of brain oscillations in guinea pigs. *Brain Res.* 1661: 1–14. 2017.
39. Arabadzisz D., Antal K., Parpan F., Emri Z., Fritschy J.M. Epileptogenesis and chronic seizures in a mouse model of temporal lobe epilepsy are associated with distinct EEG patterns and selective neurochemical alterations in the contralateral hippocampus. *Exp. Neurol.* 194(1): 76–90. 2005.
40. Dugladze T., Vida I., Tort A.B., Gross A., Otahal J., Heinemann U. Impaired hippocampal rhythmicogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104(44): 17530–17535. 2007.
41. Gordon R.Y., Shubina L.V., Kapralova M.V., Pershina E.V., Khutsyan S.S., Arkhipov V.I. Peculiarities of neurodegeneration of hippocampus fields after the action of kainic acid in rats. *Cell Tissue Biol.* 9(2): 141–148. 2015.
42. Braşin A., Azizyan A., Almajano J., Wilson C.L., Engel J. Analysis of chronic seizure onsets after intrahippocampal kainic acid injection in freely moving rats. *Epilepsia.* 46(10): 1592–1598. 2005.
43. Ashwood T.J., Wheal H.V. Loss of inhibition in the CA1 region of the kainic acid lesioned hippocampus is not associated with changes in postsynaptic responses to GABA. *Brain Res.* 367(1–2): 390–394. 1986.
44. Ashwood T.J., Lancaster B., Wheal H.V. Intracellular electrophysiology of CA1 pyramidal neurones in slices of the kainic acid lesioned hippocampus of the rat. *Exp. Brain Res.* 62(1): 189–198. 1986.
45. Cornish S.M., Wheal H.V. Long-term loss of paired pulse inhibition in the kainic acid-lesioned hippocampus of the rat. *Neuroscience.* 28(3): 563–571. 1989.
46. Meier C.L., Obenaus A., Dudek F.E. Persistent hyperexcitability in isolated hippocampal CA1 of kainate-lesioned rats. *J. Neurophysiol.* 68(6): 2120–2127. 1992.
47. Franck J.E., Schwartzkroin P.A. Do kainate-lesioned hippocampi become epileptogenic? *Brain Res.* 329(1–2): 309–313. 1985.
48. Malkov A.E., Popova I.Y. Functional changes in the septal GABAergic system of animals with a model of temporal lobe epilepsy. *Gen. Physiol. Biophys.* 30(3): 310–320. 2011.
49. Mal'kov A.E., Karavaev E.N., Popova I.Y., Kichigina V.F. Changes in oscillatory activity of neurons in the medial septal area in animals with a model of chronic temporal epilepsy. *Neurosci. Behav. Physiol.* 38(9): 995–999. 2008.
50. Malkov A.E., Popova I.Y. GABAergic Modulation of Oscillatory Activity in the Medial Septal Area in Epilepsy. *Neurosci. Behav. Physiol.* 42(9): 1055–1059. 2012.
51. Colom L.V., García-Hernández A., Castañeda M.T., Perez-Cordova M.G., Garrido-Sanabria E.R. Septo-Hippocampal Networks in Chronically Epileptic Rats: Potential Antiepileptic Effects of Theta Rhythm Generation. *J. Neurophysiol.* 95(6): 3645–3653. 2006.

52. *Vinogradova O.S.* Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Progr. Neurobiol.* 45: 523–583. 1995.
53. *Lancaster B., Wheal H.V.* Chronic failure of inhibition of the CA1 area of the hippocampus following kainic acid lesions of the CA3/4 area. *Brain Res.* 295(2): 317–324. 1984.
54. *Malkov A.E., Shubina L.V., Kitchigina V.F.* Effects of Endocannabinoid-Related Compounds on the Activity of Septal and Hippocampal Neurons in a Model of Kainic Neurotoxicity: Study *Ex Vivo*. *Opera Med. Physiol.* 4(1): 23–34. 2018.
55. *Carta M., Fièvre S., Gorlewicz A., Mulle C.* Kainate receptors in the hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* 39(11): 1835–1844. 2014.
56. *Nadler J.V., Perry B.W., Cotmon C.W.* Intraventricular kainic acid preferentially destroys hippocampal pyramidal cells. *Nature.* 271(5646): 676–677. 1978.
57. *Ben-Ari Y., Tremblay E., Ottersen O.P., Meldrum B.S.* The role of epileptic activity in hippocampal and “remote” cerebral lesions induced by kainic acid. *Brain Res.* 191(1): 79–97. 1980.
58. *Buckmaster P.S., Dudek F.E.* Neuron loss, granule cell axon reorganization, and functional changes in the dentate gyrus of epileptic kainate-treated rats. *J. Comp. Neurol.* 385(3): 385–404. 1997.
59. *Cronin J., Obenaus A., Houser C.R., Edward Dudek F.* Electrophysiology of dentate granule cells after kainate-induced synaptic reorganization of the mossy fibers. *Brain Res.* 573(2): 305–310. 1992.
60. *Wenzel H.J., Woolley C.S., Robbins C.A., Schwartzkroin P.A.* Kainic acid-induced mossy fiber sprouting and synapse formation in the dentate gyrus of rats. *Hippocampus.* 10(3): 244–260. 2000.
61. *Amaral D.G.* A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 182(4 Pt 2): 851–914. 1978.
62. *Best N., Mitchell J., Baimbridge K.G., Wheal H.V.* Changes in parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat hippocampus following a kainic acid lesion. *Neurosci. Lett.* 155(1): 1–6. 1993.
63. *Best N., Mitchell J., Wheal H.V.* Ultrastructure of parvalbumin-immunoreactive neurons in the CA1 area of the rat hippocampus following a kainic acid injection. *Acta Neuropathol.* 87(2): 187–195. 1994.
64. *Morin F., Beaulieu C., Lacaille J.C.* Selective loss of GABA neurons in area CA1 of the rat hippocampus after intraventricular kainate. *Epilepsy Res.* 32(3): 363–369. 1998.
65. *Drexel M., Preidt A.P., Kirchmair E., Sperk G.* Parvalbumin interneurons and calretinin fibers arising from the thalamic nucleus reuniens degenerate in the subiculum after kainic acid-induced seizures. *Neuroscience.* 189: 316–329. 2011.
66. *Lacaille J.C., Mueller A.L., Kunkel D.D., Schwartzkroin P.A.* Local circuit interactions between oriens/alveus interneurons and CA1 pyramidal cells in hippocampal slices: electrophysiology and morphology. *J. Neurosci.* 7(7): 1979–1993. 1987.
67. *Maccaferri G., McBain C.J.* Passive propagation of LTD to stratum oriens-alveus inhibitory neurons modulates the temporoammonic input to the hippocampal CA1 region. *Neuron.* 15(1): 137–145. 1995.
68. *Fritsch B., Qashu F., Figueiredo T.H., Aroniadou-Anderjaska V., Rogawski M.A., Braga M.F.M.* Pathological alterations in GABAergic interneurons and reduced tonic inhibition in the basolateral amygdala during epileptogenesis. *Neuroscience.* 163(1): 415–429. 2009.
69. *Tuunanen J., Halonen T., Pitkänen A.* Status epilepticus causes selective regional damage and loss of GABAergic neurons in the rat amygdaloid complex. *Eur. J. Neurosci.* 8(12): 2711–2725. 1996.
70. *Sperk G., Lassmann H., Baran H., Seitelberger F., Hornykiewicz O.* Kainic acid-induced seizures: Dose-relationship of behavioural, neurochemical and histopathological changes. *Brain Res.* 338(2): 289–295. 1985.
71. *Katona I., Freund T.F.* Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med.* 14: 923–930. 2008.
72. *Soltész I., Alger B.E., Kano M., Lee S.H., Lovinger D.M., Ohno-Shosaku T. et al.* Weeding out bad waves: Towards selective cannabinoid circuit control in epilepsy. *Nat. Rev. Neurosci.* (16): 264–277. 2015.
73. *Kano M., Ohno-Shosaku T., Hashimoto-dani Y., Uchigashima M., Watanabe M.* Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission. *Physiol. Rev.* 89: 309–380. 2009.
74. *Alger B.E.* Retrograde signaling in the regulation of synaptic transmission: Focus on endocannabinoids. *Progr. Neurobiol.* 68: 247–286. 2002.
75. *Wilson R.I., Nicoll R.A.* Endocannabinoid Signaling in the Brain. *Science.* 296(5568): 678–682. 2002.
76. *Wallace M.J., Wiley J.L., Martin B.R., DeLorenzo R.J.* Assessment of the role of CB1 receptors in cannabinoid anticonvulsant effects. *Eur. J. Pharmacol.* 428(1): 51–57. 2001.
77. *Wallace M.J., Blair R.E., Falenski K.W., Martin B.R., DeLorenzo R.J.* The Endogenous Cannabinoid System Regulates Seizure Frequency and Duration in a Model of Temporal Lobe Epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307(1): 129–137. 2003.
78. *Bahremand A., Shafaroodi H., Ghasemi M., Nasrabad S.E., Gholizadeh S., Dehpour A.R.* The cannabinoid anticonvulsant effect on pentylenetetrazole-induced seizure is potentiated by ultra-low dose naltrexone in mice. *Epilepsy Res.* 81: 44–51. 2008.
79. *Mason R., Cheer J.F.* Cannabinoid receptor activation reverses kainate-induced synchronized population burst firing in rat hippocampus. *Front. Integr. Neurosci.* 3: 1–6. 2009.

80. Kozan R., Ayyildiz M., Agar E. The effects of intracerebroventricular AM-251, a CB1-receptor antagonist, and ACEA, a CB1-receptor agonist, on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Epilepsia*. 50(7): 1760–1767. 2009.
81. Citraro R., Russo E., Ngomba R.T., Nicoletti F., Scicchitano F., Whalley B.J. CB1 agonists, locally applied to the cortico-thalamic circuit of rats with genetic absence epilepsy, reduce epileptic manifestations. *Epilepsy Res.* 106: 74–82. 2013.
82. Rizzo V., Ferraro G., Carletti F., Lonobile G., Cannizzaro C., Sardo P. Evidences of cannabinoids-induced modulation of paroxysmal events in an experimental model of partial epilepsy in the rat. *Neurosci. Lett.* 462(2): 135–139. 2009.
83. Suleymanova E.M., Shangaraeva V.A., van Rijn C.M., Vinogradova L. V. The cannabinoid receptor agonist WIN55.212 reduces consequences of status epilepticus in rats. *Neuroscience*. 334: 191–200. 2016.
84. Ma L., Wang L., Yang F., Meng X.-D., Wu C., Ma H. Disease-Modifying Effects of RHC80267 and JZL184 in a Pilocarpine Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy. *CNS Neurosci. Ther.* 20(10): 905–915. 2014.
85. Di Maio R., Cannon J.R., Greenamyre J.T. Post-status epilepticus treatment with the cannabinoid agonist WIN 55,212-2 prevents chronic epileptic hippocampal damage in rats. *Neurobiol. Dis.* 73: 356–365. 2015.
86. Mikheeva I.B., Shubina L., Matveeva N., Pavlik L.L., Kitchigina V.F. Fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 may protect against kainic acid-induced damage to hippocampal neurons: Dependence on the degree of injury. *Epilepsy Res.* 137: 84 - 94. 2017.

### The Kainic Acid Model of Temporal Lobe Epilepsy and its Application for Studying the Role of the Endocannabinoid System in Neuroprotection

L. V. Shubina<sup>a, \*</sup>, A. E. Malkov<sup>a</sup>, V. F. Kitchigina<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation*

\*e-mail: shubina.lu@gmail.com

**Abstract**—Kainic acid-induced status epilepticus is one of the widely used models of temporal lobe epilepsy in animals. The neuropathological and electroencephalographic changes caused by the administration of kainic acid reproduce quite accurately the pathology observed in patients with temporal lobe epilepsy. In this review, we describe the mechanisms of action of kainic acid, acute and chronic pathological changes after its injection to experimental animals. Particular emphasis is placed on our own data obtained using this model, including the role of activation of the endogenous cannabinoid system in the kainic acid-induced disturbances.

**Keywords:** Kainic acid, kainate receptor, seizure activity, status epilepticus, epileptogenesis, electrical activity of the brain, neurodegeneration, endocannabinoid system

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Шубина Л.В., Мальков А.Е., Кичигина В.Ф. Каиновая модель височной эпилепсии и ее применение для изучения роли эндоканнабиноидной системы в нейропротекции. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 105(6): 680–693.

DOI: 10.1134/S0869813919060062

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Shubina L.V., Malkov A.E., Kitchigina V.F. The Kainic Acid Model of Temporal Lobe Epilepsy and its Application for Studying the Role of the Endocannabinoid System in Neuroprotection. *Russian Journal of Physiology*. 105(6): 680–693.

DOI: 10.1134/S0869813919060062