
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРЫС ЛИНИИ
КРУШИНСКОГО–МОЛОДКИНОЙ КАК ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ

© 2019 г. С. И. Ватаев*

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: son-vat@yandex.ru*

Поступила в редакцию 20.07.2018 г.

После доработки 20.03.2019 г.

Принята к публикации 29.03.2019 г.

В работе обобщены современные сведения по изучению эпилептиформных пароксизмальных проявлений у крыс различных генетических линий с наследственной предрасположенностью к аудиогенным судорогам. Рассматриваются механизмы развития аудиогенных генерализованных клонико-тонических реакций, а также физиологические и биохимические особенности формирования у крыс линии Крушинского–Молодкиной состояния повышенной судорожной готовности. Приводятся результаты исследований автора по изучению как собственно аудиогенных судорог, так и их влияний на организацию сна у крыс Крушинского–Молодкиной. Представлены ЭЭГ корреляты генерализованных клонико-тонических конвульсивных припадков.

Ключевые слова: наследственная предрасположенность, аудиогенные судороги, генерализованные клонико-тонические конвульсии, ЭЭГ, крысы Крушинского–Молодкиной

DOI: 10.1134/S0869813919060104

Специфической особенностью реагирования нервной системы грызунов при действии сильного звукового раздражителя является возникновение генерализованных эпилептиформных судорожных припадков [1–6]. Аудиогенные судороги описаны у мышей, крыс, песчанок, морских свинок, кроликов. Основные черты этих эпилептиформных проявлений у разных видов грызунов схожи. При действии сильного звукового раздражителя у животных после непродолжительного латентного периода сначала возникает двигательное возбуждение в виде интенсивного бега по кругу (пробежка, дикий бег – wild running), за которым следуют клонические или клонико-тонические судороги (фотографии, иллюстрирующие феноменологию аудиогенных эпилептиформных реакций у грызунов представлены обзорах [7–9]). Легкость провокации аудиогенных судорожных реакций, четкость и воспроизводимость этого феномена, его наследственный генез, возможность проведения межлинейных сравнений на физиологическом, биохимическом и молекулярном уровнях обусловили популярность использования данной модели судорожных припадков для исследований патофизиологических механизмов эпилептогенеза и изучения наследственных форм пароксизмального синдрома [2, 5–7, 10–15]. Аудиогенные судороги являются также удобной и адекватной экспериментальной моделью

для изучения роли разных медиаторных и гормональных систем в патогенезе судорог и тестирования активности новых антиэпилептических препаратов [9, 16–19].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СУДОРОЖНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЗВУК У КРЫС

Характеристики аудиогенных судорожных реакций наиболее подробно изучены у мышей и крыс. Вместе с тем, у мышей обнаруживается большой полиморфизм в проявлении пароксизмального синдрома. У крыс картина аудиогенных эпилептиформных припадков более четкая и воспроизводимая, поэтому исследования механизмов формирования судорожных реакций на звук выполнены, в основном, на крысах. Как было установлено, у крыс самых разных линий местом инициации эпилептиформных аудиогенных приступов являются нижние бугры четверохолмия (*inferior colliculus*) [14, 15, 21–24]. Далее возбуждение охватывает другие стволовые структуры – глубокие слои верхнего четверохолмия, центральное околосредовое серое вещество, черную субстанцию, ретикулярную формацию моста, а потом и спинной мозг, следствием чего является возникновение клонико-тонических судорог. [13, 16, 23, 25–27]. Передний мозг не участвует в экспрессии однократных аудиогенных судорог, но рекрутируется в эпилептическую сеть при их повторном возникновении [6, 10, 13, 23, 26, 28]. На основании обобщения большого комплекса экспериментальных данных была сформулирована гипотеза [23] о причинах формирования у крыс с предрасположенностью к аудиогенным эпилептиформным припадкам повышенной судорожной готовности и о механизмах возникновения и реализации у животных генерализованных судорожных реакций в ответ на сильный звук. Как показано многими авторами, у крыс, предрасположенных к спонтанным или вызванным пароксизмальным проявлениям, имеет место генетически обусловленный дефицит ГАМКергического торможения, особенно выраженный в нижних буграх четверохолмия [9, 18, 21, 25, 29, 30]. У нормальных, устойчивых к конвульсионному действию звука животных в этой структуре осуществляется не только анализ слуховой информации, но и обеспечивается, при посредстве ГАМКергического торможения, ослабление интенсивности реакций нейронов на сильные звуковые сигналы, вследствие чего даже при действии сильных аудиогенных стимулов уровень активации вышележащих отделов слуховой системы остается достаточно умеренным. У предрасположенных к аудиогенным припадкам крыс, из-за врожденного дефицита ГАМКергического торможения в нижних буграх, такого рода ослабление интенсивности ответных нейрональных реакций на сильные звуковые сигналы практически отсутствует и при поступлении сильного аудиогенного стимула происходит генерализованная активация большого числа нейронов данного образования с последующим вовлечением вышележащих структур мозга в формирование генерализованной судорожной реакции.

ХАРАКТЕР АУДИОГЕННЫХ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ У КРЫС РАЗНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛИНИЙ

Следует заметить, что практически все крысы, как беспородные, так и линейные, выведенные путем селекции для разных экспериментальных исследований и не связанные непосредственно с проявлениями какого-либо рода пароксизмальной симптоматики, обладают, тем не менее, повышенной чувствительностью к действию звука. Вместе с тем, вызванные аудиогенные генерализованные судорожные реакции наблюдаются лишь у небольшого процента этих животных [2, 5, 6, 31]. В настоящее время в ряде стран путем селекционного отбора были выведены и используются в экспериментах несколько линий крыс с преимущественно парциальными эпилептиформными проявлениями типа абсансов, а иногда и спонтанными

клонико-тоническими судорожными припадками. Это линии GAERS (Genet. absence epilepsy rat strain – выведена во Франции на основе страсбургской популяции крыс Вистар [32]), IGER (Ihara genetically epileptic rat – создана в Японии на основе спаривания и отбора из линии крыс с врожденной катарактой [33]), NER (Noda epileptic rat – выведена в Японии на основе отбора крыс в популяции Вистар [8]), P77PMC (Китай [34]), SER – получена в Японии в результате скрещивания крыс линии Sprague–Dawley (несущих мутацию *zitter*) с крысами линии Вистар (несущими мутацию *tremor*) [35], WAG/Rij – выведена в Голландии путем инбредного скрещивания крыс Вистар [36], WER (Wakayama epileptic rat – получена в Японии на основе отбора крыс в популяции Вистар [37]). При предъявлении сильного звука у крыс этих линий наблюдаются пароксизмальные припадки разной степени интенсивность вплоть до генерализованных судорог. Для получения стабильных аудиогенных генерализованных клонико-тонических судорожных реакций при отступлении парциальных эпилептиформных проявлений были выведены путем целенаправленной специализированной селекции несколько линий крыс: крысы линии Крушинского–Молодкиной (Россия), GEPR (Genetically epilepsy prone rats – США) и WAR (Wistar audiogenic rats – Бразилия).

ОСОБЕННОСТИ ЛИНИЙ КРЫС СО СТАБИЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ СУДОРОЖНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЗВУК

Впервые специализированная селекция по выведению линии крыс с генерализованными судорожными реакциями на действие звука была начата в 1947 г. Л.В. Крушинским, Л.Н. Молодкиной и Д.А. Флессом на биолого-почвенном факультете МГУ на основе аутбредного скрещивания и отбора крыс исходной популяции Вистар, в которой 10–15% особей реагировали на звуковой раздражитель конвульсивными припадками разной интенсивности [10]. К середине 50-х годов у 80% крыс этой линии, а в начале 60-х годов уже у 99%, в ответ на звук интенсивностью 100 дБ обнаруживались генерализованные клонико-тонические судорожные припадки [2, 7]. Вначале селекцию и поддержание вновь создаваемой линии Крушинского–Молодкиной (КМ), осуществляли на основе внутривидового (аутбредного) скрещивания, а после 1988 г. и по настоящее время с использованием близкородственного тесного инбридинга [6, 15].

Крысы КМ отличаются от нечувствительных к конвульсионному действию звука крыс Вистар по ряду биохимических, поведенческих и нейрофизиологических особенностей [2, 6, 7, 15]. Отметим важнейшие из этих различий. В первую очередь, у крыс КМ по сравнению с крысами Вистар имеет место гиперфункция щитовидной железы [7]. Выявлены также существенные различия в состоянии нейромедиаторных систем мозга у животных этих линий. В стриатуме крыс КМ обнаружено достоверно больше дофамина и его метаболита ДОФУК, чем у крыс Вистар, тогда как содержание норадrenalина и серотонина в этой структуре ниже [26, 38–41]. В продолговатом мозге крыс КМ уровни аспартата и глутамата на 35–45% выше, а ГАМК и глицина достоверно ниже, чем у крыс Вистар. Вместе с тем, в стриатуме и височной коре содержание ГАМК у крыс КМ достоверно выше.

По типологическим свойствам высшей нервной деятельности крысы КМ отличаются от крыс Вистар более высокой подвижностью нервных процессов и повышенной возбудимостью со склонностью к проявлению аффективных реакций [6, 7, 10, 42]. Сравнение поведения крыс КМ и Вистар в тесте “открытое поле” показало, что уровень эмоциональной реактивности крыс КМ (оцениваемый по числу актов дефекации) достоверно выше, чем у крыс Вистар, а уровень напряжения (страха) в новой обстановке (оцениваемый по наличию и количеству эпизодов груминга) существенно ниже. Выработка и переделка двигательных оборонительных условных

рефлексов у крыс КМ происходит значительно быстрее и с меньшим количеством ошибочных реакций, чем у крыс Вистар. При оценке такой важной интегральной характеристики поведения, как организация бодрствования и сна животных в течение суток, было установлено, что по основным параметрам структура суточного цикла бодрствование—сон у крыс КМ не отличается достоверно от таковой у крыс Вистар [43–45]. Отмечен лишь небольшой активационный сдвиг в структуре цикла у крыс КМ в виде увеличения суммарной продолжительности бодрствования в ночное время: у крыс Вистар ночная поведенческая активность, в основном, завершилась к 4 ч ночи, а у крыс КМ она продолжалась до 6 ч утра.

Хотя крысы КМ имеют наследственную предрасположенность к аудиогенным судорогам, а крысы Вистар устойчивы к конвульсионному действию звука, электрофизиологические исследования не выявили существенных отличий в характере электрической активности мозга у животных обеих линий [43, 45, 46]. В нормальных условиях в состояниях активного и спокойного бодрствования, а также в фазе медленноволнового сна паттерны и спектральные характеристики ЭЭГ у животных обеих линий достоверно не различались. Лишь в фазе быстрого (парадоксального) сна паттерны и спектры электрограмм коры головного мозга, гиппокампа и медиального центрального ядра таламуса крыс КМ отличались от таковых у крыс линии Вистар. У последних в период быстрого сна на ЭЭГ доминируют колебания тета-диапазона, а у крыс КМ преобладают волны альфа-диапазона. Особо следует отметить тот факт, что, несмотря на высокий уровень судорожной готовности крыс КМ, на электрограммах всех обследованных структур мозга этих животных во всех состояниях цикла бодрствование—сон отсутствует спонтанная эпилептиформная активность типа пиков, острых волн или пик-волновых комплексов. Предпринятые нами попытки активации пароксизмальных проявлений у крыс КМ с помощью тотального лишения сна [47], применяющегося в клинике для выявления скрытых форм эпилепсии у человека, не увенчались успехом — лишение сна не только не приводило к появлению эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, но даже вызывало в ряде случаев снижение реактивности животных на аудиогенные стимулы. Можно констатировать, что судорожный синдром у крыс КМ носит скрытый характер, не выступая явно в форме эпилептического статуса со спонтанными пароксизмальными ЭЭГ-проявлениями [46]. Вместе с тем, о наличии такого рода синдрома свидетельствует повышенная чувствительность крыс КМ к действию таких агентов, как камфарное масло, кофеин, пентилентетразол, пилокарпин, электрошок [6, 7, 10, 48–50].

Вторая линия, предрасположенных к генерализованным аудиогенным судорогам крыс — GEPR (Genetically epilepsy prone rats) — была выведена в 50-е годы XX века в Аризонском университете (США) на основе аутбредной линии Спрэг—Доули [4, 12, 21]. В этой линии выделены две сублинии: GEPR-3 и GEPR-9. Крысы сублинии GEPR-3 реагируют на сильный звук только клоническими судорогами. У крыс сублинии GEPR-9 в ответ на звук развивается полный генерализованный припадок, включающий клонические и тонические судороги с экстензией конечностей. Крысы линии GEPR используют в лабораториях всего мира для изучения поведенческих, биохимических и нейрофизиологических аспектов формирования эпилептиформной пароксизмальной симптоматики, исследований патофизиологических механизмов эпилептогенеза и тестирования активности новых антиэпилептических препаратов [12, 16, 19, 26].

Общим для крыс линий КМ и GEPR является то, что запуск аудиогенных судорог происходит у них в нижних буграх четверохолмия [21, 22, 24, 25]. При этом у обеих линий крыс NMDA-рецепторы глутамата играют ведущую роль в плане активации данной структуры [13, 19, 20, 23, 51]. Вместе с тем, по ряду биохимических показателей крысы КМ существенно отличаются от крыс линии GEPR. Так, у крыс КМ

имеет место гиперфункция щитовидной железы [7], а у крыс линии GEPR со второй недели жизни и вплоть до 1 года функция щитовидной железы снижена [52]. Животные обеих линий различаются и по фоновым (вне аудиогенного припадка) уровням ряда нейромедиаторов. У крыс КМ в мозге выявлено повышенное по сравнению с крысами Вистар содержание дофамина, особенно в стриатуме, а также серотонина в височной коре, гиппокампе и продолговатом мозге, но не стриатуме [38–40]. Крысы же GEPR по сравнению с крысами Спрэг–Доули характеризуются нормальным содержанием дофамина и сниженными концентрациями норадреналина и серотонина в конечном мозге, таламусе, гипоталамусе, среднем мозге и области моста [11, 12, 53]. При сравнении характеристик судорожных реакций крыс линий GEPR и КМ было показано, что пороги реакции на электрошок у крыс КМ ниже, чем у GEPR [48].

Третья линия крыс с генерализованными аудиогенными припадками – WAR (Wistar audiogenic rats) – была выведена сравнительно недавно на основе инбредного скрещивания и отбора крыс в исходной популяции Вистар в Бразилии в Университете Сан Паулу [54]. У этих крыс, как у GEPR и КМ, местом инициации аудиогенных судорог также являются нижние бугры четверохолмия [14]. Основные черты эпилептиформных судорожных реакций на действие звука у животных этих линий схожи [9]. Но обращает на себя внимание различие характера поведения крыс КМ и WAR в тесте “открытого поля”. Как мы уже упоминали, у крыс КМ уровень напряжения (страха) в новой обстановке существенно ниже, чем у крыс Вистар. Кроме того, у крыс КМ при размещении на арене “открытого поля” новых предметов выявляется “гиперисследовательская” активность [6]. Крысы WAR, хотя они также выведены на основе отбора крыс в популяции Вистар, напротив, демонстрируют высокую тревожность и низкую исследовательскую активность к новым предметам в тесте “открытого поля”. В чем причина таких различий, еще предстоит выяснить. Тем более, что в настоящее время на крысах линии WAR выполняется большой объем нейроэтологических, нейрофизиологических и нейрофармакологических исследований по изучению механизмов и особенностей судорожных реакций при действии различных конвульсионных агентов и антиэпилептических препаратов [см. обзор 14].

Охарактеризовав особенности эпилептиформных пароксизмальных реакций на звук у разных линий крыс, остановимся более подробно на методических аспектах работы с крысами, имеющими предрасположенность к аудиогенным генерализованным судорогам.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРИЕМЫ ПОДГОТОВКИ КРЫС ЛИНИИ КМ К ПРОВЕДЕНИЮ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В наших исследованиях мы использовали, главным образом, взрослых самцов (масса тела 200–300 г) крыс КМ аутбредной популяции. В начале 60-х годов XX века крысы этой популяции были доставлены из МГУ в лабораторию генетики высшей нервной деятельности Института физиологии им. И.П. Павлова АН СССР и на кафедру высшей нервной деятельности ЛГУ, а далее в виварий ИЭФБ им. И.М. Сеченова РАН, где содержатся до настоящего времени. В качестве контрольных животных в наших опытах использовали крыс популяции Вистар, полученных из питомника “Рапполово”.

Следует заметить, что крысы КМ аутбредной популяции имеют, по нашим наблюдениям, ряд преимуществ в плане работы с ними по сравнению с крысами инбредной популяции, разведение которых осуществляется в МГУ. Так, в аутбредной популяции животные хорошо размножаются, а инбредную популяцию очень трудно поддерживать из-за малого количества зачатий и высокой смертности новорож-

денных. Еще одним преимуществом является то, что аутбредные крысы КМ совершенно неагрессивны по отношению к работающим с ними людям, в то время как у крыс инбредной популяции степень агрессивности даже выше, чем у крыс Вистар. На других особенностях работы с крысами обеих популяций мы остановимся ниже.

Перед началом экспериментальной работы каждую из крыс мы помещали в индивидуальной камере ($30 \times 40 \times 40$ см) из прозрачного оргстекла, что обеспечивало возможность осуществлять видеонаблюдение и видеозапись поведения животного. На дно камеры устанавливали электродинамический датчик для регистрации движений (актограммы), закрывая его пластиной, размеры которой соответствовали размерам дна камеры. Сверху камеру накрывали решетчатой крышкой, на которой устанавливали динамик для подачи акустических сигналов. Камеру помещали в объемный бокс, обеспечивающий электро-, свето- и звукоизоляцию от внешних источников. Животных содержали в условиях 12-часового цикла свет/темнота при свободном доступе к пище и воде. Содержание животных, последующие оперативные вмешательства и эксперименты выполняли в соответствии с Правилами обращения с лабораторными животными ИЭФБ РАН, согласующимися с директивой Европарламента 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г.

Первоначально всех крыс проверяли на способность отвечать судорожным припадком на звуковой стимул. В отличие от других авторов, применявших в качестве источника широкополосного (от единиц Гц до 85 кГц) акустического сигнала электрорезонатор [1, 7, 10] или специально сконструированный генератор, имитирующий звон ключей [31], мы применяли однотонный синусоидальный сигнал частотой 8 кГц и интенсивность 90 дБ, генерируемый с помощью фоностимулятора FNS 21 (Медикор, Венгрия). Применение такого рода звуковой стимуляции позволяло обеспечить надежное и стандартное воспроизводство аудиогенных судорожных реакций у животных. Поскольку в настоящее время указанные фоностимуляторы уже не производятся, то мы использовали и новый метод акустической стимуляции для тестирования крыс на проявление аудиогенных судорожных реакций. Для этой цели на компьютере в аудиоредакторе Sound Forge с помощью синтезатора звука была сформирована синусоидальная тоновая посылка частотой 12 кГц, продолжительность которой составляла 3 мин. При тестировании животных аудиофайл с записью этой тоновой посылки воспроизводили с помощью компьютера через активную широкополосную акустическую колонку мощностью 8 Вт с уровнем громкости, обеспечивающем интенсивность сигнала на уровне дна камеры 90 дБ.

Отбор нечувствительных к действию звука крыс популяции Вистар осуществляли, подвергая их аудиогенной стимуляции в течение 3 мин. Если в течение этого периода у животных не наблюдали никаких проявлений судорожного характера кроме краткой двигательной реакции (обычно вздрагивание) в ответ на включение звука и повышенного груминга, как свидетельства эмоционального напряжения, то этих крыс расценивали как нечувствительных к конвульсионному действию звука [10]. Этих животных и использовали в дальнейшем для проведения контрольных опытов. Отбраковка при такого рода тестировании составляла обычно от 0 до 3% крыс популяции Вистар, поскольку в ответ на аудиогенную стимуляцию они демонстрировали интенсивные круговые пробежки или клонические судороги.

Аналогичному тестированию на действие звука подвергали и крыс КМ аутбредной популяции. Эти крысы реагировали на аудиогенный стимул генерализованными клонико-тоническими судорожными припадками. Феноменология этих припадков была следующей (рис. 1). В течение 4.6 ± 1.8 с реакция на действие звукового раздражителя проявлялась только в виде вздрагивания животного и настороженности (интенсивность пароксизмальных реакций 0 баллов по модифицированной нами [51] шкале Крушинского [10]). Далее возникало сильное моторное возбуждение (стадия пробежки) в виде безудержного кругового бега в течение 4–8 с (интенсив-

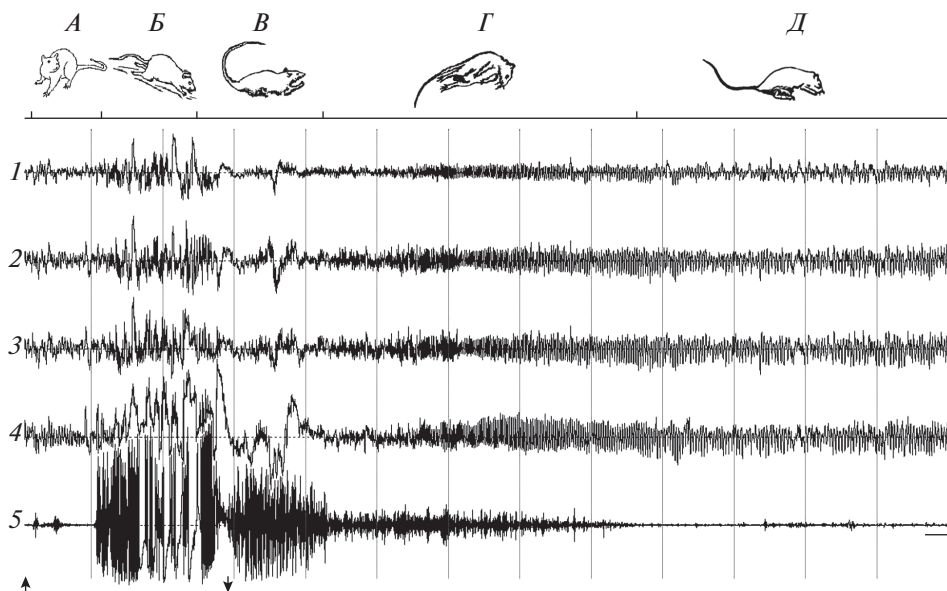


Рис. 1. Характер поведения и паттерны электрограмм соматосенсорной (1), зрительной (2) и слуховой (3) коры, гиппокампа (4) и актограммы (5) крысы Крушинского–Молодкиной при развитии одноволнового аудиогенного судорожного припадка от его начала до завершения.

На горизонтальной линии над полиграммой – стадии припадка: А – настороженность после включения звука (предсудорожная стадия), Б – двигательное возбуждение (стадия побежки или “дикого бега – wild running”), В – клонические судороги, Г – тоническая экстензия, Д – постиктальная депрессия.

Горизонтальная линия под полиграммой – продолжительность действия аудиогенного раздражителя; разнонаправленные стрелки моменты включения и выключения звуковой стимуляции. Калибровка: 100 мкВ; 2 с.

ность конвульсивных проявлений 1 балл). У 30% крыс аутбредной популяции этот бег без перерыва (одноволновая форма припадка) переходил в клонические судороги (клоническая стадия) с падением животного сначала на живот, а затем на бок (интенсивность судорожной реакции 2 балла). У остальных крыс начальное моторное возбуждение сменялось тормозной паузой длительностью от 3 до 16 с, а потом возникала вторая волна двигательной активности с переходом в стадию клонических судорог (двухволновая форма припадка). Через 5–19 с после начала клонических судорог они у всех крыс, как с одно-, так и с двухволновыми припадками сменялись тоническими судорогами (тоническая стадия, продолжительность от 4 до 13 с) в позе животного на боку с выраженной экстензией передних и задних конечностей (рис. 1Г).

Известно, что крысы КМ с двухволновой формой аудиогенных клонико-тонических судорожных припадков имеют более низкий уровень возбудимости гиппокампа, а следовательно, и судорожной готовности, по сравнению с животными, реагирующими на звук одноволновыми припадками [55]. Исходя из этого, мы в применяемой нами шкале оценки интенсивности судорожных проявлений расценивали генерализованные клонико-тонические судорожные реакции на звук у крыс с двухволновыми припадками как реакции с интенсивностью 3 балла, а аналогичные судороги у животных с одноволновыми припадками – как конвульсии силой в 4 балла.

После окончания судорожного припадка у крыс возникало состояние так называемой постиктальной депрессии (рис. 1Д), которое могло продолжаться от 5–10 до

20–40 мин. Это состояние характеризовалось неподвижностью животного и сниженной реактивностью к внешним стимулам, включая звук. У некоторых крыс вместо постиктальной депрессии возникали постиктальные клонические судорожные реакции в виде резких подпрыгиваний, которые сопровождалось громкими взвизгиваниями животных. Постиктальная депрессия и постиктальные клонические судороги характерны для крыс всех линий с генерализованными аудиогенными судорожными реакциями [7, 9, 23].

Хотя для состояния постиктальной депрессии характерно снижение реактивности к внешним стимулам, но его нельзя относить к патологическим формам бездвигательности типа каталепсии или кататонии, как это делают некоторые авторы [6]. Малейшая попытка прикоснуться к крысе вызывает ее ответную реакцию. Когда же проявляются состояния бездвигательности типа каталепсии или кататонии, то прикосновение к животным не выводит их из этих состояний [44]. Кроме того, потеря реактивности крыс к звуку во время постиктальной депрессии непродолжительна. Если аудиогенный стимул предъявляли повторно через 1 мин после генерализованного судорожного припадка, то у некоторых животных возникали ответные конвульсивные реакции разной интенсивности вплоть до клонико-тонических судорог. При повторном предъявлении звука через 10 мин после генерализованного припадка уже примерно 15% крыс отвечали на стимул судорожной реакцией. Полностью чувствительность животных к аудиогенным стимулам восстанавливалась к 45-й минуте после генерализованного судорожного припадка [56, 57].

Следует отметить, что генерализованные клонико-тонические судорожные припадки приводят к существенной дезорганизации функционирования систем регуляции сна крыс [45, 57]. При этом расстройства деятельности синхронизирующих механизмов мозга, обеспечивающих протекание медленноволнового сна, проявляются слабо и относительно непродолжительны (не более 2 ч после однократного припадка). Нарушения же работы систем, ответственных за формирование быстрого сна, более значимы и касаются в первую очередь механизмов запуска данной фазы сна [24, 27]. Установлено, что после однократного генерализованного припадка у крыс наблюдается длительная (до 3.5 ч) редукция быстрого сна без последующего компенсаторного увеличения представленности этой фазы в цикле бодрствование–сон. Восстановление нормальной организации сна у животных после однократного генерализованного припадка происходит только спустя 12 ч. Поэтому опыты на крысах, перенесших аудиогенные судороги, можно проводить не ранее, чем через 2 дня.

Выявленных в ходе тестирования высоковозбудимых самцов и самок крыс, реагирующих на действие звука генерализованными клонико-тоническими судорожными припадками интенсивностью 4 балла, мы использовали в качестве производителей для поддержания популяции. Экспериментальные физиологические исследования выполняли на самцах крыс, у которых в ответ на аудиогенные стимулы наблюдали аудиогенные судорожные припадки интенсивностью 3 или 4 балла.

Для проведения электрофизиологических исследований отобранным крысам под золептиловым (Zoletil 100; Vibrac, Франция) наркозом (70 мг/кг, внутримышечно) вживляли по стереотаксическим координатам [58] электроды для регистрации электрической активности мозга. После операции крыс в течение 5–7 сут адаптировали к условиям эксперимента, подключая ежедневно посредством отводящего кабеля к электроэнцефалографу. С подробным описанием проведения операции, контрольных опытов и электрофизиологических экспериментов можно ознакомиться в наших публикациях [43, 45, 46, 50]. Здесь же только отметим, что по феноменологии и временным характеристикам аудиогенные генерализованные клонико-тонические судорожные реакции у интактных крыс и крыс, с вживленными для выполнения электрофизиологических экспериментов электродами, были пол-

ностью идентичны. На рис. 1. представлен пример полиграфической записи развития аудиогенного судорожного припадка у крысы в свободном поведении. Животное связано с регистрирующей аппаратурой только легким отводящим кабелем. При включении звукового стимула крыса вздрагивает, что четко отмечается на записи актограммы (рис. 1, 5), и настораживается. При этом характерная для крыс в состоянии спокойного бодрствования электрическая активность мозга с превалированием в спектрах волн дельта- и тета-диапазонов сменяется ЭЭГ-активностью с доминированием тета-колебаний (рис. 1, 1–4), свидетельствующей о возбуждении животного. Далее у крысы возникает двигательное возбуждение в виде круговой пробежки и прыжков, завершающееся падением животного на живот с развитием клонических судорог. Полиграфическая запись во время пробежки и клонических судорог существенно осложнена артефактами, возникающими при резких движениях животного. Вместе с тем, на фоне клонических и последующих тонических судорог в спектрах ЭЭГ явно отмечается доминирование колебаний альфа-диапазона и постепенный переход к активности с превалированием тета-колебаний. Данная ЭЭГ-активность характерна для стадии постиктальной депрессии. В опытах на фиксированных животных при аудиогенных судорогах наблюдается аналогичная картина изменений характера ЭЭГ [28].

При изучении влияния фармакологических препаратов на аудиогенные судорожные реакции крыс, в частности, блокаторов каналов ионотропных глутаматных рецепторов [20, 51], обязательно требуется проведение через 1–2 дня после первого отборочного тестирования еще и второго (фонового) теста на реактивность животных к действию звука. Перед этим тестированием крысам внутримышечно вводили 0.5 мл чистого, не содержащего фармпрепаратов растворителя, и через 30 мин адаптации животных в экспериментальной камере вызывали аудиогенные судороги, определяя латентный период и интенсивность судорожного припадка. Эти параметры припадка принимали в качестве контрольных. У некоторых крыс при указанных экспериментальных манипуляциях наблюдали повышение уровня настороженности, что влекло за собой снижение интенсивности аудиогенных судорожных реакций до 2 или даже до 1 балла. Таких животных исключали из дальнейших экспериментов. На отобранных в результате фонового тестирования крысах проводили с интервалом в 2–3 дня экспериментальные исследования. В этих опытах животным вводили 0.3–0.5 мл раствора исследуемых фармпрепаратов и через определенный для каждой серии опытов интервал времени (30 мин, 1, 2 или 3 ч) после введения предьявляли звуковой сигнал. В дальнейшем оценивали изменения параметров аудиогенных судорожных реакций по сравнению с контрольными.

Крысы КМ инбредной популяции, как правило, реагируют на звук генерализованными клонико-тоническими судорогами, которые возникают с небольшим (2–5 с) латентным периодом, протекают очень интенсивно и завершаются в течение 19 с после начала аудиогенной стимуляции. Прервать выключением звука эти припадки на какой-либо стадии невозможно. Поэтому, если необходимо изучать влияния на какой-нибудь процесс не только полных генерализованных судорожных припадков, но и частичных их проявлений в виде пробежки или пробежки и клонических судорог, то такого рода исследования можно выполнить только на крысах КМ аутбредной популяции. В частности, на крысах этой популяции, используя выключение звука в начале отдельных стадий аудиогенного пароксизмального припадка, мы смогли изучить влияние конвульсий разной интенсивности (только пробежка, пробежка и клонические судороги, полный клонико-тонический судорожный припадок) на процесс восстановления организация сна у крыс в норме и после лишения животных сна [59]. Оказалось, например, что, если пароксизмальные приступы протекали в форме только двигательного возбуждения (пробежка) без явно

выраженных конвульсий, то такого рода припадки даже способствуют более быстрому началу процесса восстановления после лишения крыс сна.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания (тема “Нейрофизиологические механизмы регуляции функций и их эволюция”, рег. ЦИТиС № АААА-А18-118012290372-0).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крушинский Л.В. Новое в изучении экспериментальной эпилепсии и физиологических механизмов, лежащих в ее основе. Успехи соврем. биол. 28(4): 108–133. 1949. [*Krushinsky L.V. Progress in studies of experimental epilepsy and its underlying physiological mechanisms. Usp. Sovrem. Biol. 28(4): 108–133. 1949. (In Russ.)*].
2. Романова Л.Г., Калмыкова Л.Г. Наследование патологических форм поведения и некоторых психических болезней. В кн.: Физиологическая генетика и генетика поведения. Л. Наука. 219–280. 1981. [*Romanova L.G., Kalmykova L.G. The inheritance of pathological forms of behavior and a number of mental diseases. In: Fisiologitsheskaya genetika i genetika povedeniya [Physiological genetics and the genetics of behavior]. Leningrad. Nauka. 219–280. 1981*].
3. Laird H.E. 2nd, Dailey J.W., Jobe P.C. Neurotransmitter abnormalities in genetically epileptic rodents. Fed Proc. 43(10): 2505–2509. 1984.
4. Faingold C.L. The genetically epilepsy-prone rat. Gen. Pharmacol. 19(3): 331–338. 1988.
5. Ross K.S., Coleman J.R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. Neurosci. Biobehav. Rev. 24(6): 639–653. 2000.
6. Семиохина А.Ф., Федотова И.Б., Полетаева И.И. Крысы линии Крушинского–Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. Журн. высш. нерв. деятельности. 56(3): 298–316. 2006. [*Semiokhina A.F., Fedotova I.B., Poletaeva I.I. Rats of Krushinsky–Molodkina strain: studies of audiogenic epilepsy, vascular pathology, and behavior. Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. 56(3): 298–316. 2006. (In Russ.)*].
7. Елкин В.И. Генетика эпилепсии. Л. Медицина. 1971. [*Elkin V.I. Genetika epilepsii [The genetics of epilepsy]. Leningrad. Meditsina. 1971*].
8. Noda A., Hashizume R., Maihara T., Tomizawa Y., Ito Y., Inoue M., Kobayashi K., Asano Y., Sasa M., Serikawa T. NER rat strain: a new type of genetic model in epilepsy research. Epilepsia. 39(1): 99–107. 1998.
9. Rossetti F., Rodrigues M.C., de Oliveira J.A., Garcia-Cairasco N. EEG wavelet analyses of the striatum-substantia nigra pars reticulata-superior colliculus circuitry: audiogenic seizures and anticonvulsant drug administration in Wistar audiogenic rats (War strain). Epilepsy Res. 72(2–3): 192–208. 2006.
10. Крушинский Л.В. Генетические исследования по экспериментальной патофизиологии высшей нервной деятельности. Бюлл. Московского общ-ва испытателей природы. Отдел. биол. 64: 105–117. 1959. [*Krushinsky L.V. The genetic studies of experimental pathophysiology in higher nervous activity. Bull. Mosc. Soc. Natur. Biol. Sect. 64: 105–117. 1959. (In Russ.)*].
11. Jobe P.C., Laird H.E. 2nd, Ko K.H., Ray T., Dailey J.W. Abnormalities in monoamine levels in the central nervous system of the genetically epilepsy-prone rat. Epilepsia. 23(4): 359–366. 1982.
12. Riegel C.E., Dailey J.W., Jobe P.C. The genetically epilepsy-prone rat: an overview of seizure-prone characteristics and responsiveness to anticonvulsant drugs. Life Sci. 39: 733–744. 1986.
13. Faingold C.L. Neuronal networks in the genetically epilepsy-prone rat. Adv. Neurol. 79: 311–321. 1999.
14. Garcia-Cairasco N., Umeoka E.H.L., Cortes de Oliveira J.A. The Wistar Audiogenic Rat (WAR) strain and its contributions to epileptology and related comorbidities: History and perspectives. Epilepsy Behav. 71 (Pt. B): 250–273. 2017.
15. Poletaeva I.I., Surina N.M., Kostina Z.A., Perpelkina O.V., Fedotova I.B. The Krushinsky–Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65 years. Epilepsy Behav. 71 (Pt. B): 130–141. 2017.
16. Meldrum B., Millan M., Patel S., de Sarro G. Anti-epileptic effects of focal micro-injection of excitatory amino acid antagonists. J. Neural Transm. 72(3): 191–200. 1988.
17. Федотова И.Б., Семиохина А.Ф., Косачева Е.С., Башкатова В.Г., Раевский К.С. Влияние ламотриджина и карбамазепина на развитие аудиогенной судорожной реакции у крыс линии Крушинского–Молодкиной. Эксперим. и клинич. фармакол. 59(6): 6–9. 1996. [*Fedotova I.B., Semiokhina A.F., Kosacheva E.S., Bashkatova V.G., Raevski K.S. Effects of lamotrigine and carbamazepine on the development of audiogenic seizure reactions in Krushinsky–Molodkina rats. Eksperim. Klin. Farmakol. 59(6): 6–9. 1996. (In Russ.)*].
18. Treiman D.M. GABAergic mechanisms in epilepsy. Epilepsia. 42 (Suppl. 3): 8–12. 2001.

19. *Faingold C.L.* Emergent properties of CNS neuronal networks as targets for pharmacology: application to anticonvulsant drug action. *Prog. Neurobiol.* 72(1): 55–85. 2004.
20. *Лукомская Н.Я., Ватаев С.И., Жабко Е.П., Магазаник Л.Г.* Влияние блокаторов каналов ионотропных глутаматных рецепторов на аудиогенные судорожные реакции крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 98(4): 449–460. 2012. [*Lukomskaya N.Y., Vataev S.I., Zhabko E.P., Magazanik L.G.* Effects of ionotropic glutamate receptor channel blockers on the development of audiogenic seizures in Krushinski–Molodkina rats. *Russ. J. Physiol.* 98(4): 449–460. 2012. (In Russ.)].
21. *Faingold C.L., Gehlbach G., Travis M.A., Caspary D.M.* Neurobiology of seizure disposition – the genetically epilepsy-prone rat. VIII. Inferior colliculus neuronal response abnormalities in genetically epilepsy-prone rat: evidence for a deficit of inhibition. *Life Sci.* 39(10): 869–878. 1986.
22. *Ribak C.E., Morin C.L.* The role of the inferior colliculus in a genetic model of audiogenic seizures. *Anat. Embryol. (Berlin).* 191(4): 279–295. 1995.
23. *Faingold C.L.* Brainstem networks: reticulo-cortical synchronization in generalized convulsive seizures. In: *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). Eds J.L. Noebels, M. Avoli, M.A. Rogawski, R.W. Olsen, A.V. Delgado-Escueta. 2012.
24. *Ватаев С.И., Мальгина Н.А., Оганесян Г.А.* Эффекты стимуляции нижних бугров четверохолмия у крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 100(6): 699–709. 2014. [*Vataev S.I., Malgina N.A., Oganesyanyan G.A.* Inferior colliculus stimulation effects in Krushinskii–Molodkina strain rats. *Russ. J. Physiol.* 100 (6): 699–709. 2014. (In Russ.)].
25. *Merrill M.A., Clough R.W., Jobe P.C., Browning R.A.* Role of the superior colliculus and the intercollicular nucleus in the brainstem seizure circuitry of the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsia.* 44(3): 305–314. 2003.
26. *Jobe P., Browning R.* From brainstem to forebrain in generalized animal models of seizures and epilepsies. *Progress in Epileptic Disorders.* 2(1): 33–52. 2006.
27. *Ватаев С.И., Мальгина Н.А., Оганесян Г.А.* Эффекты электростимуляции орального ретикулярного ядра моста на фоне разных состояний цикла бодрствования-сон у крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 101(7): 769–777. 2015. [*Vataev S.I., Malgina N.A., Oganesyanyan G.A.* Effects of electrical stimulation of nucleus reticularis pontis oralis on the sleep-waking states in Krushinskii–Molodkina strain rats. *Russ. J. Physiol.* 101(7): 769–777. 2015. (In Russ.)].
28. *Васильева В.М.* Электроэнцефалографическое исследование двигательной области коры больших полушарий белых крыс при эпилептиформных реакциях. *Журн. высш. нерв. деятельности.* 8(4): 602–609. 1958. [*Vasilieva V.M.* Electroencephalographic studies of the motor regions of the cerebral cortex in white rats during epileptic reactions. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat.* 8(4): 602–609. 1958. (In Russ.)].
29. *Жулин В.В., Плескачева М.* Связывание ГАМК и диазепама в головном мозге крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Нейрохимия.* 10(1–2) 10–17. 1991. [*Joulin V.V., Pleskacheva M.G.* GABA and diazepam binding in rats of Krushinsky–Molodkina strain. *Neurochimia.* 10(1–2): 10–17. 1991. (In Russ.)].
30. *Brockhaus J., Pape H.C.* Abnormalities in GABAergic synaptic transmission of intralaminar thalamic neurons in a genetic rat model of absence epilepsy. *Mol. Cell Neurosci.* 46(2): 444–451. 2011.
31. *Кузнецова Г.Д.* Аудиогенные судороги у крыс разных генетических линий. *Журн. высш. нерв. деятельности.* 48(1): 143–152. 1996. [*Kuznetsova G. D.* Audiogenic seizures in rats of different genetical strains. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat.* 48(1): 143–152. 1996. (In Russ.)].
32. *Vergnes M., Marescaux C., Micheletti G., Reis J., Depaulis A., Rumbach L., Warter J.M.* Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neurosci. Lett.* 33(1): 97–101. 1982.
33. *Amano S., Ihara N., Uemura S., Yokoyama M., Ikeda M., Serikawa T., Sasahara M., Kataoka H., Hayase Y., Hazama F.* Development of a novel rat mutant with spontaneous limbic-like seizures. *Am. J. Pathol.* 149(1): 329–336. 1996.
34. *Zhao D.Y., Wu X.R., Pei Y.Q., Zuo Q.H.* Kindling phenomenon of hyperthermic seizures in the epilepsy-prone versus the epilepsy-resistant rat. *Brain Res.* 358(1–2): 390–393. 1985.
35. *Serikawa T., Yamada J.* Epileptic seizures in rats homozygous for two mutations, zitter and tremor. *J. Hered.* 77 (6): 441–444. 1986.
36. *Luijtelaar van E.L.J.M., Coenen A.M.L.* Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci. Lett.* 70(3): 393–397. 1986.
37. *Tsubota Y., Miyashita E., Miyajima M., Owada-Makabe K., Yukawa K., Maeda M.* The Wakayama epileptic rat (WER), a new mutant exhibiting tonic-clonic seizures and absence-like seizures. *Exp. Anim.* 52(1): 53–62. 2003.
38. *Долина С.А.* Генетически детерминированная предрасположенность к судорожным припадкам как следствие генерализованного дефекта метаболизма катехоламинов в центральной нервной системе. *Журн. невропатологии и психиатрии.* 82(6): 40–49 (840–849). 1982. [*Dolina S.A.* Genetically determined predisposition to convulsive seizures as a result of a generalized defect in catecholamine metabolism in the central nervous system. *Zh. Nevropatol. Psikiat.* 82(6): 40–49 (840–849). 1982. (In Russ.)].

39. Косачева Е.С., Кудрин В.С., Федотова И.Б., Семиохина А.Ф., Раевский К.С. Влияние карбамазепина на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с аудиогенной эпилепсией. Эксперим. и клин. фармакология. 61(3): 25–27. 1998. [Kosacheva E.S., Kudrin V.S., Fedotova I.B., Semiokhina A.F., Raevskii K.S. The effect of carbamazepine on the content of monoamines and their metabolites in the brain structures of rats with audiogenic epilepsy. Eksp. Klin. Farmakol. 61 (3): 25–27. 1998. (In Russ.)].
40. Раевский К.С. Функциональная роль и фармакологическая регуляция дофаминергической системы мозга. Вестник РАМН. 8(1): 19–24. 1998. [Raevskii K. S. Functional role and pharmacological regulation of the dopaminergic system of the brain. Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. 8(1): 19–24. 1998. (In Russ.)].
41. Сорокин А.Я., Кудрин В.С., Клодт П.М., Туомисто Л., Поletaева И.И., Раевский К.С. Межлинейные различия в эффектах амфетамина и раклоприда на активность дофаминергической системы в дорзальном стриатуме крыс линии КМ и Вистар (микродиагностическое исследование). Генетика. 40(6) 846–849. 2004. [Sorokin A. Ya., Kudrin V.S., Klodt P.M., Tuomisto L., Poletaeva I.I., Raevskii K.S. The interstrain differences in the effects of D-amphetamine and raclopride on dorsal striatum dopaminergic system in KM and Wistar rats (microdiagnosis study). Genetika. 40(6) 846–849. 2004. (In Russ.)].
42. Кулагин Д.А., Болондинский В.К. Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности крыс в новой обстановке. Успехи физиол. наук. 17(1): 92–109. 1986. [Kulagin D.A., Bolondinskiy V.K. Neurochemical aspects of the emotional reactivity and motor activity of rats in new circumstances. Usp. Fiziol. Nauk. 17(1): 92–109. 1986. (In Russ.)].
43. Ватаев С.И., Оганесян Г.А. Сравнительное изучение организации суточного цикла бодрствование-сон у нормальных крыс и крыс с генетической предрасположенностью к аудиогенным судорожным припадкам. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 29(5–6): 564–573. 1993. [Vataev S.I., Oganesyanyan G.A. Comparative studies on organization of diurnal wakefulness–sleep cycle in normal rats and rats genetically predisposed to audiogenic seizures. Zh. Evolyuts. Biokhim. Fiziol. 29 (5–6): 564–573. 1993. (In Russ.)].
44. Карманова И.Г., Оганесян Г.А. Физиология и патология цикла бодрствование-сон (эволюционные аспекты). СПб. Наука. 1994. [Karmanova I.G., Oganesyanyan G.A. Fisiologiya i patologiya tsikla boдрствovanie-son (evolutionnyye aspekty) [Physiology and pathology of the sleep–waking cycle (evolutionary aspects)]. St. Petersburg. Nauka. 1994].
45. Оганесян Г.А., Ватаев С.И. Сравнительный анализ изменений фаз сна у крыс, генетически предрасположенных к аудиогенным судорожным припадкам. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 31(2): 234–238. 1995. [Oganesyanyan G.A., Vataev S.I. Comparative analysis of changes in sleep phases in rats with genetic predisposition to audiogenic seizures. Zh. Evolyuts. Biokhim. Fiziol. 31(2): 234–238. 1995. (In Russ.)].
46. Ватаев С.И., Оганесян Г.А. Электроэнцефалографический анализ проявлений скрытых форм пароксизмального синдрома в цикле бодрствование-сон у крыс. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 43(1): 46–53. 2007. [Vataev S.I., Oganesyanyan G.A. Electroencephalographic analysis of manifestations of latent forms of paroxysmal syndrome in the wakefulness–sleep cycle in rats. Zh. Evolyuts. Biokhim. Fiziol. 43(1): 46–53. 2007. (In Russ.)].
47. Ватаев С.И., Оганесян Г.А. Эффекты тотальной депривации сна у крыс с наследственной предрасположенностью к аудиогенным судорожным припадкам. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 41(1): 82–88. 2005. [Vataev S.I., Oganesyanyan G.A. Effects of total sleep deprivation in rats with inherited predisposition to audiogenic convulsions. Zh. Evolyuts. Biokhim. Fiziol. 41(1): 82–88. 2005. (In Russ.)].
48. Tacke U., Paananen A., Tuomisto J. Seizure thresholds and their postictal changes in audiogenic seizure (AGS) susceptible rat. Eur. J. Pharmacol. 104(1–2): 85–92. 1984.
49. Ким К.Х., Зайцев А.В., Лаврентьева В.В., Жабко Е.П., Ватаев С.И., Лукомская Н.Я., Магазаник Л.Г. Влияние блокаторов ионотропных глутаматных рецепторов на вызванные пентилентетразолом судороги у крыс линии Крушинского–Молодкиной. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 98(12): 1520–1529. 2012. [Kim K.K., Zaitsev A.V., Lavrentieva V.V., Zhabko E.P., Vataev S.I., Lukomskaya N.Y., Magazanik L.G. The effect of ionotropic glutamate receptor antagonist on pentylenetetrazole-induced seizures in Krushinskii–Molodkina rats. Russ. J. Physiol. 98(12): 1520–1529. 2012. (In Russ.)].
50. Ватаев С.И., Зайцев А.В., Ким К.Х., Лукомская Н.Я., Магазаник Л.Г. Изменения электрической активности мозга при формировании эпилептического статуса на литий-пилоткарпиновой модели у крыс, различающихся по уровню судорожной готовности. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 102(6): 633–646. 2016. [Vataev S.I., Zaitsev A.V., Kim K.K., Lukomskaya N.Y., Magazanik L.G. Changes in brain electrical activity patterns in rats with different susceptibility to seizures in lithium–pilocarpine model of status epilepticus. Russ. J. Physiol. 102(6): 633–646. 2016. (In Russ.)].
51. Ватаев С.И., Жабко Е.П., Лукомская Н.Я., Оганесян Г.А., Магазаник Л.Г. Влияние мепантина на судорожные реакции и организацию сна у крыс линии Крушинского–Молодкиной с наследственной предрасположенностью к аудиогенным судорогам. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 95(8): 802–812. 2009. [Vataev S.I., Zhabko E.P., Lukomskaya N.Y., Oganesyanyan G.A., Magazanik L.G. The effects of mepantane on convulsive reactions and sleep–waking cycle in Krushinskii–Molodkina strain rats with an inherited predisposition to audiogenic convulsions. Russ. J. Physiol. 95(8): 802–812. 2009. (In Russ.)].

52. Mills S.A., Savage D.D. Evidence of hypothyroidism in the genetically epilepsy-prone rat. *Epilepsy Res.* 2(2): 102–110. 1988.
53. Dailey J.W., Mishra P.K., Ko K.H., Penny J.E., Jobe P.C. Noradrenergic abnormalities in the central nervous system of seizure-naive genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsia.* 32(2): 168–173. 1991.
54. Doretto M.C., Fonseca C.G., Lobo R.B., Terra V.C., Oliveira J.A., Garcia-Cairasco N. Quantitative study of the response to genetic selection of the Wistar audiogenic rat strain (WAR). *Behav. Genet.* 33(1): 33–42. 2003.
55. Флесс Д.А., Зорина З.А., Зинина С.А. О связи электровозбудимости гиппокампа с проявлением торможения при звуковой эпилепсии. *Журн. высш. нерв. деятельности.* 20(1): 139–143. 1970. [Fless D.A., Zorina Z.A., Zinina S.A. The connection between the electro-excitability of the hippocampus and the appearance of inhibition in acoustic epilepsy. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat.* 20(1): 139–143. 1970. (In Russ.)].
56. Рябинская Е.А., Коротун С.Ю. Влияние систематической экспозиции к звуку на уровень судорожной готовности у крыс линии КМ. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 96(12): 10–12. 1983. [Ryabinskaya E.A., Korotun S.Yu. Effects of systematic exposure to sound on the level of convulsive readiness in KM rats. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 96(12): 10–12. 1983. (In Russ.)].
57. Ватаев С.И. Влияние многократных аудиогенных судорожных припадков на организацию сна у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 91(7): 740–751. 2005. [Vataev S.I. The effect of multiple audiogenic seizures upon the sleep organization in rats. *Russ. J. Physiol.* 91(7): 740–751. 2005. (In Russ.)].
58. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Compact 3rd ed. CD-ROM. San Diego. Acad. Press. 1997.
59. Ватаев С.И., Оганесян Г.А. Организация сна у крыс линии Крушинского-Молодкиной после деприваций сна и аудиогенных судорожных припадков разной интенсивности. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 96(3): 301–314. 2010. [Vataev S.I., Oganesyanyan G.A. The sleep organization in the Krushinskii–Molodkina strain rats after sleep deprivations and different intensity audiogenic seizures. *Russ. J. Physiol.* 96(3): 301–314. 2010. (In Russ.)].

Specific Features of the Krushinsky–Molodkina Rats as a Genetic Model of Generalized Seizures

S. I. Vataev*

^aSechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

**e-mail: son-vat@yandex.ru*

Abstract—The review summarizes current literature data on the study of epileptiform paroxysmal manifestations in various genetic strains of rats with an inherited predisposition to audiogenic seizures. The mechanisms of audiogenic generalized clonic-tonic reactions development, as well as the physiological and biochemical features of the formation of a state of increased convulsive susceptibility in Krushinsky–Molodkina strain rats are considered. The results of the author’s studies of audiogenic seizures and their effects on sleep organization in Krushinsky–Molodkina rats are presented. EEG correlates of generalized clonic-tonic seizures are presented.

Keywords: inherited predisposition, audiogenic seizures, generalized clonic-tonic convulsions, EEG, Krushinsky–Molodkina rats

ЦИТИРОВАТЬ:

Ватаев С.И. Специфические особенности крыс линии Крушинского-Молодкиной как генетической модели генерализованных судорожных припадков. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 105(6): 667–679.

DOI: 10.1134/S0869813919060104

TO CITE THIS ARTICLE:

Vataev S.I. Specific features of the Krushinsky–Molodkina rats as a genetic model of generalized seizures. *Russian Journal of Physiology.* 105(6): 667–679.

DOI: 10.1134/S0869813919060104