

Животные модели эпилепсии

Н.Н. Митина^{1,2}, Е.В. Кондакова^{1,2}, В.С. Тарабыкин^{1,2,3}, А.А. Бабаев¹

¹ Научно-исследовательский институт нейронаук Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Российская Федерация;

² Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Российская Федерация;

³ Институт клеточной биологии и нейробиологии, Медицинский университет Шарите, Берлин, Германия

АННОТАЦИЯ

Животные модели эпилепсии являются ценными инструментами для изучения патогенеза заболевания, разработки новых методов лечения, поиска и оценки эффективности противосудорожных препаратов. Грызуны, такие как крысы и мыши, являются наиболее популярными объектами исследований из-за сходства строения их головного мозга с мозгом человека. Последние исследования включают и другие модельные виды, такие как собаки, кошки, приматы, а также животных, не относящихся к млекопитающим: рыбок данио, дрозофил, пиявок и планарий.

Рассматривается использование животных моделей в исследованиях, анализируются их преимущества и ограничения. Показано, что классификация моделей основана на фенотипе моделируемого расстройства, отдельное внимание уделяется фармакорезистентной эпилепсии. Подчеркиваются несовершенство существующих моделей и необходимость выбора наиболее релевантных для конкретных исследовательских целей. Сделан вывод, что животные модели не могут полностью воссоздать сложность клинической картины эпилепсии у человека, но играют важную роль в понимании механизмов заболевания и разработке новых терапевтических подходов.

В обзоре показана необходимость постоянного улучшения существующих животных моделей и разработки новых, чтобы более точно отразить разнообразие фенотипов эпилепсии и обеспечить более эффективные методы исследования и лечения. Особенно актуальной названа потребность в новых моделях фармакорезистентной эпилепсии, которые могли бы помочь в разработке принципиально новых противоэпилептических препаратов.

Ключевые слова: эпилепсия; животные модели; абсансная эпилепсия; фармакорезистентная эпилепсия; идиопатическая эпилепсия.

Как цитировать:

Митина Н.Н., Кондакова Е.В., Тарабыкин В.С., Бабаев А.А. Животные модели эпилепсии // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc568026>

Рукопись получена: 04.08.2023 **Рукопись одобрена:** 09.10.2023 **Опубликована online:** 04.11.2023

Animal models of epilepsy

Natalia N. Mitina^{1,2}, Elena V. Kondakova^{1,2}, Viktor S. Tarabykin^{1,2,3}, Alexey A. Babaev¹

¹ Institute of Neuroscience, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation;

³ Institute of Cell Biology and Neurobiology, Charité Medical University, Berlin, Germany

ABSTRACT

Animal models of epilepsy are valuable tools for studying the pathogenesis of the disease, developing new methods of treatment, searching for anticonvulsants and evaluating their effectiveness. Rodents, such as rats and mice, are the most popular subjects for research due to the similarity of the human and rodent brain structure. Recent studies include other model species such as dogs, cats, primates, as well as non-mammals such as zebrafish, fruit flies, leeches and planarians.

This review discusses the use of animal models in research and analyzes their advantages and limitations. The classification of models is based on the phenotype of the disorder, with special attention paid to drug-resistant epilepsy. The review also highlights the imperfection of existing models and the need to select the most relevant for specific research purposes. It is also important to remember that animal models cannot fully recreate the complexity of the clinical picture of epilepsy in humans, but they play an important role in understanding the mechanisms of the disease and developing new therapeutic approaches.

In conclusion, the review highlights the need for continuous improvement of existing animal models and the development of new ones to more accurately reflect the diversity of epilepsy phenotypes and provide more effective research and treatment methods. The need for new models of drug-resistant epilepsy, which could help in the development of fundamentally new antiepileptic drugs, remains particularly relevant.

Key words: epilepsy; animal models; absence epilepsy; drug resistant epilepsy; idiopathic epilepsy.

TO CITE THIS ARTICLE:

Mitina NN, Kondakova EV, Tarabykin VS, Babaev AA. Animal models of epilepsy. *Genes & cells*. 2023;18(4):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc568026>

Received: 04.08.2023 **Accepted:** 09.10.2023 **Published:** 04.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия является распространённым хроническим неврологическим расстройством, которое характеризуется спонтанными рецидивирующими припадками, включающими аномальные изменения в электрической активности нейронов [1]. Общее определение слова «припадок» — период аномального синхронного возбуждения нейрональной популяции [2]. Приступы характеризуются короткими эпизодами непроизвольного встряхивания, которые могут затрагивать часть или всё тело, а иногда сопровождаются потерей сознания и потерей контроля над кишечником или мочевым пузырем. Классические фенотипы эпилепсии классифицируют на две основные группы: генерализованные, характеризующиеся приступами, возникающими одновременно в двух полушариях; фокальные (парциальные), имеющие очаговое начало. В последние годы выделяют также отдельную группу пациентов с комбинированным типом фокальной и генерализованной эпилепсии, у которых диагностированы приступы как с очаговым, так и с генерализованным началом [3, 4]. В некоторых случаях приступы нефокальной эпилепсии проходят бессудорожно. Такие приступы обозначаются термином «абсансы» и характеризуются эпизодами временного изменения сознания продолжительностью 3–30 с, сопровождающимися другими проявлениями, такими как замирание, пристальный взгляд и трепетание век [1].

Эпилепсия поражает ~1% населения мира в возрасте от 20 лет и 3% — в возрасте от 75 лет [3]. В настоящее время в мире насчитывается более 51 млн человек с эпилепсией, и каждый год более чем у 4,9 млн человек развиваются новые случаи заболевания [5]. Близнецовые исследования демонстрируют, что вероятность передачи эпилепсии по наследству составляет от 25 до 70% [1]. Приблизительно 75% случаев эпилепсии начинается в детстве, что отражает повышенную восприимчивость развивающегося мозга к судорогам [6].

Использование животных моделей имеет важное значение для изучения эпилепсии, поскольку процесс эпилептогенеза не может быть в полной мере исследован на людях по этическим причинам. Крысы и мыши наиболее часто используются в данных экспериментах из-за морфологической структуры их мозга, сходной с человеческой [7]. В настоящем обзоре представлена краткая информация о моделировании эпилепсии; классификации моделей, основанной на фенотипе эпилепсии; а также о модели фармакорезистентной эпилепсии. Особое внимание уделялось аспектам, важным для выбора наиболее релевантных моделей в зависимости от целей исследования и конкретного фенотипа патологии.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Модели на животных позволяют понять потенциальные эпилептогенные механизмы, а также важны для разработки противоэпилептических препаратов и поиска новых методов лечения [8]. В настоящее время ни одна модель не может охватить все фенотипы припадков и идеально имитировать характеристики припадков у людей. Соответственно, выбор моделей может основываться на конкретных практических потребностях [9].

Почти все животные с центральной нервной системой, вероятно, страдают эпилепсией, поэтому спектр их модельных видов довольно широк. Последние несколько лет популярными становятся исследования, использующие в качестве модельных животных собак и кошек [10, 11]. Грызуны являются наиболее популярным видом для создания моделей эпилепсии, особенно тех, которые связаны с генными мутациями и генетическими модификациями, хотя другие животные, такие как приматы, также используются в подобных исследованиях [9].

При создании генетических моделей эпилепсии можно выделить два подхода. В первом случае используют уже известные гены, связанные с эпилепсией человека, и создаётся линия мышей, имеющих функционально идентичную мутацию. Вторая стратегия включает индукцию различных мутаций у мышей и последующее определение того, развивается ли в результате необходимый фенотип. С помощью таких моделей определяют конкретные гены-кандидаты, которые затем можно проверить на возможную причастность к эпилепсии у человека [12]. Одним из наиболее популярных способов получения таких мутаций является химический мутагенез, в частности индуцированный N-этил-N-нитрозомочевиной (ENU). ENU-мутагенез применяют, когда требуется высокоэффективная индукция случайным образом распределённых точечных мутаций. Кроме того, поскольку типичное мутагенное действие ENU представляет собой одонуклеотидные замены, оно способно вызывать все классы мутаций [13, 14]. Для последующего выявления новых генов, потенциально участвующих в патогенезе эпилепсии, в случае ENU-мутагенеза необходимы масштабный фенотипический скрининг; отбор особей, имеющих требуемый фенотип и закрепление признаков в ряду поколений. Отбор может проводиться с помощью классических для грызунов диагностических методик, таких как, например, оценка чувствительности к аудиогенной стимуляции. Созданные таким образом линии животных в дальнейшем используют непосредственно для картирования мутаций, а также для выявления и изучения потенциальных механизмов влияния повреждённого гена на развитие патологий [13].

За исключением некоторых ранних видов лечения, включая бромиды и фенобарбитал, противосудорожную активность всех клинически используемых препаратов определяют по большей части на моделях острых судорог у грызунов с использованием электростимуляции и подкожного введения пентилентетразола [15]. Однако в последние годы в центре внимания при тестировании эпилепсии оказались животные, не относящиеся к млекопитающим, в частности дрозофилы (*Drosophila melanogaster*), пиявки (*Hirudo verbena*), планарии (*Schmidtea mediterranea*), круглые черви (*Caenorhabditis elegans*), головастики (*Xenopus laevis*), данио рерио (взрослые и личинки). Этому способствовало множество факторов, в том числе повышенная экономическая эффективность, высокая генетическая корреляция с людьми и быстрое размножение, что в совокупности повышает эффективность изучения эпилепсии [7].

В исследованиях применяют как химические проконвульсанты (пилокарпин, каинат, пентилентетразол, никотин), так и электрическую индукцию эпилептогенеза. Кроме этого применяют депривацию сна, включение ответственных за эпилептический фенотип мутантных генов за счёт гомологичной рекомбинации (*Drosophila melanogaster*), высокие температуры (круглые черви) [7]. Головастиков (*Xenopus laevis*) используют в качестве животных моделей для изучения нарушений развития нервной системы и анализа гибели клеток, связанной с судорогами [16].

Дрозофил (особенно трансгенные и мутантные типы) широко использовали в качестве моделей для исследований генетически обусловленной эпилепсии. Судороги у дрозофил определяются как период кратких подёргиваний ног, за которым следует неспособность поддерживать стоячее положение с дрожанием ног, сокращениями мышц живота, взмахами и скрещиванием крыльев, а также разгибанием хоботка [16]. Помимо депривации сна и редактирования генома для моделирования эпилепсии применяют также индукцию судорог с помощью механического или температурного стресса, высокочастотной электрической стимуляции, воздействия на личинки импульсного синего света (470 нм) и магнитного поля [17].

Рыбки данио были признаны одной из наиболее широко используемых животных моделей и за последнее десятилетие завоевали репутацию альтернативы грызунам и другим животным моделям в исследованиях эпилепсии. Это обусловлено более простыми требованиями к их разведению и содержанию, а также более высокой плодовитостью по сравнению с грызунами [9]. Геном данио имеет 70% сходство с человеческим, а сами данио обладают сложной анатомией и поведением, что позволяет моделировать заболевания и проводить массовый скрининг лекарств. И взрослые данио, и личинки могут использоваться в качестве животных моделей для исследований эпилепсии, включая трансгенных рыбок данио [18].

КЛАССИФИКАЦИЯ МОДЕЛЕЙ, ОСНОВАННАЯ НА ФЕНОТИПЕ ЭПИЛЕПСИИ

МОДЕЛИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ТОНИКО-КЛОНИЧЕСКИХ ПРИПАДКОВ

Киндлинг — это модель хронических припадков, которая включает в себя прогрессирующее усиление возбудимости мозга с помощью повторяющихся возбуждающих раздражителей (электрических или химических), которые в конечном итоге вызывают припадочное расстройство. При электрическом разжигании обычно стимулируется определённая область мозга, например миндалина или гиппокамп, с помощью хронически имплантированных глубинных электродов [19]. Химическое разжигание осуществляется с помощью инъекций хемоконвульсантов: пилокарпина, пентилентетразола (PTZ), флюротила, каиновой или N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) [20]. В работе [21] показано, что эффект разжигания может быть также достигнут с помощью оптогенетической стимуляции. В оптогенетических моделях производятся искусственное включение светочувствительных белков в клеточные мембраны и оптический контроль нервной активности. В экспериментах используют вирусную трансдукцию, специфичную для типа клеток, экспрессию светочувствительных ионных каналов и интеграцию оптической стимуляции *in vivo* с методами внутриклеточной и внеклеточной регистрации. Модель разжигания также широко применяют в качестве модели височной эпилепсии, эпилептического статуса и миоклонических припадков [9].

Жидкостная перкуссионная травма способна вызывать у животных патологии, которые часто наблюдаются после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) человека [22]. Модель применяли в исследованиях на нескольких моделях животных, включая кроликов, кошек, крыс, мышей и свиней. Травму производили путём подачи импульса жидкости (~20 мс) непосредственно на поверхность твёрдой мозговой оболочки через трепанацию черепа, вызывая кратковременную деформацию ткани головного мозга [23]. Процедура приводила к нелетальному фокальному повреждению коры у животных, эффективно создавала посттравматические судороги и регионарный глиоз. Исследования также подтвердили полезность модели жидкостной перкуссии при оценке эффективности потенциальных противоэпилептических препаратов [24].

Модель падения веса Мармару использует гравитационные силы свободно падающего груза, чтобы вызвать очаговое или диффузное повреждение головного мозга [25].

Для моделирования припадков, вызванных ЧМТ, также могут использоваться интракраниальные инъекции веществ, содержащих ионы железа. ЧМТ приводит к возникновению и развитию эпилепсии, которая может быть связана с распадом эритроцитов и гемоглобина в ЦНС и последующим образованием свободных радикалов. Текущие исследования показали, что инъекции гемоглобина или солей железа (хлорид железа, FeCl₃) в кору головного мозга крыс могут вызывать хронические эпилептические припадки. Микроинъекции ионов трёхвалентного железа в мозг грызунов вызывают хронические повторяющиеся судороги и высвобождение глутамата в нервных волокнах, как у пациентов, страдающих эпилепсией [26].

Моделью для развития хронической посттравматической гипервозбудимости и эпилептогенеза является частично изолированный неокортикальный островок с интактным пиальным кровообращением («подрез») [27]. Модель создаётся путем хирургического разрезания участка серого вещества коры и белого вещества под ним, так что повреждённый участок в значительной степени изолирован от соседней коры и подкорковых структур. После этого эпилептиформные разряды могут быть зарегистрированы в срезах головного мозга *in vitro*, а электрические и поведенческие припадки могут наблюдаться *in vivo* у грызунов, а также кошек и обезьян [28].

Проникающее ранение головного мозга с высокой вероятностью приводит к развитию посттравматической эпилепсии. Наиболее релевантной моделью для такой патологии является модель проникающей баллистической травмы головного мозга. Взрослые крысы под анестезией получают проникающее ранение от дорсальной коры до вентрального гиппокампа с помощью высокоскоростной дрели с небольшим сверлом [29].

Широко применяется также модель аудиогенных судорог, в частности для исследований на животных, генетически склонных к припадкам. Аудиогенные приступы — это генерализованные припадки, вызванные высокоинтенсивной акустической стимуляцией. Ограничением модели аудиогенных приступов является отсутствие спонтанных рецидивов припадков без стимуляции [30].

МОДЕЛИ АБСАННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Абсансная эпилепсия — это разновидность идиопатической эпилепсии, для которой характерны генерализованные бессудорожные припадки, связанные с эпизодами кратковременного помутнения сознания и отсутствием произвольных движений. Абсансная эпилепсия встречается в основном у детей и имеет высокую степень фармакорезистентности: приблизительно в 30% случаев приступы резистентны к лекарственной терапии [31]. Существует несколько животных моделей абсансной эпилепсии, таких как электрическая стимуляция, химическая инъекция и генетические модели, в которых используются дрозофилы, мыши, крысы, бабуины и кошки [32–35]. Для химической индукции абсансной эпилепсии применяют пенициллин, низкие дозы пентилентетразола (L-PTZ), 4,5,6,7-тетрагидроизооксазол(4,5,-с)пиридин-3-ол (ТНПР) и гамма-гидроксibuтират (ГНВ), АУ-9944 (транс-1,4-бис[2-хлорбензиламиноэтил]циклогексана дигидрохлорид) и (МАМ)-АУ-9944 (транс-1,4-бис[2-хлорбензиламиноэтил]циклогексана дигидрохлорида метилазоксиметанол ацетат) [33].

В последние десятилетия выявлено, что генетические модели наиболее релевантны для исследований абсансной эпилепсии, так как генетические факторы играют в патогенезе данного заболевания решающую роль. Наиболее важными преимуществами генетических моделей по сравнению с химическими является наличие спонтанных припадков и симптомов, хорошо соотносящихся с клинической картиной абсансов у людей [31, 33].

Пошатывающиеся мыши являются популярной моделью абсансных припадков человека. Миссенс-мутация расположена на восьмой хромосоме в гене, кодирующем субъединицу $\alpha 1A$ потенциал-зависимого Ca^{2+} канала P/Q-типа. Мыши имеют характерный фенотип, состоящий из преходящих приступов дистонии, вызванных стрессом, кофеином или этанолом [36]. Припадки проявляются замиранием, принятием фиксированной позы и пристальным взглядом, что отражает симптомы, наблюдаемые у людей, а абсансные припадки подавляются антиабсансными препаратами [37].

Летаргические мыши имеют мутацию на 2-й хромосоме в гене *ССНВ4*, кодирующем субъединицу $\beta 4$, вспомогательную часть потенциал-зависимых кальциевых каналов, которые регулируют приток Ca^{2+} . Мутанты демонстрируют сложный нейроповеденческий фенотип, который включает абсансные приступы с фокальными двигательными судорогами, хроническую атаксию и гипоактивность. Кроме того, присутствуют приступы тяжёлого дискинетического двигательного поведения. Эти приступы могут быть спровоцированы специфическими воздействиями окружающей среды и химическими веществами, особенно теми, которые стимулируют двигательную активность [37].

Мыши Stargazer имеют мутацию на 15-й хромосоме в гене, который кодирует белок старгазин, имеющий структурное сходство с гамма-субъединицей потенциал-зависимых кальциевых (Ca^{2+}) каналов скелетных мышц. Этот белок играет модулирующую роль в потенциалзависимых кальциевых каналах. Кроме того, субъединица $\gamma 2$ необходима АМРА-рецепторам для синаптического нацеливания на ионотропные рецепторы глутамата. Фенотип соответствует типичным абсансам с сопутствующими дефектами мозжечка и внутреннего уха, проявляется атаксией, пароксизмальной дискинезией и подбрасыванием головы [38].

Характеристика абсансов у мышей Mocha такая же, как у мышей Stargazer. Фенотип сопровождается атаксией, тонико-клоническими судорогами, увеличением времени кровотечения [33]. У этих мышей обнаружена мутация в гене, кодирующем белок AP-3 δ на 10-й хромосоме. Комплекс AP-3 представляет собой гетеродимер, который регулирует транспортировку лизосом и других родственных органелл [39]. Мышей с медленно-волновой эпилепсией рассматривают как действующую модель абсансной эпилепсии из-за фенотипа

судорог и реакции на лекарственные препараты против абсансов. Основная мутация происходит в гене, кодирующем натрий-водородный обменник на 4-й хромосоме. Этот обменник регулирует гемостаз, объём клеток и митогенные ответы на факторы роста. В дополнение к абсансным припадкам у этих мутантов также проявляются атаксия, тонико-клонические судороги и дегенерация мозжечка [33].

Фенотип «утиная мышь» характеризуется помимо абсансов такими признаками, как атаксия, дискинезия конечностей и дисгенезия развития некоторых областей головного мозга, таких как мозжечок, продолговатый мозг и спинной мозг [40]. Мутация была обнаружена в гене *Cacna2d2*, кодирующем субъединицу $\alpha 2\delta 2$ потенциал-зависимого кальциевого канала. Вспомогательные субъединицы $\alpha 2\delta$ модулируют ток через каналы и образование синапсов. Эти каналы чрезвычайно проницаемы для Ca^{2+} в возбудимых и невозбудимых клетках и играют решающую роль в генезе припадков [41].

100% крыс GAERS (генетическая абсансная эпилепсия крыс из Страсбурга) демонстрируют ЭЭГ и поведенческие характеристики абсансных припадков в трёхмесячном возрасте. В течение жизни тяжесть приступов (продолжительность и частота) постепенно нарастает [33]. Как электрофизиологические, так и поведенческие характеристики хорошо согласуются с теми, которые наблюдаются у людей с типичной абсансной эпилепсией. Кроме того, чувствительность к противоэпилептическим препаратам близко соответствует тому, что было описано в клинике. Данный факт делает эту модель одной из самых прогностических [42]. Причиной является миссенс-мутация в гене, кодирующем субъединицу *Cav3.2* кальциевых каналов, которая приводит к повышенной поверхностной экспрессии канала и сопутствующему увеличению притока кальция [43].

У крыс линии WAG/Rij (инбредные крысы Wistar Albino Glaxo из Рейсвейка) и пациентов с детской абсансной эпилепсией было выявлено значительное сходство в клинической картине заболевания, включая сходство действия различных противоэпилептических препаратов. Фенотипические проявления припадков (миоклонические подёргивания лица, подёргивание глаз и наклоны головы) такие же, как у крыс GAERS. Кроме того, у крыс WAG/Rij наблюдаются поведенческие изменения, которые связаны с психоневрологическими расстройствами, характерными для пациентов с эпилепсией, такие как тревога и депрессия [44].

ПРОГРЕССИРУЮЩИЕ МИОКЛОНИЧЕСКИЕ ЭПИЛЕПСИИ

Прогрессирующие миоклонические эпилепсии представляют собой группу необычных генетически и клинически гетерогенных неврологических заболеваний, характеризующихся возникновением эпилептических припадков, миоклонических судорог и прогрессирующим неврологическим ухудшением, включая поражение мозжечка и деменцию [45, 46].

Ген *CLN3* кодирует баттенин — белок, участвующий в движении эндосом и лизосом с участием микротрубочек. При использовании модели мыши с дефицитом *Cln3* продемонстрировано, что астроциты и микроглия являются ключевыми игроками в развитии одной из форм миоклонической эпилепсии — нейронального цероидного липофуциноза, болезни Баттена. Астроциты у *Cln3*^{-/-} мышей демонстрируют повреждённый актин и цитоскелет из промежуточных филаментов, а также нарушенную способность распространять сигналы Ca^{2+} [47]. У них также наблюдается недостаточный захват глутамата из синаптической щели, что свидетельствует о нарушении связи между нейронами и глией в поражённом мозге [45].

Генетической моделью другой патологии — болезни Унверрихта–Лундборга — являются мыши, нокаутные по гену *CSTB* (*Cstb*^{-/-}). Фенотип включает миоклонические судороги, атаксию и прогрессирующую потерю нейронов вместе с атрофией мозжечка и коры головного мозга, которая усугубляется с возрастом [45].

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС

Эпилептический статус (status epilepticus, SE) представляет собой тяжёлое неотложное состояние, сопровождающееся повреждением нейронов, аномальными нейронными сетями и высокой смертностью. Это состояние часто возникает вследствие инсульта, ЧМТ, инфекции, нарушения обмена веществ или как часть синдрома отмены при употреблении алкоголя/наркотиков. Ранее SE определяли либо как припадок, длящийся ≥ 30 мин, либо как два или более последовательных приступа с отсутствием полного восстановления сознания между ними. Модели SE в общем случае представляют собой модели электрического и химического разжигания [48].

ВИСОЧНАЯ ЭПИЛЕПСИЯ

Эпилепсию височной доли можно разделить на две категории в зависимости от анатомического происхождения эпилептического очага. Мезиальная височная эпилепсия затрагивает гиппокамп, парагиппокампальную извилину и миндалевидное тело. Это наиболее распространённая форма височной эпилепсии, обычно связанная со склерозом гиппокампа. Латеральная височная эпилепсия характеризуется приступами в неокортикальной области височной доли. Данная патология чаще всего вторична по отношению к генетическим или приобретённым структурным/анатомическим поражениям. Этиология височных судорог обширна и включает ЧМТ, гиппокампальный склероз, инфекции, опухоли и сосудистые аномалии, а также генетически обусловленные патологии [49]. Одной из наиболее популярных моделей височной эпилепсии является классическая химическая раскочка. Помимо распространённых хемоconvульсантов, таких как кайнат и пентилентетразол, для моделирования височной эпилепсии используют инъекции столбнячного токсина или пенициллина [9].

Столбнячный токсин блокирует ГАМК-В-рецепторы, вызывая приступы судорог. Односторонняя интрагиппокампальная инъекция столбнячного токсина является установленной моделью височной эпилепсии. После латентного периода, составляющего около семи дней, могут регистрироваться периодические спонтанные приступы с более ранним возникновением в ипсилатеральном гиппокампе, которые затем могут генерализоваться. Приступы характеризуются эпизодами длительного пристального взгляда, клонусом передних конечностей, вертикальными стойками, падением и генерализованными тонико-клоническими судорогами [50].

Как классический эпилептогенный агент пенициллин широко используется при создании моделей эпилепсии на животных. Микроинъекции пенициллина в гиппокамп и сенсомоторную кору используют для создания моделей височной эпилепсии у грызунов и макак. Модель экспериментальной эпилепсии, индуцированной пенициллином, способствует возникновению острой фокальной эпилепсии в результате избыточных разрядов в нейронах коры, вызванных ингибированием тормозящего эффекта гамма-аминомасляной кислоты в результате взаимодействия пенициллина с системой ГАМК. Картина приступов при пенициллиновой модели сходна с височной эпилепсией в клинике: приступ начинается фокально и затем распространяется и генерализуется [51]. Заражение вирусом Тейлора (вирусом энцефаломиелимита мышей) хронически повышает предрасположенность к судорогам. Интрацеребровентрикулярная инъекция вируса вызывает у грызунов острые генерализованные судороги, за которыми следует латентный период, и в дальнейшем развиваются хронические спонтанные судороги, имитирующие классическое течение височной эпилепсии. Кроме того, патологические изменения включают потерю пирамидных нейронов в областях CA1 и CA2 гиппокампа, активацию микроглии, астроглиоз, апоптоз и воспаление [9].

Точно так же инъекции тутина (*coriaria lactone*), антагониста ГАМК-рецепторов, вызывали у крыс и приматов парциальные припадки, кульминацией которых были вторично-генерализованные тонико-клонические судороги. Последовательность событий и особенности поведения, наблюдаемые в этой модели, имитировали наблюдаемые при височной эпилепсии человека [52, 53].

Для индукции приступов также применяется модель гипертермических припадков. Фебрильные судороги, т.е. судороги, которые возникают во время лихорадки, не связанной с инфекцией ЦНС, являются распространённым расстройством, которым страдают до 5% детей в возрасте до 5 лет [54]. Исследования связывают случаи гипертермических судорог в детстве с развитием склероза гиппокампа и мезиальной височной эпилепсии в более позднем возрасте, особенно при наличии семейного анамнеза фебрильных судорог [55]. Для создания релевантной модели данного расстройства используют детёнышей грызунов, которых подвергают нагреванию до 40–42 °С потоком горячего воздуха в течение 30 мин, в результате чего развивается длительный гипертермический припадок. У животных, перенёсших фебрильные судороги, присутствуют спонтанные приступы во взрослом возрасте [30, 55].

Контролируемое корковое воздействие (CCI) является широко известной моделью травмы головного мозга, в которой используется поршень с пневматическим или электромагнитным управлением, чтобы вызвать воспроизводимое и хорошо контролируемое повреждение. Традиционно CCI представляет собой инвазивную модель, при которой открытая кора

головного мозга подвергается травме после краниэктомии. Модели CCI были успешно созданы у хорьков, а затем применены также для мышей, крыс, свиней и обезьян [56].

МОДЕЛЬ ГИПОКСИИ/ИШЕМИИ

Неонатальные судороги часто не поддаются лечению обычными противоэпилептическими препаратами и могут привести к эпилепсии в более позднем возрасте и когнитивному дефициту. Гипоксическая и/или ишемическая энцефалопатия является наиболее частой причиной судорог у новорождённых (составляет более двух третей всех случаев) [57].

В наиболее популярных моделях на грызунах для индукции неонатальных судорог используют воздействие только гипоксии на интактных животных или комбинацию гипоксии и окклюзии сонных артерий. Однако в таких моделях отсутствует системная гиперкапния, которая является фундаментальной составляющей асфиксии при рождении и оказывает большое влияние на возбудимость нейронов. Для моделирования родовой асфиксии детёнышей грызунов подвергают циклическому воздействию 9 и 5% O₂ при постоянном уровне 20% CO₂ [58].

Информация относительно наиболее распространённых моделей эпилепсии, доступных в настоящее время с учётом их трансляционной валидности и ограничений, представлена в табл. 1 [59–71].

Таблица 1. Преимущества и ограничения животных моделей эпилепсии

Table 1. Advantages and limitations of animal models of epilepsy

| Модель | Моделируемая патология | Релевантность модели | Ограничения модели | Животные |
|--|---|--|--|--------------------|
| Киндлинг | Модель генерализованных и вторично генерализующихся фокальных тонико-клонических припадков, височной эпилепсии, абсансной эпилепсии, эпилептического статуса и миоклонических припадков | Включает начальную травму и латентный период, после которого развиваются спонтанные рецидивирующие судороги, что соответствует клинической картине заболевания [9, 19] | Спонтанные припадки редки, их сложно зарегистрировать без длительной видеофиксации [9] | Грызуны, дрозофилы |
| Жидкостная перкуSSIONная травма | Посттравматическая эпилепсия | Легко воспроизводима и стандартизирована, параметры воздействия легко контролировать, клиническая картина соответствует наблюдаемой у пациентов [24, 59] | Редкие спонтанные припадки, требуется краниотомия [24, 59] | Млекопитающие |
| Модель падения веса Мармару | Посттравматическая эпилепсия | Адекватно имитирует диффузное повреждение при закрытой ЧМТ, включает кровоизлияние, нарушения сна, повышенную тревожность и когнитивные нарушения [60] | Редкие спонтанные припадки, высокая смертность, более лёгкие поведенческие и когнитивные нарушения, чем у людей [61] | Грызуны |
| Инъекции веществ, содержащих ионы железа | Посттравматическая эпилепсия, геморрагический инсульт | Имитирует гистологические повреждения, изменения ионных каналов и ионотропных рецепторов, отражает накопление в тканях железа, связанное с кровоизлиянием при проникающей ЧМТ [26, | Плохо изучены сопутствующие осложнения [26] | Грызуны |

| | | | | |
|--|---|---|--|----------------|
| | | 62] | | |
| Подрез | Хроническая посттравматическая гипервозбудимость после проникающего ранения | Является ценной для изучения деталей функциональных и структурных изменений неокортикальных ГАМК-ергических интернейронов и пирамидных нейронов, возникающих в месте очагового повреждения [63] | Отсутствуют спонтанные рецидивирующие приступы, значительные двигательные дефициты или когнитивные нарушения, повреждения не характерны для ЧМТ человека [9] | Грызуны, кошки |
| Модель проникающей баллистической травмы | Хроническая посттравматическая гипервозбудимость после проникающего ранения | Наиболее релевантная модель проникающего ранения головного мозга, включает механическое разрушение различных структур, а также возможность проникновения в ткани мозга инородных объектов, близко соответствует картине огнестрельного ранения [61] | Редкие спонтанные припадки, длительный латентный период, более ограниченный ущерб по сравнению с проникающей ЧМТ у человека [61] | Крысы |
| Модель аудиогенных судорог | Генерализованные тонико-клонические припадки, генетическая эпилепсия | Позволяет выявлять высокую предрасположенность к приступам без краниотомии, моделирует тонико-клонические судороги [30] | Отсутствие спонтанных припадков [30] | Грызуны |
| Пошатывающиеся мыши | Абсансная эпилепсия | Наиболее релевантная модель эпизодической атаксии отражает поведенческие симптомы, наблюдаемые у людей, приступы подавляются антиабсансными препаратами [64, 65] | Сложно оценить выраженность припадков без снятия ЭЭГ [64] | Мыши |
| Летаргические мыши | Абсансная эпилепсия | Судороги имеют поведенческие и электрографические профили, аналогичные абсансам у людей, модель подходит для оценки эффективности препаратов [66] | Сложно оценить выраженность припадков без снятия ЭЭГ [65] | Мыши |
| Мыши Stargazer | Абсансная эпилепсия | Демонстрирует сходный с человеческим фенотип приступов [65] | Сложно оценить выраженность припадков без снятия ЭЭГ, генетически модель не соответствует известным в клинике патологиям [9, 65] | Мыши |
| Мыши Mocha | Абсансная эпилепсия | Демонстрирует сходный с человеческим фенотип абсансных приступов [65] | Сложно оценить выраженность припадков без снятия ЭЭГ [65] | Мыши |
| Мыши с медленно-волновой эпилепсией | Абсансная эпилепсия | Демонстрирует сходный с человеческим фенотип приступов, подходит для оценки эффективности препаратов [9] | Сложно оценить выраженность припадков без снятия ЭЭГ [65] | Мыши |

| | | | | |
|-------------------------------------|------------------------------|---|---|---------|
| Утиная мышь | Абсансная эпилепсия | Имитирует абсансную эпилепсию, вызванную патологией кальциевых каналов [40, 41] | Модель демонстрирует нехарактерные для пациентов с абсансами проявления, такие как дискинезия конечностей и дисгенезия некоторых областей мозга [40, 41] | Мыши |
| Крысы GAERS | Абсансная эпилепсия | Электрофизиологические и поведенческие характеристики хорошо согласуются с симптомами людей, чувствительность к противосудорожным препаратам соответствует клинике [33, 43] | Сложно оценить выраженность припадков без снятия ЭЭГ, высокая вариативность фенотипа в зависимости от пола и от факторов окружающей среды [33, 65] | Крысы |
| Крысы WAG/Rij | Детская абсансная эпилепсия | Много сходства в клинической картине заболевания, включая действие различных препаратов. У модельных животных наблюдаются тревога и депрессия, характерные для пациентов [44] | Сложно оценить выраженность припадков без снятия ЭЭГ, высокая вариативность фенотипа в зависимости от пола, возраста и от факторов окружающей среды [44, 65] | Крысы |
| Мыши с дефицитом <i>Cln3</i> | Болезнь Баттена | Имитирует наиболее частую мутацию человека, вызывающую ювенильную болезнь Баттена. Наблюдаются характерное снижение нейрокогнитивных функций, поведенческие изменения и двигательный дефицит [67] | Модель не отражает характерную прогрессирующую потерю зрения, особенности и выраженность симптомов зависят от пола животного [67] | Мыши |
| Мыши, нокаутные по гену <i>CSTB</i> | Болезнь Унверрихта–Лундборга | Имитирует дефект цистатина В (<i>CSTB</i>) — мутацию человека, вызывающую прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, является перспективной для разработки генной терапии [45] | У нокаутных мышей экспрессия <i>CSTB</i> отсутствует, тогда как у пациентов около 10% белка продолжает экспрессироваться. Мыши демонстрируют более тяжелую патологию, характеризующуюся ранней инфантильной энцефалопатией и смертью [45] | Мыши |
| Столбнячный токсин | Височная эпилепсия | Модель отражает ГАМК-связанные эпилептогенные механизмы с двусторонней эпилептической активностью гиппокампа. Наблюдаются атрофия и | Отсутствие типичного склероза гиппокампа и потери нейронов, ограниченные спонтанные судороги [50] | Грызуны |

| | | | | |
|---|---|---|--|--------------------------------------|
| | | глиоз ткани, а также очаговая потеря пирамидных нейронов в области CA1 гиппокампа [50] | | |
| Микроинъекции пенициллина | Височная эпилепсия | Картина приступов сходна с височной эпилепсией в клинике: приступ начинается фокально, затем распространяется и генерализуется, патологические изменения включают потерю нейронов, пролиферацию глиальных клеток, склероз гиппокампа, уменьшение количества синапсов в области CA1 [51] | Спонтанные приступы отсутствуют, требуются повторные инъекции, модель не отражает сложный механизм эпилептогенеза у людей [51] | Грызуны и макаки |
| Заражение вирусом Тейлора | Височная эпилепсия | Отражает механизмы индуцированного вирусом эпилептогенеза, включает такие сопутствующие симптомы, как склероз гиппокампа, прорастание мшистых волокон и клеточную смерть [9] | Отсутствие рецидивирующих приступов, длительный латентный период, требуется стереотаксическая операция [9] | Мыши |
| Инъекции тугина | Височная эпилепсия | Последовательность событий и клиническая картина приступов имитируют наблюдаемые при височной эпилепсии человека [9] | Не обнаружено характерных для эпилепсии структурных изменений [9] | Грызуны, макаки-резусы |
| Модель гипертермических припадков | Мезиальная височная эпилепсия | Релевантна для эпилепсии, развивающейся у детей после фебрильных судорог, включает склероз гиппокампа [54, 55] | Отсутствуют спонтанные приступы [54, 55] | Грызуны |
| Контролируемое корковое воздействие | Хроническая посттравматическая гипервозбудимость и височная эпилепсия | Включает прорастание мшистых волокон в зубчатой извилине гиппокампа, структурно-функциональные нейросетевые изменения, ранние судорожные приступы [56] | Требуется проведение краниотомии [56] | Хорёк, мышь, крыса, свинья, обезьяна |
| Модель гипоксии/ишемии | Гипоксическая и/или ишемическая энцефалопатия | Демонстрирует поведенческие изменения (агрессия, нарушения памяти, социальный дефицит). Наблюдается прорастание мшистых волокон, аномальная возбудимость и пластичность сетей гиппокампа [57, 58] | Отсутствует системная гиперкапния, высокая смертность, редкие спонтанные приступы [57, 58] | Грызуны |
| Фенитоин/ламотридж ин-резистентный киндлинг | Фармакорезистентная эпилепсия | Сохраняет все особенности обычного киндлинга, фенотип не отличается от животных, реагирующих на препараты, при этом приступы не подавляются фенитоином и | Нет спонтанных рецидивирующих припадков [68] | Грызуны |

| | | | | |
|--|-------------------------------|---|---|-----------|
| | | ламотриджином [68] | | |
| Внутригиппокампальная каинатная модель | Фармакорезистентная эпилепсия | Модель сохраняет все особенности обычного киндлинга [68–70] | Нет спонтанных рецидивирующих припадков [68–70] | Грызуны |
| Модель фармакорезистентных фокальных судорог с частотой 6 Гц | Фармакорезистентная эпилепсия | Модель сохраняет все особенности обычного киндлинга [68–70] | Нет спонтанных рецидивирующих припадков [68–70] | Мыши |
| Дрозофилы с фенотипом <i>bss</i> | Фармакорезистентная эпилепсия | Судороги не подавляются препаратами [16] | Для приближения модели к эпилепсии человека требуются дополнительные модификации, например включение экспрессии человеческих генов [16] | Дрозофилы |
| Фармакорезистентная эпилепсия у собак | Фармакорезистентная эпилепсия | Не требует специфических манипуляций, в исследованиях участвуют животные, имеющие естественный фенотип фармакорезистентных судорог, присутствуют спонтанные припадки [71] | Менее удобная и более дорогостоящая для исследований [71] | Собаки |

Примечание: ЧМТ — черепно-мозговая травма. Note: TBI is a traumatic brain injury.

МОДЕЛИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов эпилептогенеза, более 30% пациентов остаются устойчивыми к доступным методам лечения [68].

Фармакорезистентная эпилепсия исследуется на различных модельных объектах. Особо распространены модели на грызунах, демонстрирующие различную степень фармакорезистентности. В эту группу входят фенитоин/ламотриджин-резистентный киндлинг, мышьяная модель парциальных припадков, внутригиппокампальная каинатная модель, модель эпилептического статуса у крыс после химической или электрической стимуляции.

В 1986 году W. Löscher с соавт. [69] предложили киндлинг в качестве модели для исследования трудноизлечимой эпилепсии. Позже было показано, что данная модель лучше воспроизводит фокальную эпилепсию у человека. В этих исследованиях использовали ежедневную однократную электрическую стимуляцию базолатеральной миндалины до тех пор, пока все крысы не проявят одинаковую максимальную реакцию. В итоге были сделаны выводы, что крысы с резистентностью к фенитоину являются уникальным объектом для исследования механизмов лекарственной устойчивости при эпилепсии. В частности, патофизиологические процессы у резистентных к фенитоину крыс могут быть сопоставлены с таковыми у крыс в модели киндлинга, которые реагируют на этот препарат [70].

Кроме того, модели эпилепсии с лекарственной устойчивостью были успешно созданы у собак [71], и доказано, что они подходят для оценки терапевтического эффекта противоэпилептических препаратов [9].

Среди различных современных моделей мышьяная модель фармакорезистентных фокальных судорог с частотой 6 Гц в настоящее время наиболее широко используется в доклинических исследованиях противосудорожных препаратов, но несколько других моделей полезны как для идентификации, так и для дифференциации исследуемых соединений [68]. Развитие данных моделей имеет важное значение для изучения патогенеза рефрактерной эпилепсии, а также разработки принципиально новых противосудорожных препаратов [15].

Мутанты дрозофилы с натрий-ионными каналопатиями, например с фенотипом *bss*, потенциально могут стать моделью фармакорезистентной эпилепсии человека. Такие мухи более склонны к судорожным приступам, которые, как правило, очень трудно подавить с помощью супрессорных мутаций или препаратов. Возможно также смоделировать

человеческую рефрактерную эпилепсию у дрозофилы, вызывая у мутантных мух *bss* сверхэкспрессию MRP1 человека (белок, ассоциированный с рефрактерной эпилепсией) [16]. Идеальная модель фармакорезистентной эпилепсии должна иметь фармакологический профиль, устойчивый как минимум к двум из существующих противосудорожных препаратов [72]. Ни одна животная модель не может передать все особенности состояния человека, однако именно совокупность фармакорезистентных моделей фиксирует многие процессы, наблюдаемые при судорогах [68]. В настоящее время существует острая необходимость в более простых моделях фармакорезистентной эпилепсии, подходящих для скрининга различных соединений с целью обнаружения эффективных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модели на животных жизненно необходимы для исследований патофизиологии эпилепсии, потенциальных механизмов эпилептогенеза, для разработки и выбора препаратов, а также оценки их побочных эффектов. Учитывая сложность и высокую гетерогенность фенотипов и сопутствующих заболеваний, животные модели не могут полностью воссоздать реальную клиническую картину судорог у человека. Важное значение для исследований имеет подбор максимально релевантных моделей, учитывающих особенности конкретного фенотипа. Кроме того, для будущих исследований необходимы постоянное совершенствование существующих моделей и разработка новых.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Н.Н. Митина — поиск литературных источников, обзор литературы, подготовка и написание текста статьи; Е.В. Кондакова — поиск литературных источников, обзор литературы, правка и финальное редактирование; В.С. Тарабыкин — концептуализация и редактирование статьи; А.А. Бабаев — формулирование идеи и основных элементов статьи, финальное редактирование и правка. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Научное исследование проведено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FSWR-2023-0029).

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

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. N.N. Mitina — search for literary sources, literature review, preparation and writing the text of the article; E.V. Kondakova — search for literary sources, final editing and correcting the article; V.S. Tarabykin — editing the article; A.A. Babaev — final editing and correcting the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding source. This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project N FSWR-2023-0029).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen T., Giri M., Xia Z., et al. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017. Vol. 13. P. 1841–1859. doi: 10.2147/NDT.S142032
2. Scharfman H.E. The neurobiology of epilepsy // *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007. Vol. 7, N 4. P. 348–354. doi: 10.1007/s11910-007-0053-z
3. Browne T.R., Holmes G.L. *Handbook of epilepsy.* 4th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

4. Ellis C.A., Ottman R., Epstein M.P., Berkovic S.F. Generalized, focal, and combined epilepsies in families: new evidence for distinct genetic factors // *Epilepsia*. 2020. Vol. 61, N 12. P. 2667–2674. doi: 10.1111/epi.16732
5. Mesraoua B., Brigo F., Lattanzi S., et al. Drug-resistant epilepsy: definition, pathophysiology, and management // *J Neurol Sci*. 2023. Vol. 452. P. 120766. doi: 10.1016/j.jns.2023.120766
6. Stafstrom C.E., Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015. Vol. 5, N 6. P. a022426. doi: 10.1101/cshperspect.a022426
7. Johan Arief M.F., Yap J.L., Kumari Y., Shaikh M.F. A systematic review on non-mammalian models in epilepsy research // *Front Pharmacol*. 2018. Vol. 9. P. 655. doi: 10.3389/fphar.2018.00655
8. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs // *Seizure*. 2011. Vol. 20, N 5. P. 359–368. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.003
9. Wang Y., Wei P., Yan F., et al. Animal models of epilepsy: a phenotype-oriented review // *Aging Dis*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 215–231. doi: 10.14336/AD.2021.0723
10. Löscher W. Dogs as a natural animal model of epilepsy // *Front Vet Sci*. 2022. Vol. 9. P. 928009. doi: 10.3389/fvets.2022.928009
11. Kitz S., Thalhammer J.G., Glantschnigg U., et al. Feline temporal lobe epilepsy: review of the experimental literature // *J Vet Intern Med*. 2017. Vol. 31, N 3. P. 633–640. doi: 10.1111/jvim.14699
12. Noebels J.L. Modeling human epilepsies in mice // *Epilepsia*. 2001. Vol. 42 Suppl 5. P. 11–15. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.0420s5011.x
13. Borisova E.V., Turovsky E.A., Turovskaya M.V., et al. ENU mutagenesis as a tool for identifying novel mouse models of epilepsy // *Opera Medica et Physiologica*. 2021. Vol. 8, N 1. P. 5–11. doi: 10.24412/2500-2295-2021-1-5-11
14. Stottmann R., Beier D. ENU mutagenesis in the mouse // *Curr Protoc Hum Genet*. 2014. Vol. 82. P. 15. doi: 10.1002/0471142905.hg1504s82
15. Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs // *Neurochem Res*. 2017. Vol. 42, N 7. P. 1873–1888. doi: 10.1007/s11064-017-2222-z
16. Cunliffe V.T., Baines R.A., Giachello C.N., et al. Epilepsy research methods update: Understanding the causes of epileptic seizures and identifying new treatments using non-mammalian model organisms // *Seizure*. 2015. Vol. 24. P. 44–51. doi: 10.1016/j.seizure.2014.09.018
17. Marley R., Giachello C.N., Scrutton N.S., Baines R.A., Jones A.R. Cryptochrome-dependent magnetic field effect on seizure response in *Drosophila* larvae // *Sci Rep*. 2014. Vol. 4. P. 5799. doi: 10.1038/srep05799
18. Cho S.J., Byun D., Nam T.S., et al. Zebrafish as an animal model in epilepsy studies with multichannel EEG recordings // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 3099. Corrected and published from: *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 18112. doi: 10.1038/s41598-017-03482-6
19. Hui Y., Ahmad N., Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models // *Iran J Basic Med Sci*. 2013. Vol. 16, N 11. P. 1119–1132.
20. Lévesque M., Biagini G., de Curtis M., et al. The pilocarpine model of mesial temporal lobe epilepsy: over one decade later, with more rodent species and new investigative approaches // *Neurosci Biobehav Rev*. 2021. Vol. 130. P. 274–291. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.020
21. Cela E., McFarlan A.R., Chung A.J., et al. An optogenetic kindling model of neocortical epilepsy // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 5236. doi: 10.1038/s41598-019-41533-2
22. Clausen F., Hansson H.A., Raud J., Marklund N. Intranasal administration of the antiseizure peptide af-16 reduces edema and improves cognitive function following diffuse traumatic brain injury in the rat // *Front Neurol*. 2017. Vol. 8. P. 39. doi: 10.3389/fneur.2017.00039
23. Katz P.S., Molina P.E. A lateral fluid percussion injury model for studying traumatic brain injury in rats // *Methods Mol Biol*. 2018. Vol. 1717. P. 27–36. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_3
24. Eakin K., Rowe R.K., Lifshitz J. Modeling fluid percussion injury: relevance to human traumatic brain injury // *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015.

25. Albert-Weissenberger C., Sirén A.L. Experimental traumatic brain injury // *Exp Transl Stroke Med.* 2010. Vol. 2, N 1. P. 16. doi: 10.1186/2040-7378-2-16
26. Chen S., Chen Y., Zhang Y., et al. Iron metabolism and ferroptosis in epilepsy // *Front Neurosci.* 2020. Vol. 14. P. 601193. doi: 10.3389/fnins.2020.601193
27. Prince D.A., Parada I., Scalise K., et al. Epilepsy following cortical injury: cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis // *Epilepsia.* 2009. Vol. 50 Suppl 2. P. 30–40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.02008.x
28. Ping X., Jin X. Chronic posttraumatic epilepsy following neocortical undercut lesion in mice // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 6. P. e0158231. doi: 10.1371/journal.pone.0158231
29. Kendirli M.T., Rose D.T., Bertram E.H. A model of posttraumatic epilepsy after penetrating brain injuries: effect of lesion size and metal fragments // *Epilepsia.* 2014. Vol. 55, N 12. P. 1969–1977. doi: 10.1111/epi.12854
30. Kandratavicius L., Balista P.A., Lopes-Aguiar C., et al. Animal models of epilepsy: use and limitations // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014. Vol. 10. P. 1693–1705. doi: 10.2147/NDT.S50371
31. Crunelli V., Lőrincz M.L., McCafferty McC., et al. Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures // *Brain.* 2020. Vol. 143, N 8. P. 2341–2368. doi: 10.1093/brain/awaa072
32. Fischer F.P., Karge R.A., Weber Y.G., et al. *Drosophila melanogaster* as a versatile model organism to study genetic epilepsies: an overview // *Front Mol Neurosci.* 2023. Vol. 16. P. 1116000. doi: 10.3389/fnmol.2023.1116000
33. Jafarian M., Esmaeil Alipour M., Karimzadeh F. Experimental models of absence epilepsy // *Basic Clin Neurosci.* 2020. Vol. 11, N 6. P. 715–726. doi: 10.32598/bcn.11.6.731.1
34. Pinault D., O'Brien T.J. Cellular and network mechanisms of genetically-determined absence seizures // *Thalamus Relat Syst.* 2005. Vol. 3, N 3. P. 181–203. doi: 10.1017/S1472928807000209
35. Salinas F.S., Szabó C.Á. Resting-state functional connectivity in the baboon model of genetic generalized epilepsy // *Epilepsia.* 2015. Vol. 56, N 10. P. 1580–1589. doi: 10.1111/epi.13115
36. Chen G., Popa L.S., Wang X., et al. Low-frequency oscillations in the cerebellar cortex of the tottering mouse // *J Neurophysiol.* 2009. Vol. 101, N 1. P. 234–245. doi: 10.1152/jn.90829.2008
37. Khan Z., Jinnah H.A. Paroxysmal dyskinesias in the lethargic mouse mutant // *J Neurosci.* 2002. Vol. 22, N 18. P. 8193–8200. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08193.2002
38. Menuz K., Nicoll R.A. Loss of inhibitory neuron AMPA receptors contributes to ataxia and epilepsy in stargazer mice // *J Neurosci.* 2008. Vol. 28, N 42. P. 10599–10603. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2732-08.2008
39. Nakatsu F., Okada M., Mori F., et al. Defective function of GABA-containing synaptic vesicles in mice lacking the AP-3B clathrin adaptor // *J Cell Biol.* 2004. Vol. 167, N 2. P. 293–302. doi: 10.1083/jcb.200405032
40. Barclay J., Balaguero N., Mione M., et al. Ducky mouse phenotype of epilepsy and ataxia is associated with mutations in the *Cacna2d2* gene and decreased calcium channel current in cerebellar Purkinje cells // *J Neurosci.* 2001. Vol. 21, N 16. P. 6095–6104. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-16-06095.2001
41. Donato R., Page K.M., Koch D., et al. The ducky(2J) mutation in *Cacna2d2* results in reduced spontaneous Purkinje cell activity and altered gene expression // *J Neurosci.* 2006. Vol. 26, N 48. P. 12576–12586. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3080-06.2006
42. Depaulis A., David O., Charpier S. The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies // *J Neurosci Methods.* 2016. Vol. 260. P. 159–174. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.022
43. Proft J., Rzhpetskyy Y., Lazniewska J., et al. The *Cacna1h* mutation in the GAERS model of absence epilepsy enhances T-type Ca^{2+} currents by altering calnexin-dependent trafficking of $Ca_v3.2$ channels // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7, N 1. P. 11513. doi: 10.1038/s41598-017-11591-5
44. Sarkisova K., van Luijtelaaar G. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011. Vol. 35, N 4. P. 854–876. Corrected and published from: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012. Vol. 36, N 1. P. 212. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.010

45. Sanz P., Serratosa J.M. Neuroinflammation and progressive myoclonus epilepsies: from basic science to therapeutic opportunities // *Expert Rev Mol Med*. 2020. Vol. 22. P. e4. doi: 10.1017/erm.2020.5
46. Parviainen L., Dihanich S., Anderson G.W., et al. Glial cells are functionally impaired in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis and detrimental to neurons // *Acta Neuropathol Commun*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 74. doi: 10.1186/s40478-017-0476-y
47. Orsini A., Valetto A., Bertini V., et al. The best evidence for progressive myoclonic epilepsy: a pathway to precision therapy // *Seizure*. 2019. Vol. 71. P. 247–257. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.012
48. Ahmed Juvale I.I., Che Has A.T. The evolution of the pilocarpine animal model of status epilepticus // *Heliyon*. 2020. Vol. 6, N 7. P. e04557. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04557
49. McIntosh W.C., M Das J. Temporal seizure. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023.
50. Ferecskó A.S., Jiruska P., Foss L., et al. Structural and functional substrates of tetanus toxin in an animal model of temporal lobe epilepsy // *Brain Struct Funct*. 2015. Vol. 220, N 2. P. 1013–1029. doi: 10.1007/s00429-013-0697-1
51. Dogru Y.Z., Nacar T., Erat M. Effect of adropin on seizure activity in rats with penicillin-induced epilepsy // *Epilepsy Res*. 2023. Vol. 194. P. 107170. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107170
52. Hong Z., Yang T.H., Tang M.H., et al. A novel kindling model of temporal lobe epilepsy in rhesus monkeys induced by coriaria lactone // *Epilepsy Behav*. 2013. Vol. 29, N 3. P. 457–465. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.07.028
53. He S., Qiu X., Wang J., et al. Behavioral and brain structural changes in kindled rats induced by coriaria lactone/pentyletetrazol // *Front Behav Neurosci*. 2021. Vol. 15. P. 727872. doi: 10.3389/fnbeh.2021.727872
54. Wu D., Tang Y., Li W., et al. Thermo-sensitive micelles extend therapeutic potential for febrile seizures // *Signal Transduct Target Ther*. 2021. Vol. 6, N 1. P. 296. doi: 10.1038/s41392-021-00638-9
55. S., Zannino C., Lucchino V., et al. Human iPSC modeling of genetic febrile seizure reveals aberrant molecular and physiological features underlying an impaired neuronal activity // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 5. P. 1075. doi: 10.3390/biomedicines10051075
56. Osier N., Dixon C.E. The controlled cortical impact model of experimental brain trauma: overview, research applications, and protocol // *Methods Mol Biol*. 2016. Vol. 1462. P. 177–192. doi: 10.1007/978-1-4939-3816-2_11
57. Sun H., Juul H.M., Jensen F.E. Models of hypoxia and ischemia-induced seizures // *J Neurosci Methods*. 2016. Vol. 260. P. 252–260. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.09.023
58. Gailus B., Naundorf H., Welzel L., et al. Long-term outcome in a noninvasive rat model of birth asphyxia with neonatal seizures: cognitive impairment, anxiety, epilepsy, and structural brain alterations // *Epilepsia*. 2021. Vol. 62, N 11. P. 2826–2844. doi: 10.1111/epi.17050
59. Alder J., Fujioka W., Lifshitz J., et al. Lateral fluid percussion: model of traumatic brain injury in mice // *J Vis Exp*. 2011. N 54. P. 3063. doi: 10.3791/3063
60. Shandra O., Winemiller A.R., Heithoff B.P., et al. Repetitive diffuse mild traumatic brain injury causes an atypical astrocyte response and spontaneous recurrent seizures // *J Neurosci*. 2019. Vol. 39, N 10. P. 1944–1963. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1067-18.2018
61. Brady R.D., Casillas-Espinosa P.M., Agoston D.V., et al. Modelling traumatic brain injury and posttraumatic epilepsy in rodents // *Neurobiol Dis*. 2019. Vol. 123. P. 8–19. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.007
62. Santana-Gomez C.E., Medel-Matus J.S., Rundle B.K. Animal models of post-traumatic epilepsy and their neurobehavioral comorbidities // *Seizure*. 2021. Vol. 90. P. 9–16. doi: 10.1016/j.seizure.2021.05.008
63. Golub V.M., Reddy D.S. Post-traumatic epilepsy and comorbidities: advanced models, molecular mechanisms, biomarkers, and novel therapeutic interventions // *Pharmacol Rev*. 2022. Vol. 74, N 2. P. 387–438. doi: 10.1124/pharmrev.121.000375
64. Ebner T.J., Carter R.E., Chen G. Tottering mouse. In: Manto M., Gruol D., Schmammann J., editors. *Handbook of the cerebellum and cerebellar disorders*. Springer, Cham. 2020. doi: 10.1007/978-3-319-97911-3_67-2

65. Harper A. Mouse models of neurological disorders — a comparison of heritable and acquired traits // *Biochim Biophys Acta*. 2010. Vol. 1802, N 10. P. 785–795. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.05.009
66. Hosford D.A., Wang Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, and topiramate against human absence seizures // *Epilepsia*. Vol. 38, N 4. P. 408–414. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01729.x
67. Langin L., Johnson T.B., Kovács A.D., et al. A tailored Cln3^{Q352X} mouse model for testing therapeutic interventions in CLN3 Batten disease // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 10591. doi: 10.1038/s41598-020-67478-5
68. Löscher W., White H.S. Animal models of drug-resistant epilepsy as tools for deciphering the cellular and molecular mechanisms of pharmacoresistance and discovering more effective treatments // *Cells*. 2023. Vol. 12, N 9. P. 1233. doi: 10.3390/cells12091233
69. Löscher W., Jäckel R., Czuczwar S.J. Is amygdala kindling in rats a model for drug-resistant partial epilepsy? // *Exp Neurol*. 1986. Vol. 93, N 1. P. 211–226. doi: 10.1016/0014-4886(86)90160-3
70. Löscher W. Animal models of intractable epilepsy // *Prog Neurobiol*. 1997. Vol. 53, N 2. P. 239–258. doi: 10.1016/s0301-0082(97)00035-x
71. Jambroszyk M., Tipold A., Potschka H. Add-on treatment with verapamil in pharmacoresistant canine epilepsy // *Epilepsia*. 2011. Vol. 52, N 2. P. 284–291. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02886.x
72. Stables J.P., Bertram E., Dudek F.E., et al. Therapy discovery for pharmacoresistant epilepsy and for disease-modifying therapeutics: summary of the NIH/NINDS/AES models II workshop // *Epilepsia*. 2003. Vol. 44, N 12. P. 1472–1478. doi: 10.1111/j.0013-9580.2003.32803.x

REFERENCES

1. Chen T, Giri M, Xia Z, et al. Genetic and epigenetic mechanisms of epilepsy: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1841–1859. doi: 10.2147/NDT.S142032
2. Scharfman HE. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2007;7(4):348–354. doi: 10.1007/s11910-007-0053-z
3. Browne TR, Holmes GL. *Handbook of epilepsy*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
4. Ellis CA, Ottman R, Epstein MP, Berkovic SF. Generalized, focal, and combined epilepsies in families: new evidence for distinct genetic factors // *Epilepsia*. 2020. Vol. 61, N 12. P. 2667–2674. doi: 10.1111/epi.16732
5. Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, et al. Drug-resistant epilepsy: definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci*. 2023;452:120766. doi: 10.1016/j.jns.2023.120766
6. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6):a022426. doi: 10.1101/cshperspect.a022426
7. Johan Arief MF, Choo BKM, Yap JLet al. A systematic review on non-mammalian models in epilepsy research. *Front Pharmacol*. 2018;9:655. doi: 10.3389/fphar.2018.00655
8. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2011;20(5):359–368. doi: 10.1016/j.seizure.2011.01.003
9. Wang Y, Wei P, Yan F, et al. Animal models of epilepsy: a phenotype-oriented review. *Aging Dis*. 2022;13(1):215–231. doi: 10.14336/AD.2021.0723
10. Löscher W. Dogs as a natural animal model of epilepsy. *Front Vet Sci*. 2022;9:928009. doi: 10.3389/fvets.2022.928009
11. Kitz S, Thalhammer JG, Glantschnigg U, et al. Feline temporal lobe epilepsy: review of the experimental literature. *J Vet Intern Med*. 2017;31(3):633–640. doi: 10.1111/jvim.14699
12. Noebels JL. Modeling human epilepsies in mice. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 5:11–15. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.0420s5011.x
13. Borisova EV., Turovsky E.A., Turovskaya M.V., et al. ENU mutagenesis as a tool for identifying novel mouse models of epilepsy. *Opera Medica et Physiologica*. 202;8(1):5–11. doi: 10.24412/2500-2295-2021-1-5-11

14. Stottmann R, Beier D. ENU Mutagenesis in the mouse. *Curr Protoc Hum Genet.* 2014;82:15.4.1–15.4.10. doi: 10.1002/0471142905.hg1504s82
15. Löscher W. Animal models of seizures and epilepsy: past, present, and future role for the discovery of antiseizure drugs. *Neurochem Res.* 2017;42(7):1873–1888. doi: 10.1007/s11064-017-2222-z
16. Cunliffe VT, Baines RA, Giachello CN, et al. Epilepsy research methods update: Understanding the causes of epileptic seizures and identifying new treatments using non-mammalian model organisms. *Seizure.* 2015;24:44–51. doi: 10.1016/j.seizure.2014.09.018
17. Marley R, Giachello CN, Scrutton NS, et al. Cryptochrome-dependent magnetic field effect on seizure response in *Drosophila* larvae. *Sci Rep.* 2014;4:5799. doi: 10.1038/srep05799
18. Cho SJ, Byun D, Nam TS, et al. Zebrafish as an animal model in epilepsy studies with multichannel EEG recordings. *Sci Rep.* 2017;7(1):3099. Corrected and published from: *Sci Rep.* 2017;7(1):18112. doi: 10.1038/s41598-017-03482-6
19. Hui Yin Y, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16(11):1119–1132.
20. Lévesque M, Biagini G, de Curtis M, et al. The pilocarpine model of mesial temporal lobe epilepsy: over one decade later, with more rodent species and new investigative approaches. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;130:274–291. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.020
21. Cela E, McFarlan AR, Chung AJ, et al. An Optogenetic kindling model of neocortical epilepsy. *Sci Rep.* 2019;9(1):5236. doi: 10.1038/s41598-019-41533-2
22. Clausen F, Hansson HA, Raud J, Marklund N. Intranasal administration of the antiseizure peptide af-16 reduces edema and improves cognitive function following diffuse traumatic brain injury in the rat. *Front Neurol.* 2017;8:39. doi: 10.3389/fneur.2017.00039
23. Katz PS, Molina PE. A lateral fluid percussion injury model for studying traumatic brain injury in rats. *Methods Mol Biol.* 2018;1717:27–36. doi: 10.1007/978-1-4939-7526-6_3
24. Eakin K, Rowe RK, Lifshitz J. Modeling fluid percussion injury: relevance to human traumatic brain injury. In: Kobeissy FH, editor. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015.
25. Albert-Weissenberger C, Sirén AL. Experimental traumatic brain injury. *Exp Transl Stroke Med.* 2010;2(1):16. doi: 10.1186/2040-7378-2-16
26. Chen S, Chen Y, Zhang Y, et al. Iron metabolism and ferroptosis in epilepsy. *Front Neurosci.* 2020;14:601193. doi: 10.3389/fnins.2020.601193
27. Prince DA, Parada I, Scalise K, et al. Epilepsy following cortical injury: cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 2:30–40. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.02008.x
28. Ping X, Jin X. Chronic posttraumatic epilepsy following neocortical undercut lesion in mice. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158231. doi: 10.1371/journal.pone.0158231
29. Kendirli MT, Rose DT, Bertram EH. A model of posttraumatic epilepsy after penetrating brain injuries: effect of lesion size and metal fragments. *Epilepsia.* 2014;55(12):1969–1977. doi: 10.1111/epi.12854
30. Kandratavicius L, Balista PA, Lopes-Aguiar C, et al. Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1693–1705. doi: 10.2147/NDT.S50371
31. Crunelli V, Lőrincz ML, McCafferty C, et al. Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain.* 2020;143(8):2341–2368. doi: 10.1093/brain/awaa072
32. Fischer FP, Karge RA, Weber YG, et al. *Drosophila melanogaster* as a versatile model organism to study genetic epilepsies: an overview. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1116000. doi: 10.3389/fnmol.2023.1116000
33. Jafarian M, Esmaeil Alipour M, Karimzadeh F. Experimental models of absence epilepsy. *Basic Clin Neurosci.* 2020;11(6):715–726. doi: 10.32598/bcn.11.6.731.1
34. Pinault D, O'Brien TJ. Cellular and network mechanisms of genetically-determined absence seizures. *Thalamus Relat Syst.* 2005;3(3):181–203. doi: 10.1017/S1472928807000209
35. Salinas FS, Szabó C. Resting-state functional connectivity in the baboon model of genetic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(10):1580–1589. doi: 10.1111/epi.13115
36. Chen G, Popa LS, Wang X, et al. Low-frequency oscillations in the cerebellar cortex of the tottering mouse. *J Neurophysiol.* 2009;101(1):234–245. doi: 10.1152/jn.90829.2008

37. Khan Z, Jinnah HA. Paroxysmal dyskinesias in the lethargic mouse mutant. *J Neurosci.* 2002;22(18):8193–8200. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-18-08193.2002
38. Menuz K, Nicoll RA. Loss of inhibitory neuron AMPA receptors contributes to ataxia and epilepsy in stargazer mice. *J Neurosci.* 2008;28(42):10599–10603. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2732-08.2008
39. Nakatsu F, Okada M, Mori F, et al. Defective function of GABA-containing synaptic vesicles in mice lacking the AP-3B clathrin adaptor. *J Cell Biol.* 2004;167(2):293–302. doi: 10.1083/jcb.200405032
40. Barclay J, Balaguero N, Mione M, et al. Ducky mouse phenotype of epilepsy and ataxia is associated with mutations in the *Cacna2d2* gene and decreased calcium channel current in cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci.* 2001;21(16):6095–6104. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-16-06095.2001
41. Donato R, Page KM, Koch D, et al. The ducky(2J) mutation in *Cacna2d2* results in reduced spontaneous Purkinje cell activity and altered gene expression. *J Neurosci.* 2006;26(48):12576–12586. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3080-06.2006
42. Depaulis A, David O, Charpier S. The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. *J Neurosci Methods.* 2016;260:159–174. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.022
43. Proft J, Rzhetsky Y, Lazniewska J, et al. The *Cacna1h* mutation in the GAERS model of absence epilepsy enhances T-type Ca^{2+} currents by altering calnexin-dependent trafficking of $Ca_v3.2$ channels. *Sci Rep.* 2017;7(1):11513. doi: 10.1038/s41598-017-11591-5
44. Sarkisova K, van Luijtelar G. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(4):854–876. Corrected and published from: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;36(1):212. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.010
45. Sanz P, Serratosa JM. Neuroinflammation and progressive myoclonus epilepsies: from basic science to therapeutic opportunities. *Expert Rev Mol Med.* 2020;22:e4. doi: 10.1017/erm.2020.5
46. Parviainen L, Dihanich S, Anderson GW, et al. Glial cells are functionally impaired in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis and detrimental to neurons. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5(1):74. doi: 10.1186/s40478-017-0476-y
47. Orsini A, Valetto A, Bertini V, et al. The best evidence for progressive myoclonic epilepsy: A pathway to precision therapy. *Seizure.* 2019;71:247–257. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.012
48. Ahmed Juvale II, Che Has AT. The evolution of the pilocarpine animal model of status epilepticus. *Heliyon.* 2020;6(7):e04557. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04557
49. McIntosh WC, M Das J. Temporal Seizure. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
50. Ferecskó AS, Jiruska P, Foss L, et al. Structural and functional substrates of tetanus toxin in an animal model of temporal lobe epilepsy. *Brain Struct Funct.* 2015;220(2):1013–1029. doi: 10.1007/s00429-013-0697-1
51. Dogru YZ, Nacar T, Erat M. Effect of adropin on seizure activity in rats with penicillin-induced epilepsy. *Epilepsy Res.* 2023;194:107170. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2023.107170
52. Hong Z, Yang TH, Tang MH, et al. A novel kindling model of temporal lobe epilepsy in rhesus monkeys induced by coriaria lactone. *Epilepsy Behav.* 2013;29(3):457–465. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.07.028
53. He S, Qiu X, Wang J, et al. Behavioral and brain structural changes in kindled rats induced by coriaria lactone/pentylentetrazol. *Front Behav Neurosci.* 2021;15:727872. doi: 10.3389/fnbeh.2021.727872
54. Wu D, Tang Y, Li W, et al. Thermo-sensitive micelles extend therapeutic potential for febrile seizures. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):296.
55. Scalise S, Zannino C, Lucchino V, et al. Human iPSC modeling of genetic febrile seizure reveals aberrant molecular and physiological features underlying an impaired neuronal activity. *Biomedicines.* 2022;10(5):1075. doi: 10.3390/biomedicines10051075
56. Osier N, Dixon CE. The controlled cortical impact model of experimental brain trauma: overview, research applications, and protocol. *Methods Mol Biol.* 2016;1462:177–192. doi: 10.1007/978-1-4939-3816-2_11

57. Sun H, Juul HM, Jensen FE. Models of hypoxia and ischemia-induced seizures. *J Neurosci Methods*. 2016;260:252–260. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.09.023
58. Gailus B, Naundorf H, Welzel L, et al. Long-term outcome in a noninvasive rat model of birth asphyxia with neonatal seizures: cognitive impairment, anxiety, epilepsy, and structural brain alterations. *Epilepsia*. 2021;62(11):2826–2844. doi: 10.1111/epi.17050
59. Alder J, Fujioka W, Lifshitz J, Crockett DP, Thakker-Varia S. Lateral fluid percussion: model of traumatic brain injury in mice. *J Vis Exp*. 2011;(54):3063. doi: 10.3791/3063
60. Shandra O, Winemiller AR, Heithoff BP, et al. Repetitive diffuse mild traumatic brain injury causes an atypical astrocyte response and spontaneous recurrent seizures. *J Neurosci*. 2019;39(10):1944–1963. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1067-18.2018
61. Brady RD, Casillas-Espinosa PM, Agoston DV, et al. Modelling traumatic brain injury and posttraumatic epilepsy in rodents. *Neurobiol Dis*. 2019;123:8–19. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.007
62. Santana-Gomez CE, Medel-Matus JS, Rundle BK. Animal models of post-traumatic epilepsy and their neurobehavioral comorbidities. *Seizure*. 2021;90:9–16. doi: 10.1016/j.seizure.2021.05.008
63. Golub VM, Reddy DS. Post-traumatic epilepsy and comorbidities: advanced models, molecular mechanisms, biomarkers, and novel therapeutic interventions. *Pharmacol Rev*. 2022;74(2):387–438. doi: 10.1124/pharmrev.121.000375
64. Ebner TJ, Carter RE, Chen G. Tottering mouse. In: Manto M, Gruol D, Schmähmann J, editors. *Handbook of the cerebellum and cerebellar disorders*. Springer, Cham; 2020. doi: 10.1007/978-3-319-97911-3_67-2
65. Harper A. Mouse models of neurological disorders--a comparison of heritable and acquired traits. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(10):785–795. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.05.009
66. Hosford DA, Wang Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia*. Vol. 38, N 4. P. 408–414. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01729.x
67. Langin L, Johnson TB, Kovács AD, et al. A tailored Cln3^{Q352X} mouse model for testing therapeutic interventions in CLN3 Batten disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):10591. doi: 10.1038/s41598-020-67478-5
68. Löscher W, White HS. Animal models of drug-resistant epilepsy as tools for deciphering the cellular and molecular mechanisms of pharmacoresistance and discovering more effective treatments. *Cells*. 2023;12(9):1233. doi: 10.3390/cells12091233
69. Löscher W, Jäckel R, Czuczwar SJ. Is amygdala kindling in rats a model for drug-resistant partial epilepsy? *Exp Neurol*. 1986;93(1):211–226. doi: 10.1016/0014-4886(86)90160-3
70. Löscher W. Animal models of intractable epilepsy. *Prog Neurobiol*. 1997;53(2):239–258. doi: 10.1016/s0301-0082(97)00035-x
71. Jambroszyk M, Tipold A, Potschka H. Add-on treatment with verapamil in pharmacoresistant canine epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(2):284–291. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02886.x
72. Stables JP, Bertram E, Dudek FE, et al. Therapy discovery for pharmacoresistant epilepsy and for disease-modifying therapeutics: summary of the NIH/NINDS/AES models II workshop. *Epilepsia*. 2003;44(12):1472–1478. doi: 10.1111/j.0013-9580.2003.32803.x

ОБ АВТОРАХ

| | |
|---|---|
| * Автор, ответственный за переписку / Corresponding author | |
| * Бабаев Алексей Александрович , к.б.н.; адрес: Российская Федерация, 603022, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23; ORCID: 0000-0002-8150-6649 ; eLibrary SPIN: 5705-7846 ; e-mail: babaev@unn.ru | * Alexey A. Babaev , Cand. Sci. (Biol.); address: 23 Gagarin Avenue, 603022 Nizhny Novgorod, Russian Federation; ORCID: 0000-0002-8150-6649 ; eLibrary SPIN: 5705-7846 ; e-mail: babaev@unn.ru |
| Митина Наталья Николаевна ; ORCID: 0000-0002-7364-9914 ; | Natalia N. Mitina ; ORCID: 0000-0002-7364-9914 ; |

| | |
|--|--|
| eLibrary SPIN: 2493-7797 ; e-mail: turyginanatasha@yandex.ru | eLibrary SPIN: 2493-7797 ; e-mail: turyginanatasha@yandex.ru |
| Кондакова Елена Владимировна , к.б.н.; ORCID: 0000-0002-6123-8181 ; eLibrary SPIN: 1417-5710 ; e-mail: elen_kondakova@list.ru | Elena V. Kondakova , Cand. Sci. (Biol.); ORCID: 0000-0002-6123-8181 ; eLibrary SPIN: 1417-5710 ; e-mail: elen_kondakova@list.ru |
| Тарабыкин Виктор Степанович , д.б.н.; ORCID: 0000-0001-8931-7263 ; eLibrary SPIN: 2111-8748 ; e-mail: tarabykinvictor@gmail.com | Viktor S. Tarabykin , Dr. Sci. (Biol.), Professor; ORCID: 0000-0001-8931-7263 ; eLibrary SPIN: 2111-8748 ; e-mail: tarabykinvictor@gmail.com |
| Бабаев Алексей Александрович , к.б.н.; ORCID: 0000-0002-8150-6649 ; eLibrary SPIN: 5705-7846 ; e-mail: babaev@unn.ru | Alexey A Babaev , Cand. Sci. (Biol.); ORCID: 0000-0002-8150-6649 ; eLibrary SPIN: 5705-7846 ; e-mail: babaev@unn.ru |