

УДК 612.275:616.853:599.323.4:615.213

Гипобарическая эпилептиформная реакция у крыс линии Крушинского-Молодкиной как новая экспериментальная модель для тестирования антиконвульсантов

Копаладзе Р.А., Дудченко А.М.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Ранее было установлено, что в ответ на резкое снижение атмосферного давления у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) возникает двигательное возбуждение, переходящее в клонико-тонический судорожный припадок — гипобарическая эпилептиформная реакция (ГЭР). **Цель исследования.** Подтвердить пригодность ГЭР у крыс линии КМ для тестирования антиконвульсантов. **Методика.** Для моделирования ГЭР крыс помещали в индивидуальную проточную барокамеру, снабженную высотомером, и «поднимали» с помощью вакуум-насоса до «высоты» 5000 метров со скоростью 50 м/с (декомпрессия). В процессе «подъема» у крыс возникала ГЭР. Антиконвульсанты карбамазепин и вальпроат натрия вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 30 мг/кг и 200 мг/кг соответственно. Параметры ГЭР оценивали до и после введения антиконвульсантов. **Результаты.** Показано, что через 1–1,5 часа после введения антиконвульсантов ГЭР наблюдалась лишь у 30% и 40% крыс, при этом «высота» (в метрах) начала двигательного возбуждения увеличивалась и снижалась тяжесть припадка в баллах. У остальных крыс наблюдалось полное отсутствие ГЭР. Протекторный эффект карбамазепина исчезал через 24 часа после его инъекции, тогда как протекторный эффект вальпроата натрия через 24 часа сохранялся у 50% крыс. **Заключение.** На модели рефлекторной эпилепсии, вызываемой вакуум декомпрессией, установлено, что карбамазепин и вальпроат натрия одинаково эффективны через 1–1,5 часа после их введения, однако вальпроат натрия оказывал более пролонгированный протекторный эффект по сравнению с карбамазепином. ГЭР у крыс КМ может быть использована в качестве экспериментальной модели для тестирования антиконвульсантов.

Ключевые слова: гипобарическая эпилептиформная реакция; крысы линии Крушинского-Молодкиной; карбамазепин; вальпроат натрия.

Для цитирования: Копаладзе Р.А., Дудченко А.М. Гипобарическая эпилептиформная реакция у крыс линии Крушинского-Молодкиной как новая экспериментальная модель для тестирования антиконвульсантов. Патогенез. 2018; 16(3): 74–77

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.74-77

Для корреспонденции: Копаладзе Реваз Александрович, e-mail: revazkop@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 05.04.2018

Hypobaric epileptiform reaction in Krushinsky-Molodkina rats as a new experimental model for testing anticonvulsants

Kopaladze R.A., Dudchenko A.M.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Previously it was found that Krushinsky-Molodkina (KM) rats responded to a sharp decline in atmospheric pressure with a hypobaric epileptiform reaction (HER), motor excitation resulting in tonic-clonic seizure. The aim of the study was to confirm that HER was suitable for testing anticonvulsants in KM rats. Methods. Carbamazepine and sodium valproate were administered to rats intraperitoneally at doses of 30 mg/kg and 200 mg/kg, respectively. For modeling HER, rats were placed in an individual chamber equipped with an altimeter and “elevated” to a simulated altitude of 5,000 m at a speed of 50 m/sec using a vacuum pump. In the process of elevation, rats developed HER. The HER parameters were evaluated before and after the anticonvulsant administration. Results. In 1–1.5 hours after administration of the anticonvulsants, carbamazepine and sodium valproate, HER was observed only in 30% and 40% of rats. Furthermore, the “altitude” in meters of the motor excitation onset was increased whereas the seizure severity in scores was decreased. The rest of the rats had no signs of HER. The protective effect of carbamazepine disappeared at 24 hours after the injection while the protective effect of sodium valproate remained in 50% of rats. Conclusion. Using a model of reflex epilepsy induced by vacuum decompression, carbamazepine and sodium valproate were shown to be equally effective in 1–1.5 hours after their administration; however, the protective effect of sodium valproate stayed longer than that of carbamazepine. HER in KM rats can be used as an experimental model for testing anticonvulsants.

Key words: hypobaric epileptiform reaction; Krushinsky-Molodkina rats strain; carbamazepine; sodium valproate.

For correspondence: Kopaladze Revaz Alexandrovich, e-mail: revazkop@mail.ru

For citation: Kopaladze R.A., Dudchenko A.M. [Hypobaric epileptiform reaction in Krushinsky-Molodkina rats as a new experimental model for testing anticonvulsants]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(3): 74–77 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.74-77

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 05.04.2018

Введение

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. В изучении патогенетических механизмов эпилепсии и испытании противосудорожных средств важное место занимает метод моделирования на животных. К числу экспериментальных моделей эпилепсии относится рефлекторная эпилепсия, которая возникает в ответ на зрительную и вестибулярную стимуляцию, как у человека, так и у животных [1–4]. В настоящее время в мире выведено множество линий крыс, генетически предрасположенных к эпилепсии, вызываемой звуковым раздражителем. Среди них важное место занимают крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ). В 80-е годы крысы КМ были переведены в инбредное состояние. Высокая генетическая однородность крыс КМ была доказана как с помощью биохимического анализа [5], так и методом реципрокной изотрансплантации кожи [6]. История выведения крыс КМ и современные представления о механизме звуковой (аудиогенной) эпилепсии описаны в работе [4]. Впервые было показано, что рефлекторную эпилепсию у нелинейных крыс можно вызвать резким снижением давления атмосферного воздуха в барокамере — гипобарическая эпилептиформная реакция (ГЭР). Однако ГЭР у крыс случайной популяции возникает редко и нерегулярно, что затрудняет использование метода на практике [7]. Позже было показано, что ГЭР у крыс линии КМ возникает в 96% случаев в ответ на снижение давления воздуха в барокамере — вакуум-декомпрессия, «высотная декомпрессия», далее декомпрессия. Реакция крыс линии КМ на декомпрессию отличается высокой стабильностью и воспроизводимостью по сравнению с крысами случайной популяции, а высота начала двигательного возбуждения (ДВ), характер и тяжесть судорожного припадка могут быть измерены количественно [8]. Все это открывает принципиальную возможность использовать крыс линии КМ для моделирования ГЭР. Следует отметить, что факт возникновения определенного патологического симптомокомплекса у человека при понижении барометрического давления (декомпрессии) известен давно, и наиболее характерными расстройствами нервной системы при этом являются вестибулярные расстройства в виде нистагма и судорог [9]. Однако до последнего времени экспериментальной модели эпилепсии на животных, вызываемой высотной декомпрессией, не было.

Использование вакуум-декомпрессии в качестве раздражителя для моделирования эпилепсии у крыс КМ находится в начальной стадии, и подтверждение пригодности новой экспериментальной модели для тестирования антиконвульсантов представляет практический интерес.

Цель работы — подтвердить пригодность новой экспериментальной модели (ГЭР) у крыс линии КМ для тестирования антиконвульсантов.

Материалы и методы исследования

Всего в работе использованы 68 крыс-самцов линии КМ, весом 190–230 г в возрасте 4–6 месяцев. Животные получали брикетированный корм и питье *ad libitum*. В работе использовали проточную индивидуальную барокамеру [10]. Индукция ГЭР в наших экспериментах производилась следующим образом: крысу КМ помещали в индивидуальную барокамеру, объемом три литра, снабженную специальной крышкой с игольчатым клапаном, высотомером и вакуум насосом. Включали вакуум-насос, и крысу «поднимали» со скоростью 50 м/с до уровня 5000 м. Этому соответствует снижение давления атмосферного воздуха с 760 до 405 мм рт. ст. — декомпрессия. Время «подъема» составляло 100 с. Скорость «подъема» регулировали игольчатым клапаном. Процесс «подъема» крыс КМ приостанавливали в момент развития судорожного припадка с помощью игольчатого клапана, одновременно отключали вакуум насос и производили рекомпрессию в течение 10–12 с.

Эксперименты производили на двух опытных и двух контрольных группах крыс КМ. Первой опытной группе крыс внутрибрюшинно вводили карбамазепин в дозе 30 мг/кг. Карбамазепин (Carbamazepine в таблетках; АЛСИ фарма, Москва) готовили в виде эмульсии с добавлением 1–2 капель твина-80 с последующим разведением физиологическим раствором. Второй опытной группе крыс внутрибрюшинно вводили 200 мг/кг вальпроата натрия (конвулекс в ампулах; Convulex, Gerot Pharmazeutika Vienna, Austria).

Объективными параметрами ГЭР служили высота начала ДВ в метрах и тяжесть судорожного припадка в баллах. Для тестирования антиконвульсантов параметры ГЭР определяли трижды: за 2–3 дня до введения антиконвульсантов (фон) и после инъекции препаратов дважды: через 1–1,5 часа и через 24 часа. По такой же схеме определяли указанные показатели у крыс контрольных групп, которым вводили в одном случае физиологический раствор с твином (контроль I), а в другом — без твина (контроль II) в количествах, равных объему, вводимому опытным крысам. Минимальное значение высоты начала ДВ соответствует 300 м, максимальное значение — 5000 м (100 с). В случае отсутствия ГЭР высота начала ДВ условно принималась за 5000 м, а тяжесть припадка — за 0 баллов. Тяжесть судорожного припадка оценивали по 5-балльной шкале: 0 баллов — отсутствие реакции у крыс в процессе подъема их до 5000 м (100 с), 1 балл — ДВ без припадка; 2 балла — падение животного на брюшко с генерализованными клоническими подергиваниями всех конечностей, 3 балла — падение животного на бок с тоническим сгибанием шеи, туловища и передних конечностей, клоническими подергиваниями задних конечностей, 4 балла — форма припадка отличается от предыдущей формы неполным тоническим напряжением задних конечностей; 5 баллов — форма припадка отличается от предыдущей полным тоническим напряжением всех конечностей. Результаты экспериментов обрабатывали ста-

тистически с помощью стандартного пакета «SPSS Statistics». Достоверность различия между группами оценивали по *t* критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные представляли в виде среднего значения \pm стандартная ошибка ($M \pm m$).

Все процедуры и эксперименты на животных проводились в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, утвержденными Приказом Минздрава СССР № 755 от 12.03.1977 г., а также с Приказом Минздрава РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Результаты и обсуждение

Картина ГЭР имеет сходство с аудиогенной эпилепсией и носит фазовый характер. В случае 1-фазной реакции ДВ протекает непрерывно и завершается судорожным припадком. В случае 2-фазной реакции первая фаза ДВ обрывается временным торможением, после истощения которого в результате непрерывного действия декомпрессии возникает вторая фаза ДВ и судорожный припадок.

Эксперименты показали, что через 1–1,5 часа после введения карбамазепина и вальпроата натрия лишь у 30% и 40% крыс наблюдалась ГЭР с увеличением «высоты» начала ДВ в метрах и снижением тяжести припадков в баллах (таблица). Кроме того, у крыс обеих опытных групп, давших ГЭР через 1–1,5 часа после введения антиконвульсанта, более чем в 50% случаев отмечалось появление 2-фазного ДВ (у 4 крыс из 7), что также указывает на протекторный эффект антиконвульсантов. У остальных 70% и 60% (14 и 12 крыс соответственно) через 1–1,5 часа после введения антиконвульсантов ГЭР не наблюдалась вообще. Однако через 24 часа протекторный эффект карбамазепина исчезал, ГЭР наблюдалась у всех крыс (100%). Иная картина была с вальпроатом натрия. У 50% крыс через 24 часа протекторный эффект сохранялся.

У крыс контрольных групп (I и II) ГЭР наблюдалась в 100% случаев как до, так и после введения растворителей без антиконвульсантов.

Из представленных в таблице данных видно, что как у I, так и у II контрольных групп крыс параметры ГЭР не отличались от фоновых значений как через 1–1,5, так и 24 часа после введения растворителей без антиконвульсантов. У первой опытной группы крыс через 1–1,5 часа после введения карбамазепина наблюдался мощный протекторный эффект — высота начала ДВ в метрах значи-

тельно увеличивалась, а тяжесть припадков в баллах значительно снижалась, как по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,01$), так и по сравнению с фоном ($p < 0,01$). Аналогичный эффект наблюдался и у второй опытной группы крыс через 1,5 часа после введения вальпроата натрия. Параметры ГЭР через 24 часа у опытных крыс с карбамазепином восстанавливались и не отличались от контрольных и фоновых величин, тогда как в случае с вальпроатом через 24 часа протекторный эффект сохранялся и достоверно отличался как от контрольных ($p < 0,01$), так и от фоновых значений ($p < 0,01$). Таким образом, антиконвульсанты карбамазепин и вальпроат натрия оказывают выраженный протекторный эффект на ГЭР через 1–1,5 часа после их введения, но вальпроат натрия в отличие от карбамазепина обладает более пролонгированным протекторным эффектом.

Полученные нами данные о протекторном эффекте карбамазепина и вальпроата натрия на параметры ГЭР через 1–1,5 часа после их введения в организм животного находятся в соответствии с подобными работами по влиянию антиконвульсантов на параметры аудиогенной эпилептиформной реакции [11, 12]. В этих работах у крыс КМ отмечался протекторный эффект карбамазепина и вальпроата натрия через 1–1,5 часа после их введения. Наибольший защитный эффект отмечался при использовании карбамазепина в дозе 30 мг/кг и вальпроата натрия в дозе 300 мг/кг, когда у 37% и 50% крыс соответственно отмечалось отсутствие реакции на звук, т.е. полное отсутствие фазы ДВ и последующего развития припадков (реакция, оцениваемая как нулевой балл). Однако сопоставление полученных нами данных с данными в указанных работах возможно лишь частично, так как действие антиконвульсантов в этих работах проверялось только через 1–1,5 часа после их введения [11, 12]. Наиболее полное сопоставление полученных нами результатов о различной продолжительности действия карбамазепина и вальпроата натрия на ГЭР представляется возможным с данными, полученными на моделях рефлекторной эпилепсии, вызываемой ультразвуком [13, 14]. Так, на нелинейных крысах, специально подобранных по способности их реагировать в ответ на ультразвук судорожной реакцией, было показано, что карбамазепин в дозе 20 мг/кг через 1 час оказывал противосудорожное влияние, которое исчезало через 24 часа [13]. Позже на крысах линии КМ было показано, что однократное введение вальпроата натрия в дозе 200 мг/кг через 1–1,5 часа оказывало мощное протекторное влияние, которое сохранялось и через 24, 48 часов и более [14].

Таблица

Параметры ГЭР у крыс КМ до и после введения антиконвульсантов (1 — высота начала ДВ в метрах, 2 — тяжесть судорожного припадков в баллах)

Группы	n	До введения		После введения			
		Фон		1-1,5 часа		24 часа	
		1	2	1	2	1	2
Контроль I	16	1218 ± 30	4,68 ± 0,15	1190 ± 32	4,56 ± 0,16	1300 ± 51	4,50 ± 0,16
Карбамазепин	21	1140 ± 28	4,85 ± 0,08	4300 ± 233*	0,81 ± 0,26*	1180 ± 35	4,47 ± 0,15
Контроль II	12	1245 ± 54	4,75 ± 0,13	1142 ± 53	4,33 ± 0,22	1237 ± 77	4,50 ± 0,15
Вальпроат натрия	19	1136 ± 34	4,95 ± 0,53	4265 ± 263*	0,89 ± 0,28*	2592 ± 406*	2,80 ± 0,46*

Примечание. * — $p < 0,01$, значимость различий между опытными и соответствующими контрольными группами крыс; крысам группы «контроль I» вводили физиологический раствор с твином, группы «контроль II» — физиологический раствор без твина.

Таким образом, полученные результаты о протекторном эффекте карбамазепина и вальпроата натрия на модели ГЭР находятся в соответствии с результатами исследований протекторного эффекта этих антиконвульсантов на модели эпилепсии, вызываемой звуковым раздражителем у крыс линии КМ [11, 12] и ультразвуком у нелинейных крыс и у крыс линии КМ [13, 14].

Вывод

Гипобарическая эпилептиформная реакция у крыс линии КМ пригодна для тестирования антиконвульсантов.

Список литературы

1. Карлов В.А. *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин*. М.: Издательство Медицина. 2010. 720 с.
2. Italiano D., Striano P., Russo E., Leo A., Spina E., Zara F., Striano S., Gambardella A., Labate A., Gasparini S., Lamberti M., De Sarro G., Aguglia U., Ferlazzo E. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res.* 2016. 121: 47-54. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.010
3. Ross K.C., Coleman J.R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000. 24(6): 639-653.
4. Поletaева, И.И. Костына З.А., Сурина Н.М., Федотова И.Б., Зорина З.А. Генетическая линия крыс Крушинского-Молодкиной как уникальная экспериментальная модель судорожных состояний. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017; 21(4): 427-434. DOI 10.18699/VJ17.261
5. Иванов П.А., Семиохина А.Ф., Рысков А.П. Геномная дактилоскопия крыс *Rattus norvegicus*. Новый подход к генетическому маркированию. *Генетика*. 1989; 25 (2): 238-249.
6. Семиохина А.Ф., Ратькин А.Э., Федотова И.Б., Кузнецова Л.М., Костына З.А., Сотская М.Н., Чебыкина Л.И. Модель аудиогенной эпилепсии — крысы линии Крушинского-Молодкиной. Доказательство генетической однородности. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова*. 1996. 46(3): 592-596.
7. Копаладзе Р.А., Кубатиев А.А. *Метод отбора крыс, генетически предрасположенных к гипобарической эпилептиформной реакции*. Научные труды II съезда физиологов СНГ, под редакцией А.И. Григорьева, Р.И. Сепиашвили, Ф.И. Фурдудя. Кишинэу, Молдова. 29-31 октября. Москва — Кишинэу. 2008: 177.
8. Копаладзе Р.А. Рефлекторная эпилепсия у крыс линии Крушинского-Молодкиной, вызванная гипобарической декомпрессией. *Патогенез*. 2016; 14(4): 63-68.
9. Соколов Ю.А., Пантюхов А.П. *Функциональное состояние летчика при изменении барометрического давления*. Минск. БМГУ. 2010. 28 с.
10. Березовский В.А., Бойко К.А., Клименко К.С. *Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности*. Киев. Издательство «Наукова думка». 1978. 216 с.
11. Федотова И.Б., Семиохина А.Ф., Косачева Е.С., Башкатова В.Е., Раевский К.С., Влияние ламотридина и карбамазепина на развитие аудиогенной судорожной реакции у крыс линии Крушинского-Молодкиной. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 1996; 59(6): 6-9.
12. Федотова И.Б. Семиохина А.Ф., Флесс Д.А., Архива Г.В. Влияние дифенина и вальпроата и пентобарбитала на развитие эпилептиформного судорожного припадка у крыс линии Крушинского-Молодкиной. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова*. 1996. 46 (6):1104-1107.

Сведения об авторах:

Копаладзе Реваз Александрович — кандидат биологических наук, ведущий специалист клиники подопытных животных Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Дудченко Александр Максимович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии кардио-респираторной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

13. Копаладзе Р.А. Система оценки тяжести эпилептиформной реакции, индуцируемой ультразвуком у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013. (3):87-92.

14. Копаладзе Р.А. Экспериментальная модель ультразвуковой эпилепсии на крысах линии Крушинского-Молодкиной (КМ). *Патогенез*. 2017. 15(1): 72-77. DOI: 10.25557/GM.2017.1.6955

Reference

1. Karlov V.A. [*Epilepsy in children and adult females and males*]. Moscow: Meditsina Publishers, 2010. 720 p. (in Russian).
2. Italiano D., Striano P., Russo E., Leo A., Spina E., Zara F., Striano S., Gambardella A., Labate A., Gasparini S., Lamberti M., De Sarro G., Aguglia U., Ferlazzo E. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res.* 2016. 121: 47-54. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.01.010
3. Ross K.C., Coleman J.R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000. 24(6): 639-653.
4. Poletaeva I.I., Kostyna Z.A., Surina N.M., Fedotova I.B., Zorina Z.A. [The Krushinsky-Molodkina genetic rat strain as a unique experimental model of seizure state]. *Vavilovskii zhurnal genetiki i selektsii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]*. 2017; 21(4): 427-434. DOI 10.18699/VJ17.261 (in Russian)
5. Ivanov P.L., Semiokhina A. F., Ryskov A.P. [Rat DNK fingerprinting for *rattus norvegicus*: new approach in genetic analysis]. *Genetika [Genetics]*. 1989; 25(2): 238-249. (in Russian).
6. Semiokhina A.F., Ratkin A.E., Fedotova I.B., Kuznetsova L.M., Kostina Z.A. Sotskaya M.N., Chebykina L.I. [The model of audiogenic epilepsy: Krushinsky-Molodkina rats strain. The proof of genetic homogeneity of strain]. *Zhurnal Vysshey Nervnoi Deyatelnosti I.P.Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity]*. 1996; 46 (3): 592-596 (in Russian).
7. Kopaladze R.A. Kubatiev A.A. [*Method of selection of rats genetically predisposed to hypobaric epileptiform reaction*]. Nauchnye trudy II s'ezda fiziologov SNG, pod redakciej A.I. Grigor'eva, R.I. Sepiashvili, F.I. Furduya. Kishinehu, Moldova. 2008:177 (in Russian).
8. Kopaladze R.A. [Reflex epilepsy in rats of Krushinsky-Molodkina line induced by hypobaric decompression]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2016; 14(4): 63-68. (in Russian)
9. Sokolov Yu. A., Pantuchov A. P. [*The functional state of the pilot when changing barometric pressure*]. Minsk. BMGU. 2010. 28 p (in Russian).
10. Berезovskii V.A., Bojko K.A., Klimenro K.S. [*Hypoxia and individual characteristics of reactivity*]. Kiev. Izdatelstvo «Naukova dumka». 1978. 216 p. (in Russian)
11. Fedotova I.B., Semiochona A.F., Koshacheva E.S. Baskatova V.G., Raevskii K.S. [The effect of lamotrigine and carbamazepine of the development of audiogenic convulsive seizures in Krushinsky-Molodkina line of rats]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*. 1996; 59(6): 6-9. (in Russian)
12. Fedotova I.B., Semiochona A.F., Feless D.A., Arkhipova G.V. [On influence of diphenin, Valproate and pentobarbital on the development of epileptiform seizures in Krushinsky-Molodkina rats]. *Zhurnal Vysshey Nervnoi Deyatelnosti I.P.Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity]*. 1996. 46 (6):1104-1107. (in Russian)
13. Kopaladze R.A. [The system of assessment of the severity of ultrasound epilepsy in rats]. *Patologicheskaja Fiziologiya i Eksperimental'naja Terapija [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2013. 3: 87-92 (in Russian).
14. Kopaladze R.A. [Ultrasonic experimental model of epilepsy in Krushinsky-Molodkina (KM) rats strain]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2017. 15(1): 72-77. DOI: 10.25557/GM.2017.1.6955 (in Russian).