

НЕГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ  
ЭПИЛЕПСИИ IN VIVO И СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА

Мальшев С.М., Алексеева Т.М., Хачатрян В.А., Галагудза М.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр  
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация**

Мальшев Станислав Михайлович  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: malyshev\_sm@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 11.07.2018  
и принята к печати 04.08.2018.

**Резюме**

Сложность эпилепсии и эпилептического приступа как клинических и патофизиологических понятий находит своё отражение в большом числе предложенных экспериментальных моделей эпилепсии. Их можно разделить на острые и хронические, химические и электрические. В настоящем обзоре рассмотрены некоторые наиболее типичные модели различных типов, используемые на лабораторных крысах. Обобщены результаты применения этих моделей в изучении стимуляции блуждающего нерва как современного метода лечения фармакорезистентной эпилепсии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический приступ, экспериментальная модель, стимуляция блуждающего нерва.

*Для цитирования:*

Мальшев С. М., Алексеева Т. М., Хачатрян В. А., Галагудза М. М. Негенетические экспериментальные модели эпилепсии in vivo и стимуляция блуждающего нерва. Трансляционная медицина. 2018; 5 (3): 36–44.

## NON-GENETIC IN VIVO EXPERIMENTAL MODELS OF EPILEPSY AND VAGUS NERVE STIMULATION

Malyshev S.M., Alekseeva T.M., Khachatryan W.A., Galagudza M.M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Stanislav M. Malyshev  
Almazov National Medical Research Centre  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341  
E-mail: malyshev\_sm@almazovcentre.ru

Received 11 July 2018; accepted 04 August 2018.

### Abstract

Complexity of epilepsy and a seizure as clinical and pathophysiological entities is reflected in a large number of experimental models of epilepsy. They could be stratified into acute and chronic, chemical and electric. The present review describes some most typical non-genetic models of different kinds used on laboratory rats. Also, the results of application of these models for research of vagus nerve stimulation as a novel treatment of drug resistant epilepsy are summarized.

**Key words:** epilepsy, seizure, experimental model, vagus nerve stimulation.

*For citation:*

Malyshev S.M., Alekseeva T.M., Khachatryan W.A., Galagudza M.M. Non-genetic in vivo experimental models of epilepsy and vagus nerve stimulation. *Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine*. 2018; 5 (1): 36–44 pages. (In Russ.)

### Введение

Согласно рабочему определению Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy (ILAE)), эпилепсия — это заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (60%) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; 3) установленный диагноз эпилептического синдрома [1]. В свою очередь, эпилептический приступ — это возникновение преходящих жалоб и симптомов в результате аномальной избыточной или гиперсинхронной нейрональной активностью в головном мозге [2]. Как видно, эпилепсия описывается исключительно через клиническую феноменологию, в то время как определение приступа содержит также и обобщённое патофизиологическое

обоснование. В связи с этим возникает трудность адекватного воспроизведения различных форм т. н. хронической эпилепсии и острых эпилептических приступов у лабораторных животных, что находит своё отражение в большом количестве предложенных экспериментальных моделей (см. табл. 1, 2).

Термин «острый» в данном случае означает, что эпилептическая активность сохраняется в течение часов и дней после экспозиции, «хронический» — в течение дней и месяцев [3]. С качественной точки зрения различие между этими характеристиками состоит в том, что в первом случае приступы возникают в связи с нанесённым раздражением, во втором — спонтанно, хотя это разграничение условно, особенно в случае киндлинга.

Стимуляция блуждающего нерва (англ. “vagus nerve stimulation”, VNS) относится к паллиативным методам лечения фармакорезистентной эпилепсии. Он используется при неэффективности или невозможности выполнения резекции или деструкции эпилептического очага. Современный этап разви-

Таблица 1. Классификация моделей эпилепсии по типу приступов

Моделируемый тип приступа	Модель
Фокальные	Аппликация металлов (Zn, Co, Al) на кору Каиновая кислота Пилокарпин Киндлинг Тетанотоксин Прямая электрическая стимуляция
Фокальные с трансформацией в билатеральные тонико-клонические судороги (вторично-генерализованные)	Пентилентетразол Пенициллин
Тонико-клонические	Максимальный электрошок Пентилентетразол
Абсансы	Пенициллин Пентилентетразол
Миоклонические	Минимальный электрошок

Таблица 2. Классификация экспериментальных моделей эпилепсии по характеру эффекта

Острые приступы	Хроническая эпилепсия
Пенициллин Пентилентетразол Каиновая кислота Прямая электрическая стимуляция коры Максимальный электрошок Роговичная (корнеальная) стимуляция 6 Гц	Алюминий Кобальт Сульфат цинка Пилокарпин Каиновая кислота Пенициллин Пентилентетразол (химический киндлинг) Киндлинг Максимальный электрошок

тия VNS начался с работ американского нейрофизиолога Jacob Zabara, опубликованных во второй половине 1980-х гг. Он проводил стимуляцию периферических нервов у собак в ответ на автоматически детектируемую эпилептиформную активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) электрическими импульсами следующих характеристик: сила тока 1-10 мА, ширина 0,1-1,0 мс, частота 20-150 Гц. Zabara использовал при этом модель острого генерализованного тонико-клонического приступа с внутривенным введением 1%-го раствора стрихнина. VNS позволяла не только останавливать, но и предупреждать развитие пароксизма [4].

Несмотря на большое число проведённых за последние 30 лет доклинических и клинических исследований, посвящённых VNS, остаются нерешёнными две принципиальные проблемы, связанные с данным методом: во-первых, неизвестен механизм его противоэпилептического действия, во-вторых, не определены предикторы исхода лечения. Критерием эффективности VNS считают снижение частоты эпилептических приступов на 50%

и более. По данным большинства исследователей, эта цель достигается лишь у 50% пациентов, хотя со временем вероятность положительного ответа на стимуляцию растёт [5-7]. Можно предположить, что субоптимальная эффективность метода связана с недостаточно точными показаниями к его применению и/или отсутствием патофизиологически обоснованного протокола комплексного лечения пациентов, включающего как подбор параметров VNS, так и медикаментозное лечение.

Таким образом, сохраняется потребность в дополнительных фундаментальных исследованиях механизмов VNS. В связи с отсутствием всеобъемлющей модели эпилепсии эти исследования следует проводить с использованием различных парадигм, как острых, так и хронических. Целью данной статьи является обзор наиболее широко используемых моделей эпилепсии и эпилептических приступов и их вклада в решение задач, связанных с VNS. Основное внимание будет уделено моделированию эпилепсии на лабораторных крысах (*Rattus norvegicus*) пород Wistar и Sprague Dawley.

**Химические модели эпилепсии****Блокаторы GABA<sub>A</sub>-рецепторов**

Данная группа агентов используется в первую очередь, но не исключительно, для моделирования острых приступов, чаще всего не сопровождающихся патоморфологически верифицируемым повреждением головного мозга. В типичном случае при системном введении у подопытных животных наблюдаются следующую динамику [8]:

1. Застывание;
2. Миоклонические подёргивания;
3. Клонические судороги;
4. Тонико-клонические судороги.

Рассмотрим два примера ГАМКергических моделей эпилепсии, одна из которых основывается на топической аппликации конвульсанта, а вторая — на системном его введении. Приступы при нанесении на кору или интрацеребральном введении солей металлов, хотя и обладают, по всей видимости, схожим патогенезом, проявляются иначе и поэтому будут рассмотрены отдельно.

**Пенициллин G** [9]. Используется как для местного, так и системного введения. Чаще практикуется топическая аппликация — нанесение тампоном 1,7-3,4 ммоль (или 500 МЕ) раствора пенициллина — либо внутримозговая инъекция с последующей регистрацией электрокортикограммы в месте раздражения [10]. Например, интракортикальное введение 15-30 МЕ приводило к развитию контралатеральных клонических судорог в конечностях через пять минут после выхода из галотанового наркоза; при введении 200 МЕ они дополнялись разгибанием головы и хвоста; инъекция 300 МЕ провоцировала контралатеральные тонико-клонические судороги, иногда (в 20% случаев) с трансформацией в билатеральные [11]. Системное внутривенное введение 1,0-5,0 мг/кг позволяет моделировать хроническую эпилепсию с абсансами и/или тонико-клоническими приступами [12, 13].

**Пентилентетразол (PTZ)**. Данная модель наряду с максимальным электрошоком наиболее часто используется в доклинических испытаниях антиэпилептических препаратов. Тип и тяжесть индуцируемых в ней приступов зависят от дозы и пути введения. Подкожное введение PTZ 70-90 мг/кг вызывает у крыс генерализованные клонические приступы, а 100 мг/кг — тонико-клонические [14]. Более низкие дозы (менее 60 мг/кг) используют для моделирования острых абсансов, а также для химического киндлинга. В последнем случае 37,5 мг/кг PTZ вводят внутривенно один раз в два дня до тех пор, пока в результате не будут воспроизводиться вызванные генерализованные тонико-клонические приступы [15-17].

**Аппликации металлов**

Нанесение на поверхность коры головного или интрацеребральное введение соединений некоторых металлов (гидроксида алюминия, сульфата цинка, хлорида кобальта) позволяет моделировать эпилепсию в подостром эксперименте. Спонтанные приступы при этом возникают спустя несколько дней, т. е. имеет место латентный период.

Примером модели, относящейся к данной группе, является аппликация кобальтового (кобальт-хлоридного) порошка или проволочки (1-2 мм длиной) [18, 19]. В высоких дозах (25 мг) кобальт вызывает эпилептический статус через 15 минут и, спустя 3-5 дней, спонтанные приступы. В очаге повреждения снижается синтез ГАМК и глутаматдекарбоксилазы, происходит гибель нейронов. Вероятно, кобальт также влияет на проводимость каналов NMDA-рецепторов [20]. Недостатками данной модели являются высокая смертность животных и сравнительно короткий эпилептогенный эффект (3-4 недели) [21].

**Модели хронической височной эпилепсии, основанные на провокации эпилептического статуса**

Мезиобазальная височная эпилепсия — наиболее распространённая форма фокальной эпилепсии у взрослых с высоким риском развития фармако-резистентности. Широко используются две экспериментальные химические модели (каинатная и пилокарпиновая), воспроизводящие следующие аспекты данного заболевания [22]:

- Локализация эпилептического очага в мезиобазальных структурах височной доли, входящих также в лимбическую систему: гиппокампе, миндалевидном ядре (амигдале), энторинальной коре;
- Частое присутствие указаний на перенесённое «предрасполагающее» повреждение головного мозга (например, фебрильные судороги);
- Латентный период с момента «предрасполагающего» повреждения до появления приступов;
- Сопутствующий склероз гиппокампа, соответствующий локализации и латерализации эпилептического очага и верифицируемый патоморфологически.

В этих моделях провоцирующим повреждением является эпилептический статус, вызванный системным или интрацеребральным введением химического агента. Как следствие, их использование сопряжено с высокой летальностью лабораторных животных.

**Пилокарпин** [23]. Введение пилокарпина интраперитонеально (320-400 мг/кг) или, реже, интрагиппокампально (1 мкл, 2,4 мг/мкл) через 5-10 мин приводит к формированию хронической височной

эпилепсии [24]. Поведенческие и электрофизиологические изменения при этом проходят три стадии [25]:

1. Острая стадия: моторные приступы, развивающиеся через 5-10 мин после экспозиции последовательно по стадиям, описанным R. J. Racine (см. ниже), с частотой раз в 5-15 мин. В большинстве случаев эти приступы переходят в эпилептический статус (примерно через 50-60 мин), который может привести к гибели животного. Статус длится около 5-6 ч и, в случае благоприятного исхода, переходит в постиктальную кому, сохраняющуюся в течение 24-48 ч. Этим событиям соответствует замещение высокоамплитудного тета-ритма в гиппокампе быстройволновой активностью с пиками, распространяющейся по коре. Вероятно, проконвульсантный эффект пилокарпина обусловлен активацией мускариновых рецепторов и, как следствие, повышением возбудимости мембран нейронов.

2. Латентная стадия: длительностью 4-44 дня, характеризуется отсутствием приступов и нормализацией электроэнцефалограммы. Предполагается, что на этом этапе происходит эпилептогенез; в гиппокампе наблюдается снижение концентрации ГАМК и повышение — глутамата [26].

3. Хроническая стадия: появление спонтанных лимбических приступов различной частоты и семиологии.

Предложена следующая классификация экспериментальных лимбических приступов, разработанная специально для химических моделей [22]:

1. Застывание и клонический подёргивания вокруг рта;
2. Автоматизмы;
3. Односторонние клонические судороги в грудной конечности;
4. Двусторонние клонические судороги в грудных конечностях;
5. Двусторонние клонические судороги в грудных конечностях с вставанием на тазовые и падением;
6. Тонико-клонические судороги.

Приступы возникают преимущественно в дневное время и у некоторых животных характеризуются кластерностью: приблизительно каждые 5-8 дней наблюдается учащение пароксизмов [27]. При электрофизиологическом исследовании фиксируют разряды эпилептической активности, распространяющиеся из гиппокампа на неокортекс. Выявление приступов 1-го и 2-го типов требует постоянного видеомониторинга.

Необходимо отметить, что в разных лабораториях используют собственные протоколы пилокарпиновой эпилепсии. В зависимости от дозы и пути введения препарата, а также применения с различ-

ными целями дополнительных веществ существенно меняется длительность стадий, вероятность развития эпилептического статуса и летальность. В частности, введение лития позволяет резко снизить дозу пилокарпина, необходимую для индукции статуса [28]. Имеют значение и конституциональные факторы, например, вид, порода, возраст и пол животного. Недостатком этой модели является также то, что в результате введения пилокарпина повреждается не только гиппокамп, но и другие области головного мозга, особенно при длительности эпилептического статуса более 30 мин [22].

*Каиновая кислота* [29]. Каиновая кислота — агонист ионотропных глутаматных рецепторов КА (GluK), широко представленных в регионе гиппокампа CA3 [30]. Используют интрацеребральное (интрагиппокампальное, интраамигдаллярное) стереотаксическое введение 0,4-2,0 мкг (4-15 мг/кг) каиновой кислоты в физиологическом растворе, что приводит к развитию судорожного статуса через 5-60 минут, затем — повторных судорожных приступов через 5-30 дней. Эпилептическая активность на ЭЭГ возникает через 10 минут после экспозиции. Также возможно системное введение 8-12 мг/кг интраперитонеально. Кроме того, в некоторых исследованиях каиновая кислота вводилась в другие структуры головного мозга (например, в полосатое тело или чёрную субстанцию) либо использовались более низкие дозы конвульсанта с оценкой исключительно острых приступов [3].

Феноменология приступов и стадийность развития хронической эпилепсии в этой модели аналогичны пилокарпиновой. Хотя обе они используются достаточно часто, пилокарпиновая модель обладает некоторыми преимуществами по сравнению с каиновой: более предсказуемой биодоступностью препарата, меньшей летальностью, большей вероятностью индуцирования эпилептического статуса [30, 31]. В то же время, каиновую модель считают более селективной, поскольку для неё менее характерны, хотя и не исключены, экстратемпоральные повреждения.

### Электрические модели эпилепсии

К данной группе следует отнести по меньшей мере три экспериментальных модели, основанных на электрическом раздражении головного мозга животных. Во-первых, для индукции приступов можно использовать как надпороговую (конвульсивные), так и подпороговую силу тока. Последнее характерно для киндлинга. В свою очередь, надпороговые раздражители могут быть применены как ко всему головному мозгу, так и к отдельным его

структурам, что соответствует моделям с электрошоком и с локальной стимуляцией.

**Киндлинг** — развитие эпилептических приступов в результате многократной электрической или химической стимуляции исходно подпороговой амплитуды [32]. Классический вариант киндлинга основывается на стимуляции различных структур головного мозга, в первую очередь относящихся к лимбической системе, с помощью имплантированных внутрочерепных электродов. Индуцируемые приступы, как правило, являются не спонтанными, а вызванными. По мере эпилептизации головного мозга стимулом заданной силы наблюдают возникновение всё более сложных и длительных пароксизмов вплоть до билатеральных тонико-клонических судорог. Эта эволюция отражена в упомянутой выше классификации Racine RJ (1972), описывающей последовательные изменения феноменологии приступов у крыс [33]:

1. Движения рта и лицевой мускулатуры.
2. Кивки головой.
3. Клонические судороги в контралатеральной грудной конечности.
4. Симметричные клонические судороги в грудных конечностях с вставанием на тазовые.
5. Вставание на тазовые конечности и падение.

Необходимо отметить, что данная система создавалась только для оценки электрического киндлинга миндалевидного ядра у взрослых крыс. Между тем, киндлингу с различной скоростью могут подвергаться и другие структуры головного мозга, хотя в большинстве исследований мишенями являются амигдала и гиппокамп [34, 35]. Стимуляция осуществляется при помощи имплантированных внутрочерепных электродов электрическими импульсами частотой 60 Гц пачками по 1-2 с. Каждое последующее воздействие производится импульсами возрастающей амплитуды, пока на электроэнцефалограмме не будет зарегистрирован разряд последствия. В качестве подпороговой величины импульса используют среднее между минимальной амплитудой, при которой был зафиксирован разряд последствия, и максимальной амплитудой, при которой ответ получен не был [33].

К преимуществам данной модели относят её воспроизводимость и низкую летальность лабораторных животных. Тот факт, что приступы при киндлинге в основном возникают в ответ на стимуляцию и лишь иногда спонтанно, одновременно является и достоинством, и недостатком: с одной стороны, это позволяет получать приступы тогда, когда это необходимо исследователю, с другой, возникают сомнения по поводу того, насколько

полно эта модель воспроизводит хроническую эпилепсию человека [36]. Также необходимо отметить относительную техническую сложность и длительность подготовительного этапа в данной модели.

**Электрошок.** Наиболее широко используемой моделью данного типа является максимальный электрошок [37]. Он позволяет моделировать генерализованные тонико-клонические приступы в остром эксперименте. Импульсы переменного тока длительностью 0,6 мс, частотой 50-60 Гц и амплитудой, в 5-10 раз превышающую судорожный порог для данного животного (150 мА у крыс), подаются в течение 0,2 с на транскорнеальные или трансарикулярные электроды [38, 39]. Сразу после экспозиции у животного развивается тоническая фаза приступа в виде максимального разгибания конечностей и туловища, сменяющаяся через 10-15 с клоническими судорогами длительностью 20-30 с.

При использовании многократной стимуляции низкоамплитудными импульсами (2-3 мА) по аналогичной методике можно вызвать снижение судорожного порога. Такая модификация этой модели по сути является неинвазивным электрическим киндлингом, хотя уступает классическому варианту в репрезентативности [40]. Роговичная стимуляция импульсами низкой частоты (6 Гц) и большей длительности (3 с), предложенная ещё в 1950-х гг., в последние годы стала активно использоваться в качестве «скринингового» метода в доклинических исследованиях противоэпилептических препаратов [41-43]. Индуцируемые в этой парадигме приступы никогда не превышают по тяжести 1-2-ю стадии по Racine и потому ассоциируются с психомоторными приступами у человека. На основе протокола с низкочастотной стимуляцией также предложена киндлинговая модель фармакорезистентной эпилепсии [44].

#### **Фундаментальные исследования стимуляции блуждающего нерва**

Влияние VNS на течение экспериментальной эпилепсии изучалось многими авторами [45]. Следует, однако, отметить, что большинство данных публикаций не содержит достаточных описаний стимулирующей системы и, в частности, электродов. В целом, чаще всего применяют специально изготовленные платиноиридиевые электроды с внутренним диаметром 1 мм и расстоянием между катодом и анодом 2-3 мм [46, 47].

Имплантиацию электродов как у человека, так и у подопытных животных осуществляют в шейном отделе левого блуждающего нерва. Это правило основано на следующих наблюдениях. Во-первых, как было показано у кошек и крыс, блуждающий

нерв на шейном уровне на 65-80% представлен афферентными волокнами типа С по классификации Erlanger-Gasser [48, 49]. В исследовании с использованием пентилентетразоловой модели было установлено, что эффективность VNS не снижается при обработке ствола блуждающего нерва капсаицином, токсичным для безмиелиновых волокон, и определяется, по всей видимости, проведением по низкороговым волокнам типов А и В [50]. Следовательно, при VNS амплитуды стимула должно быть достаточно лишь для активации волокон этих типов, а не всего нерва; кроме того, относительно высокая доля афферентных волокон определяется предпочтительность стимуляции именно на шейном уровне. Во-вторых, по данным Randall W. C. и Ardell J. L. (1985, 1986), полученным в опытах на собаках, левый блуждающий нерв содержит афферентные волокна к атриовентрикулярному узлу, а правый — к синоатриальному, и поэтому правосторонняя стимуляция может сопровождаться более высоким риском брадикардии и асистолии [51, 52]. Вместе с тем, этот взгляд не находит подтверждения в более поздних экспериментах на животных; кроме того, S. E. Krahl et al. (2003) показали, что выбор стороны стимуляции не влияет на её эффективность в отношении подавления приступов [53, 54].

Блуждающий нерв крыс покидает полость черепа через рваное отверстие. До уровня выхода в грудную полость он следует вместе с шейным сегментом симпатического ствола, образуя вагосимпатический ствол. Этот ствол проходит вместе с общей сонной артерией латеральнее трахеи. С целью выделения левого блуждающего нерва выполняют разрез длиной около 1-2 см на вентральной поверхности шеи по срединной линии или слева от неё. Отсепаровывают подъязычные железы и мышцы и, продвигаясь в латеральном направлении, выходят в шейному сосудисто-нервному пучку. Наконец, под увеличением микроскопа препарируют блуждающий нерв на протяжении 10 мм, отделяя его от общей сонной артерии [55]. Далее фиксируют электроды на нерве так, чтобы катод располагался роstralнее анода. Это связано с тем, что при стимуляции анод может блокировать дальнейшее распространение потенциалов действия по нервным волокнам (т. н. анодный блок) [56].

Эффективность VNS, как и любой противосудорожной терапии, может оцениваться по различным критериям. Стимуляция может предупреждать развитие приступов; прерывать приступы в ходу; снижать их тяжесть, что может быть количественно выражено, например, в стадиях по Racine, и выраженность икталного паттерна (разряда последствий); повышать судорожный

порог и замедлять скорость kindлинга, что было неоднократно показано в различных исследованиях [45]. Например, в работе Raedt R. et al. (2011) с использованием данной модели VNS снижала тяжесть приступов (по шкале Racine) и продолжительность разрядов на ЭЭГ, увеличивала длительность латентного периода [57]. В классических экспериментах Woodbury D. M. и Woodbury J. W. (1990) острые пентилентетразоловые приступы подавлялись в период активной VNS и, наоборот, развивались при её прекращении [58]. Takaya M. et al. (1996), также использовавшие данную модель, показали, что противоэпилептический эффект VNS зависит от общей длительности импульсации и сохраняется в течение некоторого времени после её прекращения [59]. В исследовании Yang H.-J. et al. (2007) на этой же модели VNS подавляла приступы тем эффективнее, чем раньше начиналась стимуляция и чем дольше она продолжалась [60].

Большинство доклинических исследований VNS основаны на острых моделях эпилепсии [45]. Однако данный метод показан для лечения лишь фармакорезистентной эпилепсии, поэтому более релевантными оказываются хронические модели, например, kindлинг. Необходимо принимать во внимание своеобразие фармакорезистентности как клинического феномена, вероятно, неоднородного в патогенетическом отношении. Учёт этих особенностей в дальнейшем изучении VNS приблизит фундаментальные исследования к реальной клинической ситуации и поможет повысить эффективность метода.

### Выводы

На сегодняшний день разработано большое число моделей приобретённой эпилепсии и эпилептического приступа *in vivo*. В целом, можно сказать, что наиболее часто обращаются к пилокарпиновой, каинатной, пентилентетразоловой моделям, а также максимальному электрошоку и kindлингу. Принципиально, что при оценке безопасности и эффективности новых методов лечения эпилепсии используют комбинацию моделей различного типа, что позволяет изучить их влияние на различные аспекты икто- и/или эпилептогенеза и спрогнозировать, при каком виде приступов эта терапия может быть наиболее эффективна. Безусловно, это положение относится и к нейромодуляционному хирургическому лечению, в частности, к VNS. Мультимодальные исследования механизма действия этого метода, биомаркеров, связанных с результатом стимуляции, позволят уточнить показания к его применению, оптимизировать алгоритм комбинированной терапии и, тем самым, повысить его эффективность.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

**Список литературы / References**

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
2. Fisher R. Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy. *J Chem Inf Model*. 2013;53(9):1689-1699.
3. Louis ED, Williamson PD, Darcey TM. Experimental models of chronic focal epilepsy: a critical review of four models. *Yale J Biol Med*. 1987;60(3):255-272.
4. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;61(3):S162-S162.
5. Lipatova LV, Skoromets TA, Gromov SA, et al. The experience of the use of vagus nerve stimulation in treatment of drug-resistant epilepsy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(Suppl. 1):18-21. In Russian. [Липатова Л.В., Скоромец Т.А., Громов С.А., и соавт. Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(спецвыпуск 1):18-21].
6. Khachatryan WA, Mamatkhanov MR, Lebedev KE. Vagostimulation in the system of surgical treatment of epilepsy. *Neurosurgery and Neurology of Childhood*. 2012;(2-3):152-161. In Russian. [Хачатрян В.А., Маматханов М.Р., Лебедев К.Э. Вагостимуляция в системе хирургического лечения эпилепсии (обзор литературы). *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2012;(2-3):152-161].
7. Panebianco M, Rigby A, Weston J, et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):1-47.
8. Coppola A, Moshé SL. Animal models. *Handb Clin Neurol*. 2012; 107:63-98.
9. Walter AE, Johnson HC. Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg*. 1945; 50:69-73.
10. Silfverhuth MJ, Kortelainen J, Ruohonen J, et al. A characteristic time sequence of epileptic activity in EEG during dynamic penicillin-induced focal epilepsy—A preliminary study. *Seizure*. 2011; 20(7):513-519.
11. Collins RC, Kennedy C, Sokoloff L, et al. Metabolic anatomy of focal motor seizures. *Arch Neurol*. 1976;33(8):536-542.
12. Čulić M, Peković S, Stojiljković M, et al. The effect of cortical lesion on systemic penicillin epilepsy in rats. *Neuroscience*. 1992;51(2):439-444.
13. Akdogan I, Adiguzel E, Yilmaz I, et al. Penicillin-induced epilepsy model in rats: Dose-dependant effect on hippocampal volume and neuron number. *Brain Res Bull*. 2008;77(4):172-177.
14. Löscher W, Hönack D, Fassbender CP, et al. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. III. Pentylentetrazole seizure models. *Epilepsy Res*. 1991;8(3):171-189.
15. Pavlova TV, Fesenko GN, Guekht AB, et al. Seizure activite in the EEG of rats sensitive and resistant to pentylentetrazol kindling. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. *Sechenov Physiology Journal*. 2009;95(1):3-10. In Russian. [Павлова Т.В., Фесенко Г.Н., Гехт А.Б. и соавт. Судорожная активность в электроэнцефалограмме крысы, чувствительных и толерантных к пентилентетразоловому киндлингу. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2009;95(1):3-10].
16. Mason CR, Cooper RM. A permanent change in convulsive threshold in normal and brain-damaged rats with repeated small doses of pentylentetrazol. *Epilepsia*. 1972;13(5):663-674.
17. Dhir A. Pentylentetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci*. 2012;1(Suppl. 58):1-12.
18. Bonvallet M, Dell P, Hugelin AJ. Olfactory, gustatory, visceral, vagal, visual and auditory projections in the gray formations of the cerebral forebrain of the cat. *J Physiol*. 1952; 44:222-224. In French. [Bonvallet M, Dell P, Hugelin AJ. Projections olfactives, gustatives, viscérales, vagues, visuelles et auditives au niveau des formations grises du cerveau antérieur du chat. *J Physiol*. 1952;44:222-224.]
19. Chang JH, Yang X-F, Zempel JM, et al. The unilateral cobalt wire model of neocortical epilepsy: a method of producing subacute focal seizures in rodents. *Epilepsy Res*. 2004;61(1-3):153-160.
20. Borbély S, Dobó E, Czégé D, et al. Modification of ionotropic glutamate receptor-mediated processes in the rat hippocampus following repeated, brief seizures. *Neuroscience*. 2009;159(1):358-368.
21. Altenmüller D-M, Hebel JM, Rassner MP, et al. Locally Applied Valproate Enhances Survival in Rats after Neocortical Treatment with Tetanus Toxin and Cobalt Chloride. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1-9.
22. Curia G, Longo D, Biagini G, et al. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods*. 2008;172(2):143-157.
23. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, et al. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res*. 1983;9(3):315-335.
24. Furtado M de A, Braga GK, Oliveira JAC, et al. Behavioral, morphologic, and electroencephalographic evaluation of seizures induced by intrahippocampal microinjection of pilocarpine. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 5:37-39.
25. Scorza FA, Arida RM, Naffah-Mazzacoratti M da G, et al. The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned? *An Acad Bras Cienc*. 2009;81(3):345-365.
26. Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci*. 16(1-2):33-37.
27. Goffin K, Nissinen J, Van Laere K, et al. Cyclicity of spontaneous recurrent seizures in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in rat. *Exp Neurol*. 2007;205(2):501-505.
28. Kulkarni SK, George B. Lithium-pilocarpine neurotoxicity: a potential model of status epilepticus. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995;17(8):551-567.
29. Ben-Ari Y, Lagowska J. Epileptogenic action of intra-amygdaloid injection of kainic acid. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 1978;287(8):813-816.
30. Lévesque M, Avoli M, Bernard C. Animal models of temporal lobe epilepsy following systemic chemoconvulsant administration. *J Neurosci Methods*. 2016; 260:45-52.
31. Leite JP, Garcia-Cairasco N, Cavalheiro EA. New insights from the use of pilocarpine and kainate models. *Epilepsy Res*. 2002;50(1-2):93-103.



32. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*. 1967;214(5092):1020-1021.
33. Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1972;32(3):281-294.
34. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*. 1969;25(3):295-330.
35. Gorter JA, van Vliet EA, Lopes da Silva FH. Which insights have we gained from the kindling and post-status epilepticus models? *J Neurosci Methods*. 2016; 260:96-108.
36. Bertram E. The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 2:65-74.
37. Toman JE, Swinyard EA, Goodman LS. Properties of maximal seizures, and their alteration by anticonvulsant drugs and other agents. *J Neurophys*. 1946; 9:231-239.
38. Löscher W, Fassbender CP, Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. II. Maximal electroshock seizure models. *Epilepsy Res*. 1991;8(2):79-94.
39. Castel-Branco MM, Alves GL, Figueiredo IV, et al. The maximal electroshock seizure (MES) model in the preclinical assessment of potential new antiepileptic drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2009; 31(2):101-106.
40. Potschka H, Löscher W. Corneal kindling in mice: behavioral and pharmacological differences to conventional kindling. *Epilepsy Res*. 1999; 37(2):109-120.
41. Toman JEP. Neuropharmacologic considerations in psychic seizures. *Neurology*. 1951;1(6):444-460.
42. Barton ME, Klein BD, Wolf HH, et al. Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Res*. 2001;47(3):217-227.
43. Metcalf CS, West PJ, Thomson KE, et al. Development and pharmacologic characterization of the rat 6 Hz model of partial seizures. *Epilepsia*. 2017; 58(6):1073-1084.
44. Leclercq K, Matagne A, Kaminski RM. Low potency and limited efficacy of antiepileptic drugs in the mouse 6Hz corneal kindling model. *Epilepsy Res*. 2014;108(4):675-683.
45. Aalbers M, Vles J, Klinkenberg S, et al. Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy. *Exp Neurol*. 2011;230(2):167-175.
46. Handforth A, Krahl SE. Suppression of harmaline-induced tremor in rats by vagus nerve stimulation. *Mov Disord*. 2001;16(1):84-88.
47. McAllen RM, Shafton AD, Bratton BO, et al. Calibration of thresholds for functional engagement of vagal A, B and C fiber groups in vivo. *Bioelectron Med*. 2018;1(1):21-27.
48. Foley JO, DuBois F. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I. The ratio of sensory to motor fibers. *J Comp Neurol*. 1937; 67:49-97.
49. Higashi H. Pharmacological aspects of visceral sensory receptors. *Prog Brain Res*. 1986; 67:149-162.
50. Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia*. 2001; 42(5):586-589.
51. Randall WC, Ardell JL, Becker DM. Differential responses accompanying sequential stimulation and ablation of vagal branches to dog heart. *Am J Physiol Circ Physiol*. 1985; 249(1):H133-H140.
52. De Vos CC, Melching L, Van Schoonhoven J, Ardesch JJ, et al. Predicting success of vagus nerve stimulation (VNS) from interictal EEG. *Seizure*. 2011; 20(7):541-545.
53. Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Right-sided vagus nerve stimulation reduces generalized seizure severity in rats as effectively as left-sided. *Epilepsy Res*. 2003; 56(1):1-4.
54. Stauss HM. Differential hemodynamic and respiratory responses to right and left cervical vagal nerve stimulation in rats. *Physiol Rep*. 2017; 5(7):1-10.
55. Nichols JA, Nichols AR, Smirnakis SM, et al. Vagus nerve stimulation modulates cortical synchrony and excitability through the activation of muscarinic receptors. *Neuroscience*. 2011; 189:207-214.
56. Brindley GS, Craggs MD. A technique for anodally blocking large nerve fibres through chronically implanted electrodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43(12):1083-1090.
57. Raedt R, Clinckers R, Mollet L, et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *J Neurochem*. 2011;117(3):461-469.
58. Woodbury DM, Woodbury JW. Effects of Vagal Stimulation on Experimentally Induced Seizures in Rats. *Epilepsia*. 1990;31(Suppl 2):S7-S19.
59. Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia*. 1996;37(11):1111-1116.
60. Yang HJ, Peng KR, Hu SJ, et al. Inhibiting effect of vagal nerve stimulation to seizures in epileptic process of rats. *Neurosci Bull*. 2007;23(6):336-340.

#### Информация об авторах:

Мальшев Станислав Михайлович, аспирант, кафедра неврологии и психиатрии, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Хачатрян Вильям Арамович, д.м.н., проф., заведующий отделением нейрохирургии детского возраста, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Галагудза Михаил Михайлович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

#### Author information:

Stanislav M. Malyshev, MD, postgraduate student, Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana M. Alekseeva, MD, PhD, the Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

William A. Khachatryan, MD, PhD, Professor, the Head of the Department of Pediatric Neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, Professor, Associate of the Russian Academy of Science, the Head of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre.