

УДК: 530.182 +616.853 +57.087.1
DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2020.1.11129>

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТА ТЕХНІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕНЬ НА МОДЕЛІ ГЕНЕТИЧНОЇ ФОРМИ АБСАНСНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ

Дж. ван Луїджтелеаар, Дж. ван Ойджен

Центр когнітивних досліджень Дондерса Редбоуд Університета, Королівство Нідерландів

Визначення валідної експериментальної моделі абсансної епілепсії є важливим як по відношенню до вивчення механізмів захворювання, так і обґрунтування методів його лікування. Генетичні моделі WAG/Rij та GAERS створено як моделі генералізованої генетично детермінованої форми епілепсії, що відображають особливості абсансної епілепсії дитячого віку та на сьогодні являються провідними щодо визначення причин походження абсансної епілепсії. В огляді літератури наведено узагальнення 40-річного досвіду роботи з питань вивчення експериментальної абсансної епілепсії з метою визначення найбільш оптимального протоколу оцінювання методів лікування, впливу лікарських засобів на електроенцефалограму в щурів лінії WAG/Rij.

Зазначені моделі описано у восьмидесяти роки минулого сторіччя, коли й визначено їхню валідність щодо відтворення особливостей абсансної епілепсії. Наразі вказані моделі використовують для визначення ефектів антиепілептичних препаратів та інших засобів припинення епілептичної активності, а також для вивчення нейробіологічних механізмів розвитку спайк-хвильових розрядів та епілептогенезу. Хоча для визначення діагнозу абсансної епілепсії ключовими є реєстрація електроенцефалограми, електрокортикограми важливим залишається також дослідження відповідних поведінкових проявів. У роботі наведено протоколи дослідження ефективності лікарських засобів, зокрема вейвлет аналіз і різні методи застосування нейронних мереж, необхідність моніторингу та кількісного оцінювання поведінки під час реєстрації електроенцефалограм, застереження щодо аналізу результатів, а також новітні методи електроенцефалограм-технологій.

Генетичні моделі витіснили моделі судом, викликані лікарськими засобами, що дозволяє проводити дослідження за умов вихідної епілептизації мозку та з розумінням внеску моделей викликаних іншими засобами. Предиктивна ефективність генетичних моделей перевищує таку в моделей, викликаних епілептогенними чинниками. Комбінована електроенцефалограма та поведінкова реєстрація у WAG/Rij щурів незалежно від їхньої статі має високий потенціал визначення про- та антиепілептогенної ефективності досліджуваних методів експериментального лікування.

Ключові слова: щури лінії WAG/Rij's, протиепілептичні препарати, відповідність електроенцефалограми та поведінки, генетична модель абсансної епілепсії, спайк-хвильові розряди.

ESTABLISHING DRUG EFFECTS ON ELECTROCORTICOGRAPHIC ACTIVITY IN A GENETIC ABSENCE EPILEPSY MODEL: ADVANCES AND PITFALLS MODERN PRINCIPLES AND TECHNICAL SUPPORT FOR RESEARCH ON THE MODEL OF GENETIC FORM OF ABSENT EPILEPSY

G. van Luijtelaar, G. van Oijen

Donders Centre for Cognition of Radboud University, Kingdom of the Netherlands

Background. The identification of a valid experimental model of absence epilepsy is important for the investigations of its mechanisms and for the evaluation and justification of new experimental treatment options. The genetic rat models such as rats of the WAG/Rij strain and GAERS were developed as models for generalized genetic epilepsy and, in particular, for childhood absence epilepsy, and are currently at the forefront of new theoretical insights regarding the site of origin of absence epilepsy.

Material and methods. In this review article, 40-years of experience in the field of experimental absence epilepsy is summarized in order to work out suitable and most optimal protocols for the proper evaluation of treatment, often drug effects on the electroencephalogram of genetic WAG/Rij rat.

Results. The genetic absence epilepsy animal models, first described in the eighties of the previous century, have, among others, face, construct, and predictive validity. Genetic models were and are currently used as models to predict the action of antiepileptic medication and other experimental treatments, to elucidate neurobiological mechanisms of the for absence epilepsy characteristic spike-wave discharges and to study epileptogenesis. The electroencephalogram or electrocorticoogram is imperative for recognizing absence seizures and for quantifying the spike-wave discharges, monitoring the animal's behavior is equally necessary for proper interpretation of the electroencephalogram data. Here an overview is given regarding the design of drug evaluation studies, which animals to use, classical and new electroencephalogram variables, among other wavelet analyses and various types of network analyses, the necessity of monitoring and quantification of the rats' behavior during the electroencephalogram registration, some pitfalls regarding the interpretation of the data, and some recent developments in electroencephalogram technology.

Conclusions. The genetic models have replaced the pharmacological seizure models considering that it is possible to study mechanisms in a truly epileptic brain, although it is acknowledged that also the seizure models have a great merit. The predictive validity is better than in the previously used pharmacologically induced seizure models. Combined electroencephalogram-behavioural studies in adult symptomatic male and female WAG/Rij rats have a great potential to predict both anti- and proabsence actions of treatments and compounds.

Key words: WAG/Rij's rats, antiepileptic drugs, electroencephalogram-behavioral relationship, genetic absence models, spike-wave discharges.

© Дж. ван Луїджтелеаар, Дж. ван Ойджен

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ И ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ НА МОДЕЛИ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ АБСАННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Дж. ван Луиджтлаар, Дж. ван Ойджен

Центр когнитивных исследований Дондерса Редбоуд Университета, Королевство Нидерландов

Определение валидности экспериментальной модели абсанной эпилепсии является важным для исследований механизмов заболевания и обоснования методов его лечения. Генетические модели WAG/Rij и GAERS были созданы как модели генерализованной генетически детерминированной формы эпилепсии, отражающие особенности абсанной эпилепсии детского возраста, и на сегодня являются ведущими в отношении определения причин развития абсанной эпилепсии. В литературном обзоре приведено обобщение 40-летнего опыта работы в направлении изучения экспериментальной абсанной эпилепсии, с целью определения наиболее оптимального протокола оценки методов лечения, влияния лекарственных средств на электроэнцефалограмму у крыс линии WAG/Rij.

Указанные модели были описаны в восьмидесятые годы прошлого столетия, а также была определена их валидность по отношению к воспроизведению особенностей абсанной эпилепсии. Сегодня эти модели применяют для изучения эффектов антиэпилептических препаратов и других методов прекращения эпилептической активности, а также для изучения нейробиологических механизмов развития спайк-волновых разрядов и эпилептогенеза. Хотя для диагностики абсанной эпилепсии ключевой является регистрация электроэнцефалограммы, электрокортикограммы, важным остается также исследование соответствующих поведенческих проявлений. В данной работе наведены протоколы исследований эффективности лекарственных средств, в частности вейвлет анализ и разные методы применения нейронных сетей, необходимость мониторинга и количественной оценки поведения во время регистрации электроэнцефалограммы, некоторые предостережения при анализе результатов, а также новые методы электроэнцефалограмм-технологий.

Генетические модели вытеснили модели судорог, вызываемые лекарственными средствами, что позволяет проводить исследования в условиях исходно эпилептизированного мозга и с пониманием вклада моделей, индуцированных эпилептогенными факторами. Комбинированная регистрация электроэнцефалограмм и поведения WAG/Rij крыс независимо от их половой принадлежности имеет высокий потенциал определения про- и антиэпилептической эффективности исследуемых методов экспериментального лечения.

Ключевые слова: крысы линии WAG/Rij's, противоэпилептические препараты, соответствие электроэнцефалограммы и поведения, генетическая модель абсанной эпилепсии, спайк-волновые разряды.

Вступ. Доклінічний вибір моделі дослідження керується лише предиктивним потенціалом отриманих результатів. Тобто, наскільки отримані на моделі результати можуть передбачити відповідну ефективність за клінічних умов. Подібна здатність добре ілюструється на прикладі моделей спадкової форми абсансної епілепсії у щурів лінії GAERS та WAG/Rij під час тестування ефектів антиабсансних препаратів із діючими речовинами етосуксимід (ЕТЦ) і вальпроєва кислота (ВПА), а також бензодіазепінів. У всіх зазначених випадках характер впливу на модельовану та клінічну абсансну епілепсію є однаковим. Результати досліджень на вказаних моделях засвідчили коректність висновків щодо спектру дії лікарських засобів (ЛЗ), оскільки визначено доза-залежність, а також часову динаміку пригнічення біомаркерів абсансної епілепсії — спайк-хвильових розрядів (СХР) під впливом зазначених препаратів. Отже, електроенцефалографічні (ЕЕГ) показники являються визначальними щодо оцінювання впливу ЛЗ на прояви абсансної епілепсії. Огляд впливу більшості антиепілептичних препаратів на вказаних моделях епілепсії представлений [19]. З того часу незначна кількість нових протиепілептичних (протиабсансних) ЛЗ з'явилась на фармацевтичному ринку.

Вказані моделі також успішно використовують із метою передбачення можливої агравації СХР у пацієнтів. Так, зокрема, подібна дія була встановлена по відношенню до ГАМК-міметиків із діючими речовинами тіагабін і вігабатрин, низки блокаторів натрієвого каналу, ламотриджин, а також класичних протиепілептичних діючих речовин — фенітоїну та карбамазепіну. Подібні результати, що отримано на моделях генетичних форм абсансної епілепсії, можливо було б вважати як коректні, щодо заборони їх використання у відповідних випадках у клінічній практиці. Однак, наприклад, застосування ламотриджину, що є ефективним у клінічній практиці та неефективним на спадкових моделях абсансної епілепсії, дозволяє вважати, що певні результати за умов експерименту можуть бути кваліфіковані як хибно-предиктивні. Також слід зазначити, що клінічна ефективність ламотриджину є меншою, ніж у ВПА та ЕТЦ [24, 27], і на щурах лінії WAG/Rij препарат здатен пригнічувати СХР, хоча тільки в седативних дозах [90].

Велика кількість інших лікарських засобів та лігандів було досліджено на моделі WAG/Rij абсансної епілепсії, таких як цитокіни [33, 56, 84], антидепресанти та антипсихотичні препарати [57],

модулятори активності йонних каналів мембрани, інгібітори синтази оксиду азоту та його донори [54], нуклеозиди [32], агоністи каннабіноїдних рецепторів CB1 [11, 91], аллостеричні модулятори метаболічних глутаматних рецепторів [10, 44], а також нейропептиди [56, 89]. Останнім часом проводяться дослідження ефектів нових блокаторів Т-типу кальцієвих каналів [55, 75], патофізіологічних механізмів антиепілептогенеза [5, 36, 57, 59, 86], а також з метою експериментального припинення проявів абсансної епілепсії досліджуються різні типи неінвазивного та інвазивного подразнення електричним струмом та імпульсним магнітним полем [25, 78, 89].

Абсансні судоми. Надійною ознакою абсансних судом (біомаркером) є реєстрація білатеральних, асиметричних відносно нульової лінії, синхронізованих та генералізованих СХР. Поведінкові кореляції СХР добре відомі для експериментальних тварин, але точна відповідність окремих порушень клінічним проявам залишається предметом дослідження. Так, під час розвитку бурст (періодів) СХР у WAG/Rij щурів спостерігається прискорення дихання, ритмічні рухи вібрис, раптові моргання, слабкі міоклонуси м'язів морди, кивання голови на тлі іммобілізації тварини (рис. 1) [76]. Періоди генерування СХР у щурів WAG/Rij віком 6 місяців тривають від 1 до 30 с, середній показник складає 5 с, іноді трохи більше (7-8 с) та можуть бути менш тривалими (3 с). Причому число періодів СХР складає 16-20 на годину, а за 24 г — декілька сотен. Слід зазначити, що тривалість бурсти до 1 с не береться до уваги, оскільки за умови їх виникнення нечіткими є клінічні прояви, а сама морфологія потенціалів у подібних бурстах є дещо відмінною. Під час СХР WAG/Rij тварина «випадає» із поточної ситуації [79], що свідчить про порушення свідомості.

Мета роботи: визначення методології оцінювання дії протиепілептичних засобів на характеристики СХР як біомаркера абсансної епілепсії та можливостей інтерпретації отриманих результатів, що здійснюється на сучасній інженерно-технологічній основі.

Матеріал і методи досліджень. Вибір тварин для дослідження. Критичним для визначення впливу досліджуваної речовини на даній моделі є достатнє число СХР, задля встановлення відхилень як у бік їх пригнічення, так і посилення. Відповідно, незначна частота СХР не дозволяє виявити ефект їх гальмування, що важливо, наприклад, при дослідженні впливу тривалого застосування ЕТЦ. У випадку застосування



Рис. 1. WAG/Rij щур за умов вільної поведінки з хронічно імплантованими три-полярними «Plastic One» електродами з'єднаними з пре-підсилювачем та підсилювачем, що дозволяє кількісно оцінити характеристики СХР до та після застосування досліджуваного фактору (фото Н. van de Sluis)

препарату VU0360372 визначався незначний гальмівний вплив порівняно до групи контролю з плацебо-контролем [18]. Зважаючи на те, що щури лінії WAG/Rij у двохмісячному віці демонструють незначні за виразністю СХР, а з віком спостерігається підвищення відтворюваності комплексів СХР, доцільним є використання щурів лінії WAG/Rij віком 6 місяців; із власного досвіду слід зазначити, що саме в цьому віці можливим є визначення залежності «доза-ідповідь» фармакологічних агентів, які викликають пригнічення СХР [7, 55, 60, 76]. У випадку високої виразності протиабсансної активності досліджуваного препарату можливим є спостереження на щурах меншого віку, але не менше від 5 місяців. Залишається невідомим, чи можливо визначити проепілептигенні впливи препаратів на щурах молодшого віку. Слід зазначити, що в проведених нами дослідженнях відомі діючі речовини, які провокують абсансні епілептичні прояви, не здійснювали подібного впливу в щурів WAG/Rij у двохмісячному віці.

Щури лінії GAERS вірізняються від щурів лінії WAG/Rij більш інтенсивним генеруванням СРХ та їх розвитком у більш ранньому онтогенезі [30]. Подібна відмінність має своїм наслідком скорочення періоду реєстрації фонові ЕЕГ, що зазвичай триває 20 хв, а також ефективним використанням більш молодих щурів для проведення досліджень. Також важливо зазначити, що характеристики СХР варіюють у залежності від тривалості утримання щурів за різних лабораторних умов та генетичних змін у результаті їх схрещення. Так, встановлено вплив факторів оточуючого середовища на частоту та виразність СХР — соціального оточення в постнатальному періоді [49, 58, 63], а також особливостей утримання тварин [60]. Більше того, значні відмінності щурів дінії GAERS описані для тварин, яких досліджували на різних континентах [53].

Щури чоловічої та жіночої статі. Абсансна епілепсія частіше виникає у дівчаток порівняно з хлопчиками, що являється свідченням ролі

статевих хромосом у розвитку захворювання. Щури — самиці лінії WAG/Rij мають більше число СХР, ніж щури — самці за один і той же проміжок часу [12], що також відомо й для щурів лінії GAERS [87]. До сьогодні не встановлено достеменно гени, що відповідають за розвиток абсансної епілепсії та захворювання вважається полігенним, утім жоден із встановлених генів не локалізований у статевій хромосомі. Цей факт не визначає перевагу використання самиць у відповідних дослідженнях. Однак, потрібно визначити відповідність переважання самиць із проявами абсансної епілепсії щодо подібного співвідношення, яке спостерігається в клінічній практиці й яке відсутнє на моделях абсансної епілепсії, відтворюваних на щурах лінії Вістар. Слід також підкреслити, що загалом самиці щурів і мишей використовують у фармакологічних дослідженнях у п'ять разів менше, ніж щурів — самців [4]. Найбільш часто для вивчення ефектів лікарських засобів використовують самців ліній WAG/Rij та GAERS; незначним недоліком використання щурів самиць є те, що протягом 4-5 діб репродуктивного циклу реєструються коливання вмісту прогестерона, який модулює частоту СХР у щурів лінії WAG/Rij [82]. Так, протягом 6 годин проєструса число СРХ зростає порівняно до відповідних показника в інші дні репродуктивного циклу. Під час проєструса зростає вміст прогестерону та тимчасове (і короткочасне) зростання частоти генерування СХР має своїм наслідком зростання варіабельності при гострому спостереженні в групі тварин, так само як і нестабільність цього показника в окремої тварини при хронічному експерименті. Проте, зазначений ефект, навряд є причиною виключення самиць із дослідження впливу антиабсансних препаратів, оскільки останні передбачається застосовувати також у представниць жіночої статі. Отже, хоча самиць ліній GAERS та WAG/Rij не так часто використовують у дослідженні ефектів препаратів на прояви абсансної епілепсії, апріорно відсутні мотиви щодо їх виключення із відповідних спостережень.

Ще одним важливим аспектом створення коректного дизайну експерименту є питання щодо використання незалежних груп експериментальних тварин. Це є такий підхід обов'язковим? Слід зазначити, що хоча поширено використання саме незалежних груп при вивченні доза — залежності ефектів препаратів у гострих дослідженнях, ця вимога не завжди є абсолютно необхідною. Так,

після імплантації реєструючих електродів експериментальні тварини можуть бути використані в спостереженнях повторно, в тому числі для дослідження доза — залежності препарату. В подібному випадку необхідно рандомізувати тварин таким чином, щоб індивідуально вони не брали участь у певному протоклі введення препаратів — у зростаючому, чи нисходячому порядках їх доз. Такий підхід має назву «дизайн перехрестного блокування», що нівелює фактор порядку введення окремих доз досліджуваних препаратів. Ще одним запобіжником для виправданого використання експериментальних тварин у повторних спостереженнях стало дотримання необхідного проміжку між окремими введеннями препаратів, що залежить від показника періоду напіввиведення ЛЗ із організму тварини, хоча стандарт у 48 годин не є загальноприйнятним.

Яке число експериментальних тварин у експериментальній групі виправдано? Наш досвід свідчить, що група з восьми експериментальних тварин, якій застосовують препарат у певній дозі, являється достатньою для надійного визначення ефекту препарату. Під час дослідження щури групи контролю повинні отримувати ін'єкцію розчинника досліджуваної речовини. Останнє необхідно для дотримання однакових із основною (експериментальною) групою умов, як і утримання тварини при здійсненні ін'єкції ЛЗ, утримання на період під'єднання реєструючих дротів, а також розміщення в камері для реєстрації ЕЕГ, що є причиною стресу (особливо у випадку експерименту на мишах), який впливає на вміст кортикостероїдних гормонів у щурів із генетично детермінованою епілепсією [74]. Слід зазначити, що стероїдні гормони викликають біфазний ефект на СХР і навіть умовнорефлекторне «відчуття» стресу впливає на частоту генерування СХР [74]. Подібний ефект відіграє значну роль при повторному введенні препаратів і навіть перед черговим введенням на ЕЕГ верифікують значні стрес-обумовлені зміни СХР. Інша причина для введення розчинника тваринам групи контролю — деякі розчинники, наприклад, Твін 80, а також суміш фізіологічного розчину, етанолу та пропіленгліколю при системному застосуванні збільшують частоту генерування СХР [48]. Більше, того, внутрішньошкірне застосування розчинників впливає на СХР [73].

У випадку дослідження впливу різних доз препаратів важливою рекомендацією є необхідність застосування трьох доз препаратів, різниця

у величині яких є кратною трьом. Найбільш часто ефекти препаратів на СХР мають різну тривалість і залежать від часу досягнення максимальної концентрації препарату в крові та періоду його напіввиведення. Препарати мають короткий досягнення максимального вмісту в крові та період напіввиведення потребують 15 хв безперервної реєстрації протягом 90-хвилинного спостереження, наприклад, тіагабін [15]. Протилежна ситуація склалась при вивченні впливів вігабатрину, ефекти якого реєструвались протягом 6 годин із моменту введення [7]. На основі отриманих результатів визначена можливість зміни спектральної потужності ЕЕГ у період понад 48 годин із моменту застосування вігабатрину. Іншим прикладом є результати експериментального дослідження антиабсансного препарату RO0711401, що є модулятором метаболічних глутаматних рецепторів, ефекти якого на СХР тривали понад 6 годин із моменту застосування [45].

Адаптація тварин до умов реєстрації активності мозку зйомними електродами та утримання в клітці (наприклад, протягом 24 годин), а також утримання тварин у руках кілька хвилин на добу до проведення реєстрації ЕЕГ є необхідним задля отримання репрезентативних та надійно відтворюваних результатів дослідження. Виходячи з власного досвіду, двохгодинна реєстрація ЕЕГ, проведена до застосування фармакологічного агента є достатньою для надійного визначення фонових (вихідних) характеристик СХР. Критичним також є екранування тварини від поточного шуму, так само як і звикання до шумів, які виникають під час реєстрації ЕЕГ.

Камера реєстрації ЕЕГ повинна знаходитись у приміщенні з контрольованим циклом зміни світла та темряви, які співпадають із відповідним ритмом дотримання у віварії [66].

Результати та їх обговорення. Залежність СХР від добового циклу. Стан неспанья, повільнохвильового сну чи парадоксального сну (сон із швидкими рухами очей) здійснює вплив на частоту СХР. Найбільш виразним чином СХР реєструються під час пасивного неспанья, а також у нестабільні перехідні періоди між активним та пасивним неспаньям, переходом до поверхневого повільнохвильового сну [13, 22, 35, 65]. Частота СХР — найменша під час глибокого повільнохвильового сну, активного неспанья та парадоксального сну.

На тлі більш глибокого повільнохвильового сну, що виникає на початку світлового періоду у нічних

тварин, СХР практично відсутні [77]. Тому цей період не є зручним для виконання досліджень впливу препаратів на прояви абсансної епілепсії. Найбільш зручним для визначення антиабсансної дії досліджуваних чинників є дослідження в нічний період часу й особливо на протязі перших декількох годин, коли інтенсивність генерування СХР є максимальною. Дослідження важливо проводити в одні й ті самі часові проміжки циркадіанного циклу, оскільки їх вплив на прояви абсансної епілепсії є відчутними як за експериментальних, так і клінічних умов [64, 77].

Технічні особливості реєстрації ЕЕГ. Принципи реєстрації ЕЕГ у тварин за умов вільної поведінки систематизовані [16], не перетерпіли значних змін, але збагатилися на дійсний час новими технологічними прийомами, що націлені на отримання надійних і чітких записів електрограм впродовж тривалого періоду часу.

Слабкий електричний сигнал (мікрвольтовий діапазон), що походить із структур мозку, потребує підсилення для його реєстрації. Зазвичай із цією метою застосовують диференційні підсилювачі, що посилюють різницю напруження між активним електродом і землею, та між референтним (індиферентним — в україномовній літературі) електродом та землею. Тобто, реєструється та посилюється різниця напруження між активним та референтним електродами (диференційна реєстрація). Перевагою подібної системи реєстрації електричних сигналів є те, що при виникненні синфазних сигналів, які надходять одночасно до активного та референтного електродів і щл є зазвичай артефактами, останні автоматично видаляються з запису ЕЕГ. Подібне видалення артефактів під час застосування диференційних підсилювачів відомі як «спільне співвідношення видалення» («common mode rejection ratio»).

Операційний підсилювач є необхідною складовою при реєстрації ЕЕГ, відрізняються високим коефіцієнтом підсилення, на вхід надходять сигнали з активного та індиферентного електродів, кожен із яких реєструється відносно заземлення, та мають один вихід, що відображає ЕЕГ сигнал, вимірюваний між активним та індиферентним електродами. Конфігурація операційного підсилювача дозволяє на його виході (відносно заземлення) отримувати сигнал, що в сотні або тисячі разів більший порівняно до різниці потенціалів між електродами входу на підсилювач. Сучасні підсилювачі підсилюють аналогові сигнали незалежно від

їх фази (позитивної, чи негативної) та в значному діапазоні амплітуд, у тому числі досить низькими, що важливо для розроблення систем безпроводного передавання ЕЕГ з електродних платформ, закріплених на черепі експериментальної тварини.

Перед тим як ЕЕГ сигнал можливо отримати з операційного підсилювача, незалежно від застосування дротових чи бездротових технологій реєстрації ЕЕГ, попередньо використовують пре-підсилювач (фронтальний підсилювач), що розташовують максимально близько до джерела сигналу й що передає слабкий сигнал із високоопірною ланцюга, який є чутливим до інтерферуючих впливів та шуму, на низькоопірний ланцюг, нечутливий до збурень. Зазвичай такі пре-підсилювачі кріплять на електродній платформі на черепі тварини. За такої схеми реєстрації ЕЕГ переміщення тварини та дротів не викликають артефактів.

Сигнал ЕЕГ теоретично можливо розглядати як сигнал із нескінченним частотним спектром. Проте, загальноприйнятним вважається визначення спектру ЕЕГ у діапазоні від низькочастотних ($>0,1-1,0$ Гц) до високочастотних коливань ($<40-100$ Гц). Відповідно, при проведенні детального аналізу ЕЕГ застосовують фільтри — високочастотні (блокують низькочастотні коливання) та низькочастотні (блокують високочастотні коливання). Частоти, що нижчі за 0,1 Гц важко надійно реєструвати та, відповідно, вимірювати. Причина — повільні зміни йонного оточення реєструючих електродів. Подібні повільні зміни амплітуди низькорчастотних сигналів відомі як зміщення постійного струму, чи «direct current» (DC)-дрейф. Усунення подібного зміщення потребує застосування підсилювачів перемінного струму, що відсікають низькочастотні коливання. З іншого боку, реєстрація постійного струму (DC, 0 Гц) потребує додаткових заходів щодо редукції зміщень, наприклад, використання електродів, яким не притаманна поляризація. Слід зазначити, що вимірювання DC стають все більш поширеними, багато фактів свідчить, що DC-зрушення передують виникненню генералізованих судом, включаючи генералізовані СХР, характерні для абсансної епілепсії. В залежності від завдань спостереження, застосування підсилювачів перемінного струму з полосаю пропускання від 0,1 до 1,0 Гц у більшості випадків прийнятні для їх реєстрації, що використовувалось раніше, але ігнорувалась роль цього феномена по відношенню до розвитку таких базових процесів, як епохи дельта активності, веретена сну, гамма — осциляції [17].

Низькочастотні фільтри традиційно мають досить незначну нижню частоту відсікання, починаючи з 30 Гц, у більшості випадків — 70 Гц і останнім часом — 200 Гц, що виправдовується необхідністю чіткої реєстрації гама- коливань (40-80 Гц). Звуження полоси пропускання практикували через можливість зменшення шуму, що не тільки мав причиною виникнення високий вхідний опір, але й специфічні частотні характеристики. Так, шум 50-60 Гц технічного електричного струму — добре відоме явище. Екранування з'єднувальних дротів, застосування камери Фарадея, а також електромагнітне екранування зменшує подібний шум і захищає біоелектричний сигнал від спотворення. Альтернативним вирішенням проблеми є «вирізаючий» фільтр, що блокує коливання технічного струму частотою 50 чи 60 Гц. Слід зазначити, що сьогодні ефективна реєстрація «нефільтрованих» сигналів, які згодом можливо фільтрувати off line, так само як і достньо ефективна фільтрація online. Перевага такого підходу полягає в тому, що не втрачається інформація (не відфільтровується), але недолік закладається в утрудненому контролі якості ЕЕГ сигналу та його моніторингу.

У випадку реєстрації ЕЕГ на комп'ютері застосовують online фільтрування та безпосередньо на моніторі контролюють запис сигналів. Цифрова фільтрація має очевидні переваги перед аналоговою, оскільки остання супроводжується виразною затримкою фази коливання, що практично відсутня за умови фільтрації з використанням відповідних програмних продуктів.

Невідфільтрована ЕЕГ є чутливою до DC-зрушень. Амплітуда подібних зрушень може досягати мілівольтового діапазону та набагато перевищувати амплітуду хвиль ЕЕГ (мікрівольти). Із власного досвіду відомо, що напрям і амплітуда зрушення можуть вріювати протягом часу та непербачувано для електродів: зрушення під індіферентним електродом може мати позитивну полярність і одночасно бути негативним під активними електродами. На тлі зрушень ЕЕГ коливання часто перестають реєструватись.

Сигнали, що передаються по з'єднувальним дротам, потребують використання механічних систем їх підвішування, щоб запобігти перешкоджанню вільним рухам експериментальних тварин. З цією метою використовують моторизовані та немоторизовані механічні блоки з мінімальним крутним моментом. При значному числі каналів реєстрації (> 8), перевагу слід надавати моторизованому

блоку. Подібні блоки запобігають «провішуванню» дротів і відповідному навантаженню тварини під час горизонтальних та вертикальних переміщувannya, що досягається за рахунок конструктивного додання пружини, чи петлі. Елегантним рішенням запобігання провисанню дротів у випадку спостереження за тваринами невеликої маси (миші), є урівноваження маси дрота додатковим контрвантажем, що виключає вплив дротового з'єднання на поведінку тварини.

Після виконання всіх зазначених процедур і запису біоелектричної активності виникає необхідність адекватного аналізу ЕЕГ. При його проведенні необхідно брати до уваги, що частота опитування каналів (дискретизація) повинна бути принаймні вдвічі більш високою, ніж частота сигналу, що підлягає аналізу на запису ЕЕГ (теорема Найквіста). Так, найбільш прийнятними для аналізу частотного спектру ЕЕГ є частоти опитування (256, 512, 1,024 Гц) — частоти, що відрізняються від сусідніх у два рази («правило 2n»). Загальноприйнятною частотою опитування при реєстрації сигналів нижче від 70 Гц є 256 разів на секунду. Під час подібної дигіталізації використовують конвертор з 12-бітною розрядністю. Сучасні системи роботи з ЕЕГ даними («Windaq», Dataq Instruments) дозволяють проводити одночасно реєстрацію, моніторинг, розміщувати в базі даних багатоканальні ЕЕГ-ми. Зазвичай спостерігаються відмінності активності структур мозку, в той час як епілептична активність може мати локальний характер. Тому багатоканальна реєстрація являється необхідною для визначення характеру відповідних змін. Завдяки сучасним досягненням електроніки, мініатюризації, підлаштуванню дизайну під окремі завдання, всі компоненти — багатоканальний аналоговий підсилювач, аналого-цифровий конвертор, енкодер, передавач даних виконують у вигляді єдиного компонента, що потребує ультранизький рівень електричного живлення. Подібні системи на сьогодні доступні для встановлення на малих гризунах (у тому числі мишах) із можливістю бездротової передачі даних. Результати сприймають антени навколо клітки спостереження, або ж приймачі WiFi чи Bluetooth за допомогою мікроконтролера. Розроблені мікроконтролери можуть збільшувати потік даних через контроль заземлення чи індиферентного електрода, включаючи диференціацію (порівняння) локальних сигналів (каналів), у тому числі з застосуванням зворотних негативних зв'язків індиферентного електрода з реєструючими електродами.

Бездротова технологія дозволяє реєструвати ЕЕГ у тварин за умов їх поточної активності під час поведінкових тестів та соціальної взаємодії без спотворення поведінкових реакцій та перешкоджання, що зазвичай здійснюють з'єднувальні дроти, а також перебування тварин у природних умовах оточуючого середовища [92]. Бездротові технології також усувають механічні проблеми, що виникають при використанні зйомних технологій відведення ЕЕГ під час вільної поведінки тварин, а також забезпечують від ураження електричним струмом. Зазначення відмінностей особливо зростає при застосуванні багатоканальних систем реєстрації ЕЕГ [2].

Замість традиційних пасивних електродів, використовують активні електроди, що мають зворотний зв'язок із кожним електродом. Сигнал, що надходить до активного електрода є сигналом референтного електрода. В якості такого електрода порівняння можуть виступати як фіксований референт — електрод (носові кістки, чи мозочок), так і середня величина сигналу, яка розрахована за числом реєструючих електродів (загальний режим референс електрода). Використовуючи подібний зворотній зв'язок підвищується чутливість та досягається більша частота опитування каналів на вході реєструючої системи. В той же час, зменшення підсилення сигналів та частоти опитування зменшує на загальний обсяг корисної інформації для подальшого аналізу. В результаті відбувається відчутна редукція споживання електричної енергії на етапі роботи електроніки електродної платформи — єдиного компонента, що супроводжується подовженням періоду бездротового моніторингу ЕЕГ. Отже, подібний підхід дозволяє частково подолати суттєве обмеження подібної технології реєстрації ЕЕГ, а саме, подовжити дієздатність джерела живлення (батареї), закріпленої на електродній платформі. Системи бездротового живлення за умов вільної поведінки щурів знаходяться на стадії розробки, оскільки невідомо, як ці системи впливають на головний мозок тварин.

Підсумовуючи, необхідно зазначити, що ідеальна система реєстрації ЕЕГ повинна дозволити включати багатоканальну реєстрацію постійного струму (DC) із високоомним входом, з'єднану зі швидкодіючим мультिकанальним високорозрядним (не менш, ніж 12 біт на канал) конвертором, із наступною реєстрацією даних на потужному компютері. Отримані дані повинні відповідати

вимогам наступного фільтрування, очищення, аналізу та презентації.

Імплантація ЕЕГ електродів. СХР — генералізований і білатерально симетричний тип су-домних потенціалів, їх реєстрація за допомогою електродів, розташованих тільки в одній півкулі мозку є достатньою за умови чіткої ідентифікації спайк-хвильових потенціалів як маркерів абсансної епілепсії, як це встановлено на моделі WAG/Rij rats [41, 61]. Важливо СХР диференціювати від високоамплітудних веретен сна, для яких характерно більш локальний генез.

Відповідно, проблема найбільш оптимальної локалізації реєструючих електродів із мінімальними наслідками для виникнення артефактів, пов'язаних із переміщеннями з'єднувальних дротів може бути вирішена шляхом імплантації трьох епідуральних електродів. Так, фронтальний електрод локалізують на 2 мм латерально від сагітальної лінії та на 2 мм фронтально від брегми. Подібна локалізація електрода дозволяє найкращим чином візуалізувати дельта хвилі, що є більш виразними у фронтальній корі порівняно до парієтальної кори. Крім того, СХР розряди у щурів WAG/Rij також є найбільш виразними у фронтальній корі [41, 43]. Другий електрод локалізують у парієтальній корі — на 4 мм латерально та на 6 мм кадульно від брегми. Цей електрод може бути використаний в якості як реєструючого, так і активного електрода, дозволяє реєструвати більш чітко тета-активність, що походить із підлеглих до неокортексу структур гіпокампа. Подібна активність важлива для визначення фаз циклу сну та неспання за ЕЕГ ознаками. З метою отримання якісного запису ЕЕГ необхідним є третій електрод, яким виступає заземлення. Наявність цього електрода дозволяє здійснювати реєстрацію в режимі «common mode suppression» і отримувати стабільну картину ЕЕГ за допомогою активного та індиферентного електродів. Цей електрод під'єднується до заземлення підсилювача електричних сигналів. Для імплантації вдалим розташуванням заземлення являються структури мозочка. В якості електрода можливо використати триполярний електрод MS 333/2. Крім того, відповідно до завдань можливо використовувати адаптовані електроди для одночасної епідуральної реєстрації від двох до шести зон кори мозку [41], 24 гвинтових електродів [21], платформи склеєних між собою кортикальних та субкортикальних реєструючих електродів [38], пакети сіліконових електродів, що виступають

альтернативою металевим більш травматичним електродом [31], чи індивідуально виготовлені платформи, що вміщують 24 електроди для реєстрацій у мишей за умов вільної поведінки [21, 94]. Подібні платформи можливо виготовляти, задаючи потрібну просторову локалізацію кожного реєструючого електрода. Такі платформи, які вміщують значне число електродів, потребують достатнього місця на поверхні черепа експериментальної тварини, що обмежує подальші можливості збільшення числа електродів. Певне вирішення проблеми може відбуватися за рахунок застосування мультиплексорних краніальних платформ, що дозволяють комбінувати сигнали від множини електродів у менше число безпосередньо на місці кріплення самої платформи [93].

Після того, як відбулась імплантація електродів і тварини відновлювались протягом 1-2 тижнів із моменту оперативного втручання, з метою адаптації до процедури реєстрації ЕЕГ протягом декількох діб тварин утримують в руках і під'єднують дроти до роз'ємів від імплантованих електродів. Наступним кроком є ЕЕГ реєстрація за умови вільної поведінки, що проводять протягом від декількох годин до декількох діб.

Важливою процедурою є визначення факту біологічного походження потенціалів, що реєструють за допомогою імплантованих електродів. Для цього визначають зростання амплітуди сигналів при настанні пасивного неспання та сну, а також наявності активності тета-діапазону під час активного неспання. За відсутності подібної залежності сигнал кваліфікують в якості шуму.

За необхідності іммобілізації тварини (наприклад, реєстрація *in vivo* поза- та внутрішньоклітинної активності, отримання магніто-резонансних зображень), не застосовують більшість із відомих анестетиків, оскільки такі препарати пригнічують СХР. У подібному випадку використовують нейролептаналгезію (гіпонорм, суміш фентаніла та флуанізона [28]). Також використовують локально введення лідокаїна, що забезпечує фіксацію голови в стереотаксичній рамці [50]. Подібний підхід забезпечує можливість реєстрації клітинної активності на тлі СХР [20, 51], хоча потрібно зазначити, що гіпонорм викликає збільшення частоти СХР у щурів WAG/Rij [28].

Аналітичні показники СХР. Приклад запису СХР, що підлягає аналізу, наведено на рис. 2. Звертає на себе увагу зміна морфології сигналів усіх каналів протягом розвіку бурсти СХР.

Четвертий канал — інфрачервоний детектор рухів (PIR); відсутність коливань свідчить про відсутність локомоторної активності щура, хоча під час рухів та сну реєструються типові коливання (не ілюстровано). Незначні рухи спостерігаються на початку СХР. Амплітуда (вольти) — тільки для моніторингу. До числа інформативних показників відносять число СХР, середню тривалість періодів (бурст) СХР, СХР-індекс, загальний час тривалості СХР — періодів і відносний показник їх тривалості до періоду спостереження. СРХ індекс і загальний час тривалості періодів СХР похідний та пов'язаний із визначенням числа СРХ і середньої тривалості бурст. Слід також зазначити, що число СРХ залежить від збудливості кори головного мозку, а середня тривалість періодів

СРХ детермінована різними ендогенними механізмами, серед яких значну роль відіграє ретикулярне ядро таламусу [38]. Нерідко при наведенні композитних параметрів СРХ автори не посилаються на різні механізми їх контролю. Між тим, певні фармакологічні препарати здійснюють специфічний вплив на число СРХ, інші препарати — впливають на тривалість СХР комплексів. На інформативність такого показника як тривалість міжбурстового СРХ проміжку вказують [7]: розрахунок вказує на вірогідність того, що бурста СРХ припиниться як функція часу [40]. Цей показник змінюється на тлі застосування проабсансного препарату вігабатрину, що забезпечує зростання тривалості періодів коротких бурст СРХ та зростання числа тривалих періодів СРХ.



Рис. 2. Приклад ЕкоГ WAG/Rij щура з реєструючим електродом імплантованим у ретикулярне таламічне ядро (верхній канал), сенсомоторну (середній канал) і фронтальну (нижній канал) кори мозку. Ілюстровано початок розвитку СХР частотою 8 Гц

Підрахунок відповідних показників СРХ найбільш часто здійснюється вручну, що на сьогодні можливо вважати золотим стандартом, хоча було розроблено автоматизовані системи для вирішення подібного завдання при дослідженнях на WAG/Rij щурах [96] та адаптовано до програми «SpikeWave Complex Finder», розробленої van den Broek, (Radboud University, Наймеген). Однак зазначену та інші автоматизовані системи потрібно розглядати в якості додаткового інструменту, що

можливо застосувати для аналізу значних масивів даних. Слід також підкреслити, що зважаючи на стереотипний характер появи СРХ не складно створити досить чутливе, селективне та надійне програмне забезпечення кількісної оцінки параметрів СРХ [9, 88].

В усіх випадках рекомендовано спостерігати також поведінку щура після застосування досліджуваного чинника (фармакологічного агента), оскільки поведінкові параметри можуть змінюватися

якісно. Наприклад, можуть з'являтися ознаки психогенних компонент поведінки, стереотипії, а клонічні судоми можуть активувати грумінг. Існує вірогідність того, що редукція показників СРХ є насправді результатом первинної зміни поведінки під впливом досліджуваного чинника: кокаїн викликає редукцію СРХ у WAG/Rij щурів, хоча не є речовиною з антиепілептичними властивостями. Під впливом кокаїну усувається дослідницька поведінка, рухові автоматизми та компоненти пасивної поведінки, в той час як виникають різноманітні рухові стереотипії — некоординовані рухи голови та тулуба, коливання голови. В цілому зростає рухова активність, що нагадує вплив амфетаміну [81]. За подібних умов редукція СХР — результат первинних змін поведінки щурів, викликаних кокаїном. Амфетамін також редукує СРХ, що є наслідком впливу препарату на поведінку [43].

У випадку визначення зростання фази пасивного неспання, доцільно вивчення можливого впливу препарату на показники якості та кількості фаз сну. Якщо такий вплив виявляється, важливо відповісти на питання: що важливіше в спектрі дії препарату — його протисудомна ефективність чи негативні ефекти по відношенню до циклу сну-неспання. В контексті останнього суттєво також визначення седативного впливу препарату. Хоча відповідь на поставлені питання частково може бути отримана при реєстрації ЕЕГ, ідентифікація парадоксальної фази сну (ПС) потребує сумісної реєстрації ЕЕГ та ЕМГ чи визначення поведінки експериментальної тварини: активна — пересування, дослідницька поведінка, грумінг, прийняття їжі, пиття води чи пасивна — положення лежачи чи збереження ваертикального положення із закритими або відкритими очима. Досить простим та надійним при реєстрації поведінки є використання інфрачервоного детектора (PIR, Passive Infrared Recorder), що встановлюють поверх клітки для спостереження. У випадку коли досліджувана речовина має седативні чи снотворні властивості, PIR реєструє зменшення рухової активності тварини. У випадку змін показника, доцільно подальше дослідження із застосуванням ЕЕГ та PIR, з метою визначення характеристик сну.

Кількісні характеристики сну можуть бути визначені у вигляді відсотка загального періоду сну, прийнявши за 100 % загальний час спостереження, відсотка парадоксального сну, відсотка повільнохвильового сну, числа та тривалістю періодів неспання, що використовують в якості показників

дослідження ефективності антиабсансних препаратів (ЕТЦ) на сон за умов експерименту [85]. Важливим показником не-парадоксального сну (повільнохвильового сну) є кількісна представленість повільних хвиль. Спектральний аналіз повільнохвильового сну може бути сфокусований на показнику амплітуди дельта активності (у щурів 1-5 Гц). Амплітуда чи потужність може бути представлена у вигляді відсотка від загальної потужності коливань у діапазоні 0,5-100 Гц із метою нормалізації досліджуваного показника. Потужність дельта активності чутлива до впливу бензодіазепінів або інших агоністів бензодіазепінових рецепторів, що зменшують цей показник [14], у той час як протиабсансний препарат — тіагабін навпаки, викликає зростання потужності дельта коливань [34]. Потилічна ЕМГ найбільш часто використовується для візуальної та автоматизованої класифікації періоду неспання у щурів, хоча надійною альтернативою для вирішення подібного завдання є реєстрація PIR. Як вже наводилось вище, амплітуда аналогового PIR сигналу висока під час активного неспання та низькою при пасивній поведінці тварини. Слід підкреслити, що визначення загальної площі під кривою PIR може виступати в якості першого надійного індикатора зміни поведінки тварини, викликаного досліджуваним препаратом.

Чи є всі розряди частотою 8 Гц приналежними до СХР? Важливим питанням, що залишається відкритим, є визначення ритмічних розрядів частотою 8 Гц як таких, що мають відношення до СХР у щурів ліній GAERS та WAG/Rij, а також у генетично похідних змішаних ліній [39, 80, 98]. Подібне питання стає важливим при визначенні природи подібних СХР, що останнім часом зареєстровано у безпородних диких ліній щурів [69, 70].

Відповідь на це питання полягає у результатах співставлення поведінкових порушень із ЕЕГ проявами абсансної епілепсії. Так, одночасна реєстрація відео– та ЕЕГ засвідчила, що на тлі СХР, які реєстрували в корі головного мозку у WAG/Rij щурів спостерігаються характерні посмикування голови та вібрис, прискорене дихання, посмикування повік із закриттям ока, клонуси м'язів морди на тлі завмирання тварини [76]. Аналіз ЕЕГ-картини наведений [70] свідчить, що тільки меншість ілюстрованих автором СХР у диких щурів може бути визнане в якості СХР. Зокрема для визнання приналежності до СХР потрібна одночасна, симетрична та білатеральна їх поява з мінімальною тривалістю комплексів в одну секунду, а також із характерною

морфологією окремих розрядів, до якої відносяться гострий високоамплітудний спайк негативної полярності тривалістю 25-35 мс. Крім того, важлива його виразніша локалізація у фронтальних відділах кори та наявність чіткої негативної за полярністю хвилі тривалістю 40-60 мс, що менш виразна у фронтальній корі та більш виразна — у ділянці вентро-постеро-латерального таламічного ядра з феноменом «раптової» появи на тлі відсутності в ЕЕГ предикторів і з наступною відсутністю періодичної модуляції амплітуди окремих спайків у складі бурсти СХР (відсутність паттерна «waxing – waning»).

Не виключена можливість того, що коливання частотою 8 Гц, що було зареєстровано у нелінійних диких щурів являють собою локальний сенсорномоторний ритм, який часто зустрічається в дослідках на котах (має назву мью — ритма), але також і у деяких ліній гризунів у яких виникає під час зосередження тварини в період неспання. Хоча ми ніколи не реєстрували чіткий сенсомоторний ритм у щурів WAG/Rij, є висока вірогідність його наявності у інших ліній щурів, зокрема у щурів Long Evans. У щурів лінії GAERS частота СХР складає 5-9 Гц [52]. Більше того, WAG/Rij не демонструють СХР при напруженні уваги та при пробудженні [46].

Зареєстровано [23] ритм частотою 8 Гц, що нагадує СХР феномен у щурів WAG/Rij в період засинання та поверхневого повільнохвильового сну, який однак не відповідав повністю сформульованим раніше критеріям СХР, через що він отримав назву спайкі-веномена. Поява подібної активності реєструється в період між веретенами сну та СХР і виявляється у вигляді менш загострених спайків, більш симетричних, ніж СХР, низькоамплітудною повільною хвилею, феноменом періодичного коливання амплітуди розрядів, скороченням тривалості періодів генерування порівняно до бурст СХР, тривалість яких рідко перевищує 2-3 с, що часом нагадувало високоамплітудні веретена, як це було описано [8, 29] під час орієнтовної реакції тварини.

Встановлено, що у щурів WAG/Rij спайкі-феномен виникає після закінчення бурсти СХР і цей факт свідчить щодо певного континууму частоти 8 Гц, який підтримує як бурсту, так і наступну спайкі-активність. Більше того, іноді спостерігається трансформація СХР у спайкі-активність. Цей феномен є мало вивченим і досі невідомо чи є він генералізованим, білатерально симетричним і чи має він кортикальне походження, як і СХР або

супроводжується певною клінічною картиною. Той факт, що піки «спайкі» менш загострені, ніж піки СХР вказує на його можливу непричетність до епілепсії як такої. Гострота піка СХР найбільш чітко визначається в другій та наступних гармоніках домінантного частотного спектру СХР, у той час як під час спайкі-розрядів та при веретенах сна амплітуда та потужність їх є нижчими, ніж при СХР. Дійсно, енергія частотної полоси 30-80 Гц [47] та інкремент фронтальної складової піків СХР (відповідно до програми автоматичної детекції СХР, розробленої P. van den Broek, і використаної в дослідженнях понад 15 років тому Terence O'Brien, Мельбурн) виявилися найбільш чутливими щодо детекції СХР і відокремлення СХР від інших осциляцій частотою 8 Гц, зокрема веретен сну, що реєструвались у період переходу між повільнохвильовою та парадоксальною фазами сну [26].

Безумовно, існують інші методи ідентифікації СХР у гризунів [88]. Зокрема, відрізнити СХР від неепілептичного коливання частотою 8 Гц можливо за наявності незначного за амплітудою другого негативного спайка в складі СХР, що передуює виникненню високоамплітудного негативного спайка — домінантної складової бурсти СХР. Цей спайк виявляється в СХР, що реєструють у потиличній корі та у вентрально-постеро-медіальному ядрі таламусу, а також візуалізується при усередненні записів СХР, що свідчить про його не випадкову природу [61]. Слід зазначити, що подібний спайк є характерним для СХР у 44 % пацієнтів [95]. Нарешті, побудова моделі Morlet дозволяє надійно відрізнити СХР від інших коливань частотою 8 Гц [62], що доводить іншу (специфічну) морфологію самих СХР, які реєструють у корі мозку WAG/Rij щурів. Цей факт є визначальним для досліджень впливу препаратів на суто епілептичні характеристики ЕЕГ за умов досліджень на генетично детермінованих формах абсансної епілепсії у щурів.

Деякі нові підходи до аналізу ЕЕГ. Аналіз даних літератури в базі PubMed щодо значення ЕЕГ реєстрації в експериментальних дослідженнях свідчить, що цей метод застосовується в дослідженнях епілепсії та сну на тлі виразної тенденції до зменшення його використання в нейронауках у цілому як результат більш широкого використання функціональної магніто-резонансної томографії. Проте, в розділі експериментальних досліджень епілепсії, що проводять на гризунах останнім часом визначилась тенденція до зростання робіт

із використанням реєстрації ЕЕГ. Класичним підходом до аналізу ЕЕГ в клінічній епілептологічній практиці являється візуальна оцінка отриманих результатів реєстрації. Наступний крок — детальний опис наявності, топографічних, морфологічних, частотно-амплітудних характеристик електрографічних епілептичних феноменів, включаючи СХР. Застосування комп'ютерних системи перевело в рутинну справу визначення спектрального складу ЕЕГ та особливостей на тлі застосування лікарських засобів. Досягненням подібного аналізу, що виявився останнім часом, стала техніка спектральної декмпозиції, яка дозволяє визначити інформативні показники в окремі моменти часу (вейвлет аналіз) на окремому каналі реєстрації. Подібний аналітичний підхід визначив динамічні зміни протягом розвитку бурсти СХР [6], а також відмінності між преіктальним, іктальним та інтеріктальним періодами ЕЕГ.

При багатоканальній реєстрації ЕЕГ, принаймні два і більше каналів, можливо застосування методів аналізу нейронних мереж. Подібний підхід дозволяє оцінити синхронізацію біоелектричних коливань різних каналів, що важливо при різних функціональних станах мозку та різній топографії розташування активних каналів, неінвазивних дослідженнях ЕЕГ та магнітоенцефалограмим мозку людини. На багатоканальних системах визначають когерентність [3], що є показником непрямих функціональних зв'язків між різними ділянками мозку [72], лінійну та нелінійну кореляційну функцію [37], індекс фазової синхронізації, взаємну інформаційну функцію, перехідну ентропію, а також часткову пряму когерентність, визначення причинності між часовими рядами в тесті Гренджера.

Зазначені піходи дозволяють описати в часі, частотному (спектральному) діапазоні взаємозв'язки між електричною активністю в двох або більшому числі каналів, залежно від застосованого методу визначити функціональні взаємозв'язки в сенсі визначення впливових каналів (на інші канал(и)), а також виразність подібного впливу, його динаміку

при застосуванні динамічного вікна. Успішно було застосовано методи аналізу нейронної мережі з метою визначення взаємозв'язків, що базується на нелінійній регресії, у результаті чого встановлено зону кори головного мозку в WAG/Rij щурів, сформульовано кортикальну фокальну теорію походження абсансної епілепсії [41, 42, 83]

Застосування зазначених нейронних мережових методів аналізу виявились продуктивними при вивченні ролі таламічних ядер у підтримці та припиненні бурст СХР [38, 68]. У той же час, слід зазначити незначну поширеність подібних технологій при вивченні впливу препаратів на епілептичну активність [1], що вказує на перспективність їх застосування саме з метою дослідження препаратів, оскільки генетичні форми абсансної епілепсії, перш за все, нейромережеві порушення функцій мозку [38, 67].

Обмеження, характерні для WAG/Rij моделі епілепсії. Для WAG/Rij моделі абсансної епілепсії, як і для інших генетивно детермінованих форм експериментального абсансного епілептичного синдрому недоліком є відсутність виразної спонтанної регресії захворювання, а також переходу в судомну генералізовану епілепсію, що спостерігається у 40% хворих дітей із абсансною епілепсією [71]. Ще один недолік пов'язаний із тим, що в основі експериментальних моделей лежить однаковий генотип інбредних ліній тварин, у той час як у клінічній практиці йдеться про гетерогенні геномні зміни. Хоча використання інбредних ліній щурів має перевагу по відношенню предиктивності та валідності подібних моделей (WAG/Rij), їх доступності для проведення досліджень (also commercially at Charles River), що дає змогу співставити отримані різними авторами результати. Крім того, такі коморбідні стани, характерні для клінічних випадків як дістимія також добру відтворюються у лінійних щурів WAG/Rij [59]. Нарешті важливо, що як WAG/Rij, так і GAERS щури не мають неврологічних відхилень, що дозволяє проводити дослідження за умов суто епілептичного мозку тварини.

Література.

1. Cortical EEG oscillations and network connectivity as efficacy indices for assessing drugs with cognition enhancing potential / Ahnaou A., Huysmans H., Jacobs T., Drinkenburg W. H. // *Neuropharmacology*. — 2014. — № 86. — P. 362-377.
2. Rodent Scope: A user-configurable digital wireless telemetry system for freely behaving animals / Ball D., Kliese R., Windels F. et al. // *PloS One*. — 2014. — № 9 (2). — e89949.
3. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls / Bastos A. M., Schoffelen J. M. // *Front. Syst. Neurosci.* — 2016. — № 9. — P. 175.
4. Sex bias in neuroscience and biomedical research / Beery A. K., Zucker I. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2011. — № 35. — P. 565-572.
5. Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model / Blumenfeld H., Klein J. P., Schridde U. et al. // *Epilepsia*. — 2008. — № 49. — P. 400-409.
6. Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats / Bosnyakova D., Gabova A., Zharikova A. et al. // *Clin. Neurophysiol.* — 2007. — № 118. — P. 1736-1743.
7. The effects of vigabatrin on spike and wave discharges in WAG/Rij rats / Bouwman B. M., Suffczynski P., Midzyanovskaya I. S. et al. // *Epilepsy Res.* — 2007. — № 76. — P. 34-40.
8. Electric activity in the neocortex of freely moving young and aged rats / Buzsáki G., Bickford R. G., Armstrong D. M. et al. // *Neuroscience*. — 1988. — № 26. — P. 735-744.
9. A universal automated tool for reliable detection of seizures in rodent models of acquired and genetic epilepsy / Casillas-Espinosa P. M., Sargsyan A., Melkonian D., O'Brien T. J. // *Epilepsia*. — 2019. — № 60. — P. 783-791.
10. Targeting metabotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy: rationale and current status / Celli R., Santolini I., van Luijtelaar G. et al. // *Expert Opin. Ther. Targets*. — 2019. — № 23. — P. 341-351.
11. CB1 agonists, locally applied to the cortico-thalamic circuit of rats with genetic absence epilepsy, reduce epileptic manifestations / Citraro R., Russo E., Ngomba R. T. et al. // *Epilepsy Res.* — 2013. — № 106. — P. 74-82.
12. The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: Age and sex factors / Coenen, A. M., van Luijtelaar, G. // *Epilepsy Res.* — 1987. — № 1. — P. 297-301.
13. Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain / Coenen A. M., Drinkenburg W. H., Peeters B. W., Vossen J. M., van Luijtelaar E. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 1991. — № 15. — P. 259-263.
14. Effects of the beta-carboline abecarnil on epileptic activity, EEG, sleep and behavior of rats / Coenen A. M., Stephens D. N., Van Luijtelaar E. L. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1992. — № 42. — P. 401-405.
15. Effects of the GABA-uptake inhibitor tiagabine on electroencephalogram, spike-wave discharges and behaviour of rats / Coenen A. M., Blezer E. H., van Luijtelaar E. L. // *Epilepsy Res.* — 1995. — № 21. — P. 89-94.
16. Recording the EEG in humans and animals, in *Essentials and applications of EEG research in preclinical and clinical pharmacology*. Eds. Drinkenburg W. H. I. M., Ruigt G. S. F., Jobert M. / Coenen A., Smit A., van Lier H., van Oijen G. — Berlin: IPEG 'International Pharmacology-EEG Group, 2004. — P. 25-40.
17. The slow (<1 Hz) rhythm of non REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators / Crunelli, V., Hughes, S. W. // *Nat. Neurosci.* — 2010. — № 13. — P. 9-17.
18. The antiabsence effect of mGlu5 receptor amplification with VU0360172 is maintained in WAG/Rij rats chronically treated with ethosuximide / D'Amore V., Raaymakers R. L., Santolini I. et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2016. — № 146 (147). — P. 50-59.
19. Genetic models of absence epilepsy in the rat, in *Models of Seizures and Epilepsy*. Eds. Pitkänen A., Schwartkroin P. A., Moshé S. L. / Depaulis A., van Luijtelaar G. — Amsterdam: Elsevier, 2006. — P. 233-248.
20. Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy / Deransart C., Hellwig B., Heupel-Reuter M. et al. // *Epilepsia*. — 2003. — № 44. — P. 1513-1520.
21. Cortical activation in generalized seizures / Ding L., Satish S., Zhou C., Gallagher M. J. // *Epilepsia*. — 2019. — № 60. — P. 1932-1941.
22. Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy / Drinkenburg W. H., Coenen A. M., Vossen J. M., van Luijtelaar E. L. // *Epilepsy Res.* — 1991. — № 9. — P. 218-224.
23. Aberrant transients in the EEG of epileptic rats: a spectral analytical approach / Drinkenburg W. H., van Schaijk W. J., van Luijtelaar E. L., Coenen A. M. // *Physiol. Behav.* — 1993. — № 54. — P. 779-783.
24. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy / Glauser T. A., Cnaan A., Shinnar S. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — № 362. — P. 790-799.
25. Influence of transcranial magnetic stimulation on spike-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy / Godlevsky L. S., Kobolev E. V., van Luijtelaar E. L. et al. // *Indian J. Exp. Biol.* — 2006. — № 44. — P. 949-954.
26. A massive but short lasting forebrain deafferentation during sleep in the rat and cat / Gottesmann C., Gandolfo G. // *Arch. Ital. Biol.* — 1986. — № 124. — P. 257-269.
27. Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy / Gower A. J., Hirsch E., Boehler A., Noyer

- M., Marescaux C. // *Epilepsy Res.* — 1995. — № 22. — P. 207-213.
28. Effects of the neuroleptanalgesic fentanyl-fluanisone (Hypnorm) on spike-wave discharges in epileptic rats / Inoue M., Ates N., Vossen J. M., Coenen A. M. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1994. — № 48. — P. 547-551.
29. Spike-and-wave epilepsy in rats: sex differences and inheritance of physiological traits / Jandó G., Carpi D., Kandel A. et al. // *Neuroscience.* — 1995. — № 64. — P. 301-317.
30. Building Up Absence Seizures in the Somatosensory Cortex: From Network to Cellular Epileptogenic Processes / Jarre G., Altwegg-Boussac T., Williams M. S. et al. // *Cereb. Cortex.* — 2017. — № 27. — P. 4607-4623.
31. Reusable Multielectrode Array Technique for Electroencephalography in Awake Freely Moving Mice / Jonak C. R., Lovelace J. W., Ethell I. M. et al. // *Front. Integr. Neurosci.* — 2018. — № 12. — P. 53.
32. Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats / Kovács Z., Dobolyi A., Juhász G., Kékesi K. A. // *Brain Res. Bull.* — 2014. — № 104. — P. 7-18.
33. Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats / Kovács Z., Kékesi K. A., Dobolyi Á., Lakatos R., Juhász G. // *Neuroscience.* — 2015. — № 300. — P. 593-608.
34. Effect of the GABA uptake inhibitor tiagabine on sleep and EEG power spectra in the rat / Lancel M., Faulhaber J., Deisz R. A. // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — № 123. — P. 1471-1477.
35. Relationship between spike-wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit mal-like epilepsy / Lannes B., Micheletti G., Vergnes M. et al. // *Neurosci. Lett.* — 1988. — № 94. — P. 187-191.
36. Antiepileptogenic effects of Ethosuximide and Levetiracetam in WAG/Rij rats are only temporary / Leo A., Caro C., Nesci V. et al. // *Pharmacol. Rep.* — 2019. — № 71. — P. 833-838.
37. Interdependence of EEG signals: linear vs. nonlinear associations and the significance of time delays and phase shifts / Lopes da Silva F., Pijn J. P., Boeijinga P. // *Brain Topogr.* — 1989. — № 2. — P. 9-18.
38. Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man / Lüttjohann A., van Luijtelaar G. // *Front. Physiol.* — 2015. — № 5 (6). — P. 16.
39. A genetic form of petit mal absence in Wistar rats / Marescaux C., Vergnes M., Micheletti G. et al. // *Rev. Neurol. (Paris).* — 1984. — № 140. — P. 63-66.
40. Starting and stopping mechanisms of absence epileptic seizures are revealed by hazard functions / Maris E., Bouwman B. M., Suffczynski P., Van Rijn C. M. // *J. Neurosci. Meth.* — 2006. — № 152. — P. 107-115.
41. Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats / Meeren H. K., Pijn J. P., Van Luijtelaar E. L. et al. // *J. Neurosci.* — 2002. — № 22. — P. 1480-1495.
42. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory / Meeren H., van Luijtelaar G., Lopes da Silva F., Coenen A. // *Arch. Neurol.* — 2005. — № 62. — P. 371-376.
43. Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats / Midzianovskaia I. S., Kuznetsova G. D., Coenen A. M., Spiridonov A. M., van Luijtelaar E. L. // *Brain Res.* — 2001. — № 911. — P. 62-70.
44. Metabotropic glutamate receptors as drug targets for the treatment of absence epilepsy / Ngomba R. T., van Luijtelaar G. // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2018. — № 38. — P. 43-50.
45. Protective role for type-1 metabotropic glutamate receptors against spike and wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy / Ngomba R. T., Santolini I., Biagioni F. et al. // *Neuropharmacology.* — 2011. — № 60 (7-8). — P. 1281-1291.
46. Does arousal interfere with operant conditioning of spike-wave discharges in genetic epileptic rats? / Osterhagen L., Breteler M., van Luijtelaar G. // *Epilepsy Res.* — 2010. — № 90. — P. 75-82.
47. An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents / Ovchinnikov A., Lüttjohann A., Hramov A., van Luijtelaar G. // *J. Neurosci. Methods.* — 2010. — № 194. — P. 172-178.
48. Some solvents for antiepileptics have proepileptic potencies in the WAG/Rij rat model for absence epilepsy / Peeters B. W., Cheung K. S., Vossen J. M., Coenen A. M. // *Brain Res. Bull.* — 1992. — № 29. — P. 515-517.
49. Genetics of spike-wave discharges in the electroencephalogram (EEG) of the WAG/Rij inbred rat strain: a classical Mendelian crossbreeding study / Peeters B. W., Kerbusch J. M., Coenen A. M., Vossen J. M., van Luijtelaar E. L. // *Behav. Genet.* — 1992. — № 22. — P. 361-368.
50. Intracellular recordings in thalamic neurones during spontaneous spike and wave discharges in rats with absence epilepsy / Pinault D., Leresche N., Charpier S. et al. // *J. Physiol.* — 1998. — № 509. — P. 449-456.
51. Medium-voltage 5-9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons / Pinault D., Vergnes M., Marescaux C. // *Neuroscience.* — 2001. — № 105. — P. 181-201.
52. Cellular interactions in the rat somatosensory thalamocortical system during normal and epileptic 5-9 Hz oscillations / Pinault D. // *J. Physiol.* — 2003. — № 552 (Pt 3). — P. 881-905.
53. Seizure expression, behavior, and brain morphology differences in colonies of Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg / Powell K. L., Tang H., Ng C. et al. // *Epilepsia.* — 2014. — № 55. — P. 1959-1968.

54. The role of nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats / Przewlocka B., Lason W., van Luijtelaar G., Coenen A., Przewlocki R. // *Neurosci. Res. Commun.* — 1996. — № 18. — P. 125-131.
55. Preparation, Antiepileptic Activity, and Cardiovascular Safety of Dihydropyrazoles as Brain-Penetrant T-Type Calcium Channel Blockers / Remen L., Bezençon O., Simons L. et al. // *J. Med. Chem.* — 2016. — № 59. — P. 8398-8411.
56. Early molecular and behavioral response to lipopolysaccharide in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy and depressive-like behavior, involves interplay between AMPK, AKT/mTOR pathways and neuroinflammatory cytokine release / Russo E., Andreozzi F., Iuliano R. et al. // *Brain Behav. Immun.* — 2014. — № 42. — P. 157-168.
57. Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development / Russo E., Citraro R., Constanti A. et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2016. — № 71. — P. 388-408.
58. Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression / Sarkisova K. Y., Gabova A. V. // *Genes Brain Behav.* — 2018. — № 17 (7). — e12477.
59. Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms / Sarkisova K. Y., Kuznetsova G. D., Kulikov M. A., van Luijtelaar G. // *Epilepsia.* — 2010. — № 51. — P. 146-160.
60. The influence of strain and housing on two types of spike-wave discharges in rats / Schridde U., van Luijtelaar G. // *Genes Brain Behav.* — 2004. — № 3. — P. 1-7.
61. Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats / Sitnikova E., van Luijtelaar G. // *Epilepsia.* — 2007. — № 48. — P. 2296-2311.
62. Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: Their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis / Sitnikova E., Hramov A. E., Koronovsky A. A., van Luijtelaar G. // *J. Neurosci. Methods.* — 2009. — № 180. — P. 304-316.
63. Maternal care affects EEG properties of spike-wave seizures (including pre- and post ictal periods) in adult WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy / Sitnikova E., Rutsikova E. M., Raevsky V. V. // *Brain Res. Bull.* — 2016. — № 127. — P. 84-91.
64. Endogenous rhythm of absence epilepsy: relationship with general motor activity and sleep-wake states / Smyk M. K., Coenen A. M., Lewandowski M. H., van Luijtelaar G. // *Epilepsy Res.* — 2011. — № 93. — P. 120-127.
65. Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep-wake states and spike-wave discharges' occurrence in rats / Smyk M. K., Sysoev I. V., Sysoeva M. V., van Luijtelaar G., Drinkenburg W. H. // *Epilepsy Behav.* — 2019. — № 96. — P. 200-209.
66. Spike-Wave Discharges and Sleep-Wake States during Circadian Desynchronization: No Effects of Agomelatine upon Re-Entrainment / Smyk M. K., van Luijtelaar G., Huysmans H., Drinkenburg W. H. // *Neuroscience.* — 2019. — № 408. — P. 327-338.
67. Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance / Stefan H., Lopes da Silva F. H. // *Front. Neurol.* — 2013. — 14. — P. 8.
68. Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges / Sysoeva, M. V., Lüttjohann, A., van Luijtelaar, G., Sysoev, I. V. // *Neuroscience.* — 2016. — № 314. — P. 75-89.
69. Voluntary Control of Epileptiform Spike-Wave Discharges in Awake Rats / Taylor J. A., Rodgers K. M., Bercum F. M. et al. // *J. Neurosci.* — 2017. — № 37. — P. 5861-5869.
70. Spontaneous Recurrent Absence Seizure-like Events in Wild-Caught Rats / Taylo, J. A., Reuter J. D., Kubiak R. A. et al. // *J. Neurosci.* — 2019. — № 39. — P. 4829-4841.
71. The current state of absence epilepsy: can we have your attention? / Tenney J. R., Glauser T. A. // *Epilepsy Curr.* — 2013. — № 13. — P. 135-140.
72. Coherence, Phase Differences, Phase Shift, and Phase Lock in EEG/ERP Analyses. Dev. / Thatcher R. W. // *Neuropsychol.* — 2012. — № 37 (6). — P. 476-496.
73. Absence seizures are reduced by the enhancement of GABA-ergic inhibition in the hippocampus in WAG/Rij rats / Tolmacheva, E. A., van Luijtelaar, G. // *Neurosci. Lett.* — 2007. — № 416. — P. 17-21.
74. Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model / Tolmacheva E. A., Oitzl M. S., van Luijtelaar G. // *Horm. Behav.* — 2012. — № 61. — P. 706-710.
75. T-Type Calcium channel blockers that attenuate thalamic burst firing and suppress absence seizures / Tringham E., Powell Kl., Cain S. M. et al. // *Sci. Trans. Med.* — 2012. — № 4. — P. 121ra19.
76. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats / van Luijtelaar E. L., Coenen A. M. // *Neurosci. Lett.* — 1986. — № 70. — P. 393-397.
77. Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats / van Luijtelaar E. L., Coenen A. M. // *Epilepsy Res.* — 1988. — № 2. — P. 331-336.
78. Progress and outlooks in a genetic absence epilepsy model (WAG/Rij) / van Luijtelaar G., Zobeiri M. // *Curr. Med. Chem.* — 2014. — № 21. — P. 704-721.
79. Arousal, performance and absence seizures in rats. Electroencephalogr / van Luijtelaar E. L., Van der Werf S. J., Vossen J. M., Coenen A. M. // *Clin. Neurophysiol.* — 1991. — № 79. — P. 430-434.
80. The effects of chronic treatment with a calcium channel antagonist on two types of generalized epilepsies in rats / van Luijtelaar E. L., Ates N., van der Staay F. J.

- // *Pharmacol Biochem Behav.* — 1994. — № 48. — P. 575-579.
81. Effects of acute and chronic cocaine administration on EEG and behaviour in intact and castrated male and intact and ovariectomized female rats / van Luijtelaar E. L., Dirksen R., Vree T., van Haaren F. // *Brain Res. Bull.* — 1996. — № 40. — P. 43-50.
82. The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model / van Luijtelaar G., Budziszewska B., Jaworska-Feil L., Ellis J., Coenen A., Lason W. // *Epilepsy Res.* — 2001. — № 6. — P. 225-239.
83. On the origin and suddenness of absences in genetic absence models / van Luijtelaar G., Sitnikova E., Lüttjohann A. // *Clin. EEG Neurosci.* — 2011. — № 42. — P. 83-97.
84. Cytokines and absence seizures in a genetic rat model / van Luijtelaar G., Lyashenko S., Vastyanov R. et al. // *Neurophysiology.* — 2012. — № 43. — P. 478-486.
85. Does antiepileptogenesis affect sleep in genetic epileptic rats? / van Luijtelaar G., Wilde M., Citraro R., Scicchitano F., van Rijn C. // *Int. J. Psychophysiol.* — 2012. — № 85. — P. 49-54.
86. Anti-epileptogenesis: Electrophysiology, diffusion tensor imaging and behavior in a genetic absence model / van Luijtelaar G., Mishra A. M., Edelbroek P. et al. // *Neurobiol. Dis.* — 2013. — № 60. — P. 126-138.
87. Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter? / van Luijtelaar G., Onat F. Y., Gallagher M. J. // *Neurobiol. Dis.* — 2014. — № 72 (Pt B). — P. 167-179.
88. Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models / van Luijtelaar G., Lüttjohann A., Makarov V. V. et al. // *J. Neurosci. Methods.* — 2016. — № 260. — P. 144-158.
89. Experimental treatment options in absence epilepsy, in *Current Pharmaceutical design* / van Luijtelaar G., Zobeiri M., Luttjohann A., Depaulis A. — vol. 23. Eds. Aguglia U., Beghi E. — Liverpool: Bentham Science Publishers, 2017. — P. 5577-5592.
90. Effects of lamotrigine on absence seizures in rats / van Rijn C. M., Weyn Banningh E. W., Coenen A. M. // *Pol. J. Pharmacol.* — 1994. — № 46. — P. 467-470.
91. WAG/Rij rats show a reduced expression of CB1 receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R(+)WIN55,212-2, with a reduced incidence of spike-wave discharges / van Rijn C. M., Gaetani S., Santolini I. et al. // *Epilepsia.* — 2010. — № 51. — P. 1511-1521.
92. Miniature neurologgers for flying pigeons: multichannel EEG and action and field potentials in combination with GPS recording / Vyssotski A. L., Serkov A. N., Itskov P. M. et al. // *J. Neurophysiol.* — 2006. — № 95. — P. 1263-1273.
93. A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome / Wang J., Ethridge L. E., Mosconi M. W. et al. // *J. Neurodevelop Disord.* — 2017. — № 9. — P. 11.
94. High-density electroencephalographic acquisition in a rodent model using low-cost and open-source resources / Wasilczuk A. Z., Proek A., Max B., Kelz M. B., McKinstry-Wu A. R. // *J. Vis. Exp.* — 2016. — № 117. — e54908.
95. The morphology of the spike-wave complex. *Electroencephalogr. / Weir B.* // *Clin. Neurophysiol.* — 1965. — № 19. — P. 284-290.
96. Automatic detection of spike-wave discharges in the cortical EEG of rats, in *Measuring Behaviour 96* / Westerhuis F., van Schaijk W., van Luijtelaar G. / Ed. Beaujean. — Noldus Information Technology, 1996. — P. 109-110.
97. Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study / Westmijse I., Ossenblok P., Gunning B., van Luijtelaar G. // *Epilepsia.* — 2009. — № 50. — P. 2538-2548.
98. Nonconvulsive electrocorticographic paroxysms (absence epilepsy) in rat strains / Willoughby J. O., Mackenzie L. // *Lab. Anim. Sci.* — 1992. — № 42. — P. 551-554.

References.

1. Ahnaou A., Huysmans, H., Jacobs, T., Drinkenburg, W. H. (2014). Cortical EEG oscillations and network connectivity as efficacy indices for assessing drugs with cognition enhancing potential. *Neuropharmacology* 86, 362-377. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.08.015.
2. Ball, D., Kliese, R., Windels, F., Nolan, C., Stratton, P., Sah, P., et al. (2014). Rodent Scope: A user-configurable digital wireless telemetry system for freely behaving animals. *PLoS One* 9 (2), e89949. doi: 10.1371/journal.pone.0089949.
3. Bastos, A. M., Schoffelen, J. M. (2016). A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 175. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.002
4. Beery, A. K., Zucker, I. (2011). Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 565-572. doi: 10.3389/fnsys.2015.00175.
5. Blumenfeld, H., Klein, J. P., Schridde, U., Vestal, M., Rice, T., Khera, D. S., et al. (2008). *Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. Epilepsia* 49, 400-409. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01458.x.
6. Bosnyakova, D., Gabova, A., Zharikova, A., Gnezditski, V., Kuznetsova, G., van Luijtelaar, G. (2007). Some peculiarities of time-frequency dynamics of spike-wave discharges in humans and rats. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1736-1743. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.013.
7. Bouwman, B. M., Suffczynski, P., Midzyanovskaya, I. S., Maris, E., van den Broek, P. L., van Rijn, C. M.

- (2007). The effects of vigabatrin on spike and wave discharges in WAG/Rij rats. *Epilepsy Res.* 76, 34-40. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.06.006.
8. Buzsáki, G., Bickford, R. G., Armstrong, D. M., Ponomareff, G., Chen, K. S., Ruiz, R., et al. (1988). Electric activity in the neocortex of freely moving young and aged rats. *Neuroscience* 26, 735-744. doi: 10.1016/0306-4522(88)90095-4.
 9. Casillas-Espinosa, P. M., Sargsyan, A., Melkonian, D., O'Brien, T. J. (2019). A universal automated tool for reliable detection of seizures in rodent models of acquired and genetic epilepsy. *Epilepsia* 60, 783-791. doi: 10.1111/epi.14691.
 10. Celli, R., Santolini, I., van Luijtelaa, G., Ngomba, R. T., Bruno, V., Nicoletti, F. (2019). Targeting metabotropic glutamate receptors in the treatment of epilepsy: rationale and current status. *Expert Opin. Ther. Targets* 23, 341-351. doi: 10.1080/14728222.2019.1586885.
 11. Citraro, R., Russo, E., Ngomba, R. T., Nicoletti, F., Scicchitano, F., Whalley, B. J., et al. (2013). CB1 agonists, locally applied to the cortico-thalamic circuit of rats with genetic absence epilepsy, reduce epileptic manifestations. *Epilepsy Res.* 106, 74-82. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.06.004.
 12. Coenen, A. M., van Luijtelaa, G. (1987). The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: Age and sex factors. *Epilepsy Res.* 1, 297-301. doi: 10.1016/0920-1211(87)90005-2.
 13. Coenen, A. M., Drinkenburg, W. H., Peeters, B. W., Vossen, J. M., van Luijtelaa, E. (1991). Absence epilepsy and the level of vigilance in rats of the WAG/Rij strain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 15, 259-263. doi: 10.1016/S0149-7634(05)80005-3.
 14. Coenen, A. M., Stephens, D. N., Van Luijtelaa, E. L. (1992). Effects of the beta-carboline abecarnil on epileptic activity, EEG, sleep and behavior of rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42, 401-405. doi: 10.1016/0091-3057(92)90132-Y.
 15. Coenen, A. M., Blezer, E. H., van Luijtelaa, E. L. (1995). Effects of the GABA-uptake inhibitor tiagabine on electroencephalogram, spike-wave discharges and behaviour of rats. *Epilepsy Res.* 21, 89-94. doi: 10.1016/0920-1211(95)00015-3.
 16. Coenen, A., Smit, A., van Lier, H., van Oijen, G. (2004). "Recording the EEG in humans and animals," in Essentials and applications of EEG research in preclinical and clinical pharmacology. Eds. Drinkenburg, W. H. I. M., Ruijt, G. S. F., Jobert, M. (Berlin: IPEG 'International Pharmacology-EEG Group), 25-40.
 17. Crunelli, V., Hughes, S. W. (2010). The slow (<1 Hz) rhythm of non REM sleep: a dialogue between three cardinal oscillators. *Nat. Neurosci.* 13, 9-17. doi: 10.1038/nn.2445.
 18. D'Amore, V., Raaymakers, R. L., Santolini, I., van Rijn, C. M., Ngomba, R., Nicoletti, F., et al. (2016). The antiabsence effect of mGlu5 receptor amplification with VU0360172 is maintained in WAG/Rij rats chronically treated with ethosuximide. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 146 (147), 50-59. doi: 10.1016/j.pbb.2016.05.004.
 19. Depaulis, A., van Luijtelaa, G. (2006). "Genetic models of absence epilepsy in the rat," in Models of Seizures and Epilepsy. Eds. Pitkänen, A., Schwartkroin, P. A., Moshé, S. L. (Amsterdam: Elsevier), 233-248.
 20. Deransart, C., Hellwig, B., Heupel-Reuter, M., Léger, J. F., Heck, D., Lücking, C. H. (2003). Single-unit analysis of substantia nigra pars reticulata neurons in freely behaving rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 44, 1513-1520. doi: 10.1111/j.0013-9580.2003.26603.x
 21. Ding, L., Satish, S., Zhou, C., Gallagher, M. J. (2019). Cortical activation in generalized seizures. *Epilepsia* 60, 1932-1941. doi: 10.1111/epi.16306.
 22. Drinkenburg, W. H., Coenen, A. M., Vossen, J. M., van Luijtelaa, E. L. (1991). Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 9, 218-224. doi: 10.1016/0920-1211(91)90055-K.
 23. Drinkenburg, W. H., van Schaijk, W. J., van Luijtelaa, E. L., Coenen, A. M. (1993). Aberrant transients in the EEG of epileptic rats: a spectral analytical approach. *Physiol. Behav.* 54, 779-783. doi: 10.1016/0031-9384(93)90092-T.
 24. Glauser, T. A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D. G., Dlugos, D., Masur, D., et al. (2010). Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 362, 790-799. doi: 10.1056/NEJMoa0902014.
 25. Godlevsky, L. S., Kobolev, E. V., van Luijtelaa, E. L., Coenen, A. M., Stepanenko, K. I., Smirnov, I. V. (2006). Influence of transcranial magnetic stimulation on spike-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy. *Indian J. Exp. Biol.* 44, 949-954.
 26. Gottesmann, C., Gandolfo, G. (1986). A massive but short lasting forebrain deafferentation during sleep in the rat and cat. *Arch. Ital. Biol.* 124, 257-269.
 27. Gower, A. J., Hirsch, E., Boehler, A., Noyer, M., Marescaux, C. (1995). Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res.* 22, 207- 213. doi: 10.1016/0920-1211(95)00077-1.
 28. Inoue, M., Ates, N., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1994). Effects of the neuroleptanalgesic fentanyl-fluanisone (Hypnorm) on spike-wave discharges in epileptic rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 48, 547-551. doi: 10.1016/0091-3057(94)90569-X.
 29. Jandó, G., Carpi, D., Kandel, A., Urioste, R., Horvath, Z., Pierre, E., et al. (1995). Spike-and-wave epilepsy in rats: sex differences and inheritance of physiological traits. *Neuroscience* 64, 301-317. doi: 10.1016/0306-4522(94)00329-4.
 30. Jarre, G., Altwegg-Boussac, T., Williams, M. S., Studer, F., Chipaux, M., David, O., et al. (2017). Building Up Absence Seizures in the Somatosensory Cortex: From Network to Cellular Epileptogenic Processes. *Cereb. Cortex* 27, 4607-4623. doi: 10.1093/cercor/bhx174.

31. Jonak, C. R., Lovelace, J. W., Ethell, I. M., Razak, K. A., Binder, D. K. (2018). Reusable Multielectrode Array Technique for Electroencephalography in Awake Freely Moving Mice. *Front. Integr. Neurosci.* 12, 53. doi: 10.3389/fnint.2018.00053.
32. Kovács, Z., Dobolyi, A., Juhász, G., Kékesi, K. A. (2014). Lipopolysaccharide induced increase in seizure activity in two animal models of absence epilepsy WAG/Rij and GAERS rats and Long Evans rats. *Brain Res. Bull.* 104, 7-18. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.03.003.
33. Kovács, Z., Kékesi, K. A., Dobolyi, Á., Lakatos, R., Juhász, G. (2015). Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. *Neuroscience* 300, 593-608. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.054.
34. Lancel, M., Faulhaber, J., Deisz, R. A. (1998). Effect of the GABA uptake inhibitor tiagabine on sleep and EEG power spectra in the rat. *Br. J. Pharmacol.* 123, 1471-1477. doi: 10.1038/sj.bjp.0701769.
35. Lannes, B., Micheletti, G., Vergnes, M., Marescaux, C., Depaulis, A., Warter, J. M. (1988). Relationship between spike-wave discharges and vigilance levels in rats with spontaneous petit mal-like epilepsy. *Neurosci. Lett.* 94, 187-191. doi: 10.1016/0304-3940(88)90293-5.
36. Leo, A., Caro, C., Nesci, V., Palma, E., Tallarico, M., Iannone, M., et al. (2019). Antiepileptogenic effects of Ethosuximide and Levetiracetam in WAG/Rij rats are only temporary. *Pharmacol. Rep.* 71, 833-838. doi: 10.1016/j.pharep.2019.04.017.
37. Lopes da Silva, F., Pijn, J. P., Boeijinga, P. (1989). Interdependence of EEG signals: linear vs. nonlinear associations and the significance of time delays and phase shifts. *Brain Topogr.* 2, 9-18. doi: 10.1007/BF01128839.
38. Lüttjohann, A., van Luijtelaar, G. (2015). Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Front. Physiol.* 5;6, 16. doi: 10.3389/fphys.2015.00016.
39. Marescaux, C., Vergnes, M., Micheletti, G., Depaulis, A., Reis, J., Rumbach, L., et al. (1984). A genetic form of petit mal absence in Wistar rats. *Rev. Neurol. (Paris)*. 140, 63-66.
40. Maris, E., Bouwman, B. M., Suffczynski, P., Van Rijn, C. M. (2006). Starting and stopping mechanisms of absence epileptic seizures are revealed by hazard functions. *J. Neurosci. Meth.* 152, 107-115. doi: 10.1016/j.jneumeth.2005.08.016.
41. Meeren, H. K., Pijn, J. P., Van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M., Lopes da Silva, F. H. (2002). Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J. Neurosci.* 22, 1480-1495. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002.
42. Meeren, H., van Luijtelaar, G., Lopes da Silva, F., Coenen, A. (2005). Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch. Neurol.* 62, 371-376. doi: 10.1001/archneur.62.3.371.
43. Midzianovskaia, I. S., Kuznetsova, G. D., Coenen, A. M., Spiridonov, A. M., van Luijtelaar, E. L. (2001). Electrophysiological and pharmacological characteristics of two types of spike-wave discharges in WAG/Rij rats. *Brain Res.* 911, 62-70. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02705-6.
44. Ngomba, R. T., van Luijtelaar, G. (2018). Metabotropic glutamate receptors as drug targets for the treatment of absence epilepsy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 38, 43-50. doi: 10.1016/j.coph.2018.01.012.
45. Ngomba, R. T., Santolini, I., Biagioni, F., Molinaro, G., Simonyi, A., van Rijn, C. M., et al. (2011). Protective role for type-1 metabotropic glutamate receptors against spike and wave discharges in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology* 60 (7-8), 1281-1291. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.007.
46. Osterhagen, L., Breteler, M., van Luijtelaar, G. (2010). Does arousal interfere with operant conditioning of spike-wave discharges in genetic epileptic rats? *Epilepsy Res.* 90, 75-82. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.03.010.
47. Ovchinnikov, A., Lüttjohann, A., Hramov, A., van Luijtelaar, G. (2010). An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents. *J. Neurosci. Methods* 194, 172-178. doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.09.017.
48. Peeters, B. W., Cheung, K. S., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1992a). Some solvents for antiepileptics have proepileptic potencies in the WAG/Rij rat model for absence epilepsy. *Brain Res. Bull.* 29, 515-517. doi: 10.1016/0361-9230(92)90092-C.
49. Peeters, B. W., Kerbusch, J. M., Coenen, A. M., Vossen, J. M., van Luijtelaar, E. L. (1992b). Genetics of spike-wave discharges in the electroencephalogram (EEG) of the WAG/Rij inbred rat strain: a classical Mendelian crossbreeding study. *Behav. Genet.* 22, 361-368. doi: 10.1007/BF01066667.
50. Pinault, D., Leresche, N., Charpier, S., Deniau, J. M., Marescaux, C., Vergnes, M., et al. (1998). Intracellular recordings in thalamic neurones during spontaneous spike and wave discharges in rats with absence epilepsy. *J. Physiol.* 509, 449-456. doi: 10.1111/j.1469-7793.1998.449bn.x.
51. Pinault, D., Vergnes, M., Marescaux, C. (2001). Medium-voltage 5-9-Hz oscillations give rise to spike-and-wave discharges in a genetic model of absence epilepsy: in vivo dual extracellular recording of thalamic relay and reticular neurons. *Neuroscience* 105, 181-201. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00182-8.
52. Pinault, D. (2003). Cellular interactions in the rat somatosensory thalamocortical system during normal and epileptic 5-9 Hz oscillations. *J. Physiol.* 552 (Pt 3), 881-905. doi: 10.1113/jphysiol.2003.046573.
53. Powell, K. L., Tang, H., Ng, C., Guillemain, I., Dieuset, G., Dezsai, G., et al. (2014). Seizure expression, behavior,

- and brain morphology differences in colonies of Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg. *Epilepsia* 55, 1959-1968. doi: 10.1111/epi.12840.
54. Przewlocka, B., Lason, W., van Luijtelaar, G., Coenen, A., Przewlocki, R. (1996). The role of nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats. *Neurosci. Res. Commun.* 18, 125-131. doi: 10.1002/(SICI)1520-6769(199603)18:2<125::AID-NRC148>3.0.CO;2-1.
 55. Remen, L., Bezençon, O., Simons, L., Gaston, R., Downing, D., Gatfield, J., et al. (2016). Preparation, Antiepileptic Activity, and Cardiovascular Safety of Dihydropyrazoles as Brain-Penetrant T-Type Calcium Channel Blockers. *J. Med. Chem.* 59, 8398-8411. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00756.
 56. Russo, E., Andreozzi, F., Iuliano, R., Dattilo, V., Tb, P., Fiume, G., et al. (2014). Early molecular and behavioral response to lipopolysaccharide in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy and depressive-like behavior, involves interplay between AMPK, AKT/mTOR pathways and neuroinflammatory cytokine release. *Brain Behav. Immun.* 42, 157-168. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.016.
 57. Russo, E., Citraro, R., Constanti, A., Leo, A., Lüttjohann, A., van Luijtelaar, G., et al. (2016). Upholding WAG/Rij rats as a model of absence epileptogenesis: Hidden mechanisms and a new theory on seizure development. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 71, 388-408. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.017.
 58. Sarkisova, K. Y., Gabova, A. V. (2018). Maternal care exerts disease-modifying effects on genetic absence epilepsy and comorbid depression. *Genes Brain Behav.* 17 (7), e12477. doi: 10.1111/gbb.12477.
 59. Sarkisova, K. Y., Kuznetsova, G. D., Kulikov, M. A., van Luijtelaar, G. (2010). Spike-wave discharges are necessary for the expression of behavioral depression-like symptoms. *Epilepsia* 51, 146-160. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02260.x.
 60. Schridde, U., van Luijtelaar, G. (2004). The influence of strain and housing on two types of spike-wave discharges in rats. *Genes Brain Behav.* 3, 1-7. doi: 10.1111/j.1601-1848.2004.00034.x.
 61. Sitnikova, E., van Luijtelaar, G. (2007). Electroencephalographic characterization of spike-wave discharges in cortex and thalamus in WAG/Rij rats. *Epilepsia* 48, 2296-2311. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01250.x.
 62. Sitnikova, E., Hramov, A. E., Koronovsky, A. A., van Luijtelaar, G. (2009). Sleep spindles and spike-wave discharges in EEG: Their generic features, similarities and distinctions disclosed with Fourier transform and continuous wavelet analysis. *J. Neurosci. Methods* 180, 304-316. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.04.006.
 63. Sitnikova, E., Rutsikova, E. M., Raevsky, V. V. (2016). Maternal care affects EEG properties of spike-wave seizures (including pre- and post ictal periods) in adult WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res. Bull.* 127, 84-91. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.08.019
 64. Smyk, M. K., Coenen, A. M., Lewandowski, M. H., van Luijtelaar, G. (2011). Endogenous rhythm of absence epilepsy: relationship with general motor activity and sleep-wake states. *Epilepsy Res.* 93, 120-127. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.11.003.
 65. Smyk, M. K., Sysoev, I. V., Sysoeva, M. V., van Luijtelaar, G., Drinkenburg, W. H. (2019a). Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep-wake states and spike-wave discharges' occurrence in rats. *Epilepsy Behav.* 96, 200-209. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.012.
 66. Smyk, M. K., van Luijtelaar, G., Huysmans, H., Drinkenburg, W. H. (2019b). Spike-Wave Discharges and Sleep-Wake States during Circadian Desynchronization: No Effects of Agomelatine upon Re-Entrainment. *Neuroscience* 408, 327-338. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.062.
 67. Stefan, H., Lopes da Silva, F. H. (2013). Epileptic neuronal networks: methods of identification and clinical relevance. *Front. Neurol.* Mar 14, 8. doi: 10.3389/fneur.2013.00008.
 68. Sysoeva, M. V., Lüttjohann, A., van Luijtelaar, G., Sysoev, I. V. (2016). Dynamics of directional coupling underlying spike-wave discharges. *Neuroscience* 314, 75-89. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.11.044.
 69. Taylor, J. A., Rodgers, K. M., Bercum, F. M., Booth, C. J., Dudek, F. E., Barth, D. S. (2017). Voluntary Control of Epileptiform Spike-Wave Discharges in Awake Rats. *J. Neurosci.* 37, 5861-5869. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3235-16.2017.
 70. Taylor, J. A., Reuter, J. D., Kubiak, R. A., Mufford, T. T., Booth, C. J., Dudek, F. E., et al. (2019). Spontaneous Recurrent Absence Seizure-like Events in Wild-Caught Rats. *J. Neurosci.* 39, 4829-4841. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1167-18.2019.
 71. Tenney, J. R., Glauser, T. A. (2013). The current state of absence epilepsy: can we have your attention? *Epilepsy Curr.* 13, 135-140. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.05.006.
 72. Thatcher, R. W. (2012). Coherence, Phase Differences, Phase Shift, and Phase Lock in EEG/ERP Analyses. *Dev. Neuropsychol.* 37:6, 476-496. doi: 10.1080/87565641.2011.619241.
 73. Tolmacheva, E. A., van Luijtelaar, G. (2007). Absence seizures are reduced by the enhancement of GABA-ergic inhibition in the hippocampus in WAG/Rij rats. *Neurosci. Lett.* 416, 17-21. doi: 10.1016/j.neulet.2007.01.038.
 74. Tolmacheva, E. A., Oitzl, M. S., van Luijtelaar, G. (2012). Stress, glucocorticoids and absences in a genetic epilepsy model. *Horm. Behav.* 61, 706-710. doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.03.004.
 75. Tringham, E., Powell, K. I., Cain, S. M., Kuplast, K., Mezeyova, J., Weerapura, M., et al. (2012). T-Type Calcium channel blockers that attenuate thalamic burst firing and suppress absence seizures. *Sci. Trans. Med.* 4, 121ra19. doi: 10.1126/scitranslmed.3003120.

76. van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M. (1986). Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci. Lett.* 70, 393-397. doi: 10.1016/0304-3940(86)90586-0.
77. van Luijtelaar, E. L., Coenen, A. M. (1988). Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res.* 2, 331-336. doi: 10.1016/0920-1211(88)90042-3.
78. van Luijtelaar, G., Zobeiri, M. (2014). Progress and outlooks in a genetic absence epilepsy model (WAG/Rij). *Curr. Med. Chem.* 21, 704-721. doi: 10.2174/0929867320666131119152913.
79. van Luijtelaar, E. L., Van der Werf, S. J., Vossen, J. M., Coenen, A. M. (1991). Arousal, performance and absence seizures in rats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 79, 430-434. doi: 10.1016/0013-4694(91)90208-L.
80. van Luijtelaar, E. L., Ates, N., van der Staay, F. J. (1994). The effects of chronic treatment with a calcium channel antagonist on two types of generalized epilepsies in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 48, 575-579.
81. van Luijtelaar, E. L., Dirksen, R., Vree, T., van Haaren, F. (1996). Effects of acute and chronic cocaine administration on EEG and behaviour in intact and castrated male and intact and ovariectomized female rats. *Brain Res. Bull.* 40, 43-50. doi: 10.1016/0361-9230(96)00005-6.
82. van Luijtelaar, G., Budziszewska, B., Jaworska-Feil, L., Ellis, J., Coenen, A., Lason, W. (2001). The ovarian hormones and absence epilepsy: a long-term EEG study and pharmacological effects in a genetic absence epilepsy model. *Epilepsy Res.* 6, 225-239. doi: 10.1016/S0920-1211(01)00277-7.
83. van Luijtelaar, G., Sitnikova, E., Lüttjohann, A. (2011). On the origin and suddenness of absences in genetic absence models. *Clin. EEG Neurosci.* 42, 83-97. doi: 10.1177/155005941104200209.
84. van Luijtelaar, G., Lyashenko, S., Vastyanov, R., Verbeek, G., Oleinik, A., van Rijn, C., et al. (2012a). *Cytokines and absence seizures in a genetic rat model neurophysiology* 43, 478-486. doi: 10.1007/s11062-012-9252-6.
85. van Luijtelaar, G., Wilde, M., Citraro, R., Scicchitano, F., van Rijn, C. (2012b). Does antiepileptogenesis affect sleep in genetic epileptic rats? *Int. J. Psychophysiol.* 85, 49-54. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.010.
86. van Luijtelaar, G., Mishra, A. M., Edelbroek, P., Coman, D., Frankenmolen, N., Schaapsmeeders, P., et al. (2013). Anti-epileptogenesis: Electrophysiology, diffusion tensor imaging and behavior in a genetic absence model. *Neurobiol. Dis.* 60, 126-138. doi: 10.1016/j.nbd.2013.08.013.
87. van Luijtelaar, G., Onat, F. Y., Gallagher, M. J. (2014). Animal models of absence epilepsies: What do they model and do sex and sex hormones matter? *Neurobiol. Dis.* 72 (Pt B), 167-179. doi: 10.1016/j.nbd.2014.08.014.
88. van Luijtelaar, G., Lüttjohann, A., Makarov, V. V., Maksimenko, V. A., Koronovskii, A. A., Hramov, A. E. (2016). Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models. *J. Neurosci. Methods* 260, 144-158. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.07.010.
89. van Luijtelaar, G., Zobeiri, M., Luttjohann, A., Depaulis, A. (2017). "Experimental treatment options in absence epilepsy," in *Current Pharmaceutical design*, vol. 23. Eds. *Aguglia, U., Beghi, E. (Liverpool: Bentham Science Publishers)*, 5577-5592.
90. van Rijn, C. M., Weyn Banningh, E. W., Coenen, A. M. (1994). Effects of lamotrigine on absence seizures in rats. *Pol. J. Pharmacol.* 46, 467-470.
91. van Rijn, C. M., Gaetani, S., Santolini, I., Badura, A., Gabova, A., Fu, J., et al. (2010). WAG/Rij rats show a reduced expression of CB1 receptors in thalamic nuclei and respond to the CB1 receptor agonist, R(+) WIN55,212-2, with a reduced incidence of spike-wave discharges. *Epilepsia* 51, 1511-1521. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02510.x.
92. Vyssotski, A. L., Serkov, A. N., Itskov, P. M., Dell'Omo, G., Latanov, A. V., Wolfer, D. P., et al. (2006). Miniature neurologgers for flying pigeons: multichannel EEG and action and field potentials in combination with GPS recording. *J. Neurophysiol.* 95, 1263-1273. doi: 10.1152/jn.00879.2005.
93. Wang, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., White, S. P., Binder, D. K., Pedapati, E. V., et al. (2017). A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome. *J. Neurodevelop Disord.* 9, 11. doi: 10.1186/s11689-017-9191-z.
94. Wasilczuk, A. Z., Proekt, A., Max, B., Kelz, M. B., McKinstry-Wu, A. R. (2016). High-density electroencephalographic acquisition in a rodent model using low-cost and open-source resources. *J. Vis. Exp.* (117), e54908. doi: 10.3791/54908.
95. Weir, B. (1965). The morphology of the spike-wave complex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 19, 284-290. doi: 10.1016/0013-4694(65)90208-7.
96. Westerhuis, F., van Schaijk, W., van Luijtelaar, G. (1996). "Automatic detection of spike-wave discharges in the cortical EEG of rats," in *Measuring Behaviour* 96, vol. p. Ed. *Beaujean (Noldus Information Technology)*, 109-110.
97. Westmijse, I., Ossenblok, P., Gunning, B., van Luijtelaar, G. (2009). Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study. *Epilepsia* 50, 2538-2548. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02162.x.
98. Willoughby, J. O., Mackenzie, L. (1992). Nonconvulsive electrocorticographic paroxysms (absence epilepsy) in rat strains. *Lab. Anim. Sci.* 42, 551-554.