

Експериментальні моделі у вивченні механізмів і наслідків епілептичних нападів у неонатальний період життя

А.К. Романов, О.В. Ісаєва

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: olena.isaeva@gmail.com

Неонатальний період життя людини пов'язаний із значним ризиком виникнення епілептичних нападів (ЕН) та епілепсії. ЕН у цей період можуть істотно перешкоджати нормальному розвитку ЦНС, призводити до загибелі нервових клітин і впливати на координацію і упорядкування синаптичних зв'язків під час онтогенезу, що може спричинити серйозні хронічні когнітивні та поведінкові розлади в подальшому житті. Інтенсивність негативних впливів ЕН на функціонування мозку значною мірою залежить від специфіки провокуючих факторів, тому для вивчення клітинних і молекулярних механізмів, що лежать в основі виникнення цієї патології у неонатальний період та їх наслідків були розроблені різноманітні експериментальні моделі, здатні відтворювати ЕН у тварин, спричинені специфічними подразниками. У нашому огляді висвітлені найбільш поширені експериментальні моделі епілептичних станів у неонатальний період, описані основні напрямки використання цих моделей, обговорені обмеження в їх використанні, а також розглянуто патологічні, поведінкові та нейрофізіологічні подібності та відмінності між експериментальними моделями епілепсії у тварин та людським еквівалентом.

Ключові слова: епілепсія; тваринні моделі; вікові зміни.

Епілепсія – поширений психоневрологічний розлад, основним симптомом якого є спонтанні епілептичні напади (ЕН) різної інтенсивності та різного характеру, зумовлені надмірно синхронізованою активністю великої кількості нейронів. ЕН часто спостерігаються у дітей і є наслідком різноманітних патологічних порушень. ЕН може спровокувати гіпоксія, ішемічне ураження мозку, родова травма, деякі інфекційні захворювання та метаболічні порушення, гіпертермія. ЕН у дитячому віці вважаються фактором ризику розвитку хронічної епілепсії у майбутньому [1]. Наявність електрографічних проявів ЕН у складі ЕЕГ пов'язана з розвитком різноманітних когнітивних та поведінкових порушень [2, 3]. Такі патологічні стани, як депресія, біполярний розлад особистості, тривога, обсесивно-компульсивний розлад, дефіцит виконавчих функцій, синдром дефіциту уваги і гіперактивності та аутизм частіше спостері-

гають у дітей з епілепсією, ніж у загальній популяції [4].

Постнатальний розвиток нервових мереж являє собою багаторівневий процес, у результаті якого формуються зрілі нейрони, ускладнюються міжклітинні взаємодії, а також здійснюється інтеграція нервових клітин у мережі. Підвищена сприйнятливості незрілого мозку до аномальної синхронізації полягає у дисбалансі збуджувальної та гальмівної синаптичних систем. Відсутність ефективного гальмування внаслідок затримки розвитку ГАМК-ергічної синаптичної передачі, та підвищення збудливості внаслідок змін експресії різних субодиниць НМДА-рецепторів значно збільшує вірогідність синхронізації нервових мереж незрілого мозку у відповідь на патологічні стани. Ці та інші особливості структури та функціонування незрілого мозку є важливою передумовою розробки специфіч-

них підходів лікування епілептичних станів у ранньому віці. Тому вивчення механізмів і особливостей перебігу ЕН у неонатальний період життя є важливою задачею сучасної нейрофізіології. В нашому огляді описані найпоширеніші експериментальні моделі неонатальних ЕН, серед яких моделі, спричинені гіпоксією, ішемічним ураженням мозку, модель фебрильних нападів, а також моделі епілептичного статусу (ЕС) і повторюваних неонатальних нападів.

Моделі епілептичних нападів спричинених гіпоксично-ішемічними енцефалопатіями
Гіпоксично-ішемічні енцефалопатії (ГІЕ) є основною причиною ЕН у неонатальний період. Довготривалі та резистентні до антиепілептичних препаратів судоми є поширеним ускладненням (~30%) у дітей із діагнозом ГІЕ [5]. Наслідками таких ускладнень можуть бути різноманітні хронічні неврологічні хвороби і розлади, в тому числі дитячий церебральний параліч, розумова відсталість, а також підвищений ризик розвитку хронічної епілепсії в подальшому житті [5]. Для вивчення механізмів і наслідків ЕН, спричинених гіпоксичним та гіпоксично-ішемічним ушкодженнями головного мозку, були розроблені тваринні експериментальні моделі, найпоширенішими з яких є модель глобальної церебральної гіпоксії (ГЦГ) і модель унілатеральної оклюзії сонної артерії (УОСА) [6–8].

Гарним прикладом моделі неонатальних ЕН, пов'язаних з перинатальним гіпоксичним ураженням, є тваринна модель ГЦГ. Короткотривале часткове заміщення кисню на азот в експериментальній камері призводить до тоніко-клонічних ЕН у дослідних тварин. Відповідно до клінічних спостережень, ЕН, спричинені ГЦГ, є резистентними до класичних антиепілептичних препаратів і викликають хронічне підвищення збудливості нервових мереж. Нещодавні дослідження продемонстрували, що ЕН, спричинені гіпоксією, призводять до зниження кількості

«silent» синапсів в зоні CA1 гіпокампа, про що свідчить збільшення співвідношення частоти розвитку опосередкованих α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіоноюв кислотою (АМПА) спонтанних збуджувальних постсинаптичних струмів (сЗПСС) до сЗПСС, опосередкованих N-метил-D-аспартатною кислотою (НМДА) [9]. В зоні CA1 гіпокампа показано зниження частки синапсів, що містять лише НМДА-рецептори та збільшення кількості синапсів з АМПА- та НМДА-рецепторами разом [9]. Серед інших наслідків судомних нападів, викликаних ГЦГ, можна також виділити лактат-ацидоз [10] і зміни в експресії мРНК GluR2-субодиниці АМРА-рецепторів [11]. Використання поведінкових тестів дало змогу виявити, що ЕН, спричинені гіпоксією у неонатальний період, призводять до хронічних порушень просторової пам'яті у досліджуваних тварин, а це може бути пов'язаним із зниженням довготривалої посттетанічної потенціації в гіпокампі [12].

Серед інших експериментальних моделей ішемії-гіпоксії в неонатальний період слід виділити модель УОСА, і модель, де УОСА була скомбінована з ГЦГ. Для індукції ішемії в моделі УОСА тваринам унілатерально перетискають загальну сонну артерію за допомогою атравматичних мікротатискачів (оклюзія) із подальшим їх зняттям та відновленням кровотоку (реперфузія). Встановлено, що перманентна оклюзія правої сонної артерії у 7-добових щурів призводила до аномального спрутингу аксонів гранулярних клітин зубчастої звивини та розвитку хронічної епілепсії у тварин [13]. Також було встановлено, що експериментальна УОСА/глобальна церебральна гіпоксія призводить до розвитку неонатальних тоніко-клонічних ЕН у 70–80% дослідних тварин, що робить її корисною моделлю у вивченні механізмів і наслідків неонатальних, спричинених ГІЕ [14].

Модель фебрильних епілептичних нападів
Фебрильні ЕН – характерний приклад підви-

щеної сприйнятливості незрілого мозку до судом. Лихоманка, що рідко призводить до судом у дорослих, є одним з найбільш поширених факторів ризику ЕН у період раннього розвитку [15]. Клінічні дослідження показують, що тривалі фебрильні судоми можуть призвести до розвитку скроневої епілепсії в подальшому житті [16, 17]. Тим не менш залишається нез'ясованим питання, чи є ЕН, спричинені лихоманкою, самі по собі причиною розвитку скроневої епілепсії або відіграють роль маркера інших провокуючих факторів, таких як генетична схильність [18].

Для вивчення наслідків фебрильних нападів розроблені експериментальні моделі, де судоми у гризунів викликають гіпертермією [19]. Показано, що тривалі фебрильні напади не призводять до суттєвих морфологічних змін у скроневої частці кори головного мозку. Так було встановлено, що фебрильні напади не спричиняють зниження числа моховитих клітин і інтернейронів гіпокампа [20]. Інші дослідження показали, що швидкість нейрогенезу в гіпокампі експериментальних тварин з історією фебрильних нападів не була змінена. Проте встановлено, що довготривалі напади, спричинені гіпертермією, викликали довготривале підвищення збудливості гіпокампа та у деяких щурів призводили до розвитку хронічної епілепсії. З використанням електрофізіологічних і молекулярних досліджень виявлено, що протягом кількох годин після фебрильних нападів знижується експресія GluR2-субодиниці і підвищується АМПА-рецепторів, проникних для кальцію [21]. Також було встановлено, що через кілька діб після нападів змінюється експресія інших іонних каналів. Так, наприклад, було відмічено, що фебрильні напади викликають хронічні зміни кінетичних характеристик HCN-каналів [22]. Ці спостереження, принаймні частково, пояснюють молекулярні механізми, що можуть лежати в основі хронічного підвищення збудливості нервової тканини після тривалих фебрильних судом.

Моделі епілептичного статусу

ЕС є небезпечним для життя надзвичайним станом, що характеризується тривалими судомами. Пацієнти з цією патологією потребують невідкладної медичної допомоги через загрозу значного пошкодження мозку і навіть смерті. Щорічна захворюваність на ЕС серед дітей у розвинених країнах становить близько 20 осіб на 100 000 населення. Найбільш вразливим віком для появи ЕС є вік <1 року (51 особа на 100 000 на рік) [23]. Окрім високої смертності серед несприятливих наслідків ЕС можна відзначити когнітивні порушення, хронічні неврологічні дефіцити і розвиток епілепсії.

Для дослідження механізмів ЕС і підходів до лікування його наслідків розроблені різноманітні експериментальні моделі, що імітують ЕС у тварин. Найпоширеніші моделі ЕС у тварин:

Класифікація	Модель	Посилання
Електричні моделі	Стимуляція перфорантних шляхів	[24]
	«Self-sustaining» стимуляція	[25]
Фармакологічні моделі	Каїнова кислота	[26–28]
	Пілокарпін	[29]
	Літій-пілокарпін	[30]
	Органофосфати	[31]

Протоколи індукції ЕС включають тривалу електричну стимуляцію певних ділянок мозку, або введення різних фармакологічних агентів, таких як каїнова кислота, пілокарпін, органофосфати. З використанням експериментальних моделей ЕС встановлено, що патофізіологічні наслідки цієї патології для незрілого та зрілого мозку мають важливі відмінності [32]. У дорослих тварин ЕС спричинює значну загибель нейронів у зонах СА1 і СА3 гіпокампа та зубчастій звивині [33]. Тривалі судоми у дорослих тварин також спричинюють синаптичну реорганізацію з аномальним розростанням моховитих

волокон у супрагранулярну зону зубчастої звивини та в інфрапірамідну ділянку зони СА3 [34]. Розростання аксонів та формування нових синапсів відбувається і в інших ділянках мозку, зокрема в зоні СА1 гіпокампа, що призводить до формування нових «aberrant» синапсів та підвищення загальної збудливості нейронних мереж гіпокампа [35]. Крім того, ЕС у дорослих щурів спричинює хронічний дефіцит оперативної пам'яті, когнітивні та поведінкові розлади [24, 36]. Незрілий мозок має слабку сприйнятливості до ушкоджень спричинених ЕС. Так, у тварин віком менш ніж два тижні від народження тривалі напади не призводили до значної загибелі клітин гіпокампа [37]. Реактивна пластичність моховитих волокон, що є відмінною рисою скроневої епілепсії, також менш виражена у молодих тварин з ЕС [38].

У науковій літературі описано різноманітні фактори, котрі можуть сприяти розумінню механізмів низької сприйнятливості незрілого мозку до ушкоджень [32]. Показано, що незрілий мозок є менш уразливим до токсичного ефекту глутамату, ніж зрілий мозок [39]. Така несприйнятливості до ураження, ймовірно, є результатом зниженого потрапляння іонів кальцію у клітини, меншою щільністю активних синапсів, більш низькими витратами енергії, і відносно незрілістю біохімічних каскадів, що призводять до загибелі клітин після ушкоджень ЦНС. Серед додаткових захисних факторів слід також виділити високу концентрацію мозкового нейротрофічного фактора у мозку новонароджених [40], знижену експресію запальних цитокінів, пов'язану з нападами [41]. Більш ефективне підтримання синтезу ГАМК під час ЕС спостерігається у незрілому мозку порівняно з мозком дорослих щурів [42]. Неонатальні судоми також спричиняють менший окиснювальний стрес порівняно з судомами в дорослому віці [43]. Висунуто гіпотезу, що за рахунок багатого на жир материнського молока, в мозку новонароджених утворюються високі концентрації мітохон-

дріального білка (UCP2), який забезпечує зниження утворення активних форм кисню і захищає мітохондрії від викликаного ЕН ушкодження [44].

Отже, численні дослідження продемонстрували, що тривалі напади в період раннього розвитку призводять до набагато меншого ушкодження мозку, ніж напади подібної тривалості в дорослому віці. Тим не менш відсутність значної загибелі клітин після ЕС не означає, що вони не впливають на розвиток нервової системи. Зміни в експресії та конфігурації субодиниць глутаматних- і ГАМК-рецепторів, реорганізація синаптичних зв'язків є тільки деякими наслідками тривалих ЕН у ранньому дитинстві і завдання вчених полягає у визначенні, які з цих змін є шкідливими для функціонування мозку і можуть призвести до хронічних поведінкових та когнітивних розладів і розвитку набутої епілепсії в подальшому житті.

Флуротилова модель повторюваних неонатальних судомних нападів

Повторювані неонатальні судомні напади, подібно до ЕС, можуть бути шкідливими для незрілого мозку і спричиняти довготривалі негативні впливи [45, 46]. Найпоширенішою експериментальною моделлю для вивчення механізмів і наслідків короткотривалих повторюваних судом у неонатальний період життя є модель судомних ЕН, спровокованих інгаляцією флуротилу (ФТ). Протокол індукції судомних нападів з використанням ФТ включає переміщення дослідних тварин у пластикову камеру та повільне його додавання на фільтрувальний папір, розміщений у верхній частині камери. ФТ є вкрай нестабільним і швидко випаровується, наповнюючи камеру. Вдихання тваринами ФТ швидко призводить до ЕН, що можуть бути припинені протягом десятків секунд після його видалення з камери. Тварини повністю відновлюють нормальну поведінку протягом 30 хв після провітрювання камери.

Повторювані судомні напади під час раннього розвитку призводять до значного зменшення кількості новоутворених гранульованих клітин у зубчастій звивині порівняно з контрольними тваринами [47]. Цікаво, що судомні напади, викликані дією ФТ у дорослих щурів, призводили до протилежного ефекту. Показано, що після серії з 25 ЕН, спровокованих інгаляцією ФТ у дорослих щурів, значно збільшилося число новоутворених гранульованих клітин порівняно з контрольною групою тварин. Подібно до даних, отриманих з використанням моделей ЕС у молодому віці, короткотривалі повторюванні ЕН, спричинені інгаляцією ФТ у неонатальний період, не призводили до помітної загибелі клітин мозку [48]. Значне зниження експресії ГАМК-рецепторів і підвищення експресії GluR1- та НМДА-рецепторів у нейронах гіпокампа, спричинене неонатальними повторюваними судомами, свідчить про суттєві зміни балансу збуджувальної і гальмівної синаптичної передачі [49–51]. Також після повторюваних нападів спостерігалася істотна реорганізація аксонів гранулярних клітин зубчастої звивини [52–54].

На рівні поведінки, щури з історією неонатальних нападів мали хронічні порушення візуальної просторової пам'яті у тесті «водний лабіринт Морріса» і робили більшу кількість референсних помилок у радіальному лабіринті [55, 56], що вказує на дефіцит оперативної пам'яті. Доведено, що неонатальні напади впливають на «клітини місця» в гіпокампі, що відіграють фундаментальну роль у просторовому орієнтуванні [56]. Нещодавно в нашій лабораторії були описані спричинені неонатальними нападами поведінкові та когнітивні дефіцити, які можуть бути викликані патологічними змінами функціонування неокортекса [57–59].

Таким чином тваринні моделі ЕН у неонатальний період є ефективним інструментом у дослідженнях негативних впливів

ЕН на розвиток нервової системи, а також у вивченні клітинних механізмів, що лежать в основі когнітивних і поведінкових порушень у пацієнтів з історією епілептичних станів у ранньому віці. Використання тваринних моделей, що імітують ті або інші патологічні стани, що призводять до ЕН, також є корисними для розробки та тестування більш специфічних терапевтичних підходів, та сприятимуть пошуку нових шляхів полегшення перебігу епілептичних станів і ефективних методів боротьби з їх проявами.

Authors of this study confirm that the research and publication of the results was not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

А.К. Романов, Е.В. Исаева

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ В ИЗУЧЕНИИ МЕХАНИЗМОВ И ПОСЛЕДСТВИЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ В НЕОНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ЖИЗНИ

Неонатальный период жизни человека связан со значительным риском возникновения эпилептических приступов (ЭП) и эпилепсии. ЭП в период раннего развития могут существенно препятствовать нормальному развитию ЦНС, провоцировать гибель нервных клеток и влиять на координацию и упорядочивание синаптических связей в онтогенезе, что может привести к серьезным хроническим когнитивным и поведенческим расстройствам в дальнейшей жизни. Интенсивность негативных воздействий ЭП на функционирование мозга во многом зависит от специфики провоцирующих факторов, поэтому для изучения клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе возникновения этой патологии в неонатальный период, и их последствий были разработаны различные экспериментальные модели, направленные на воспроизведение ЭП у животных, вызванные специфическими раздражителями. В данном обзоре освещены наиболее распространенные экспериментальные модели эпилептических состояний в неонатальном периоде, описаны основные направления использования этих моделей, ограничения в их использовании, а также рассмотрены патологические, поведенческие

и нейрофизиологические сходства и различия между экспериментальными моделями эпилепсии у животных и человеческим эквивалентом.

Ключевые слова: эпилепсия; животные модели; возрастные изменения.

A. Romanov, E. Isaeva

EXPERIMENTAL MODELS IN THE STUDY OF THE MECHANISMS AND CONSEQUENCES OF EPILEPTIC SEIZURES IN NEONATAL PERIOD OF LIFE

The neonatal period is associated with a high risk of epileptic seizures and epilepsy development. Seizures in early life can significantly interfere with a normal CNS development, cause neural cell death, and negatively impact of the coordination and arrangement of synaptic connections during ontogenesis, which could result in a range of chronic cognitive and behavioral deficits. The negative effects of epileptic seizures on the brain function largely depends on the nature of provoking factors, so to study the cellular and molecular mechanisms underlying development of epileptic seizures in the neonatal period and their consequences, various experimental models have been developed to reproduce pathological changes in animals, caused by specific stimuli. This review highlights the most common experimental models of seizures and epilepsy in the neonatal period, discusses their strength and limitations, and examines pathological, behavioral and neurophysiological similarities and differences between animal models and the equivalent human condition.

Key words: epilepsy; animal models; aging.

REFERENCES

1. Ronen GM, Buckley D, Penney S, Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: A population-based study. *Neurology*. 2007;69:1816-22.
2. Wei S, Lee W. Comorbidity of childhood epilepsy. *J Formos Med Assoc*. 2015;114:1031-8.
3. Sogawa Y, Masur D, Dell CO, Moshe SL, Shinnar S. Cognitive outcomes in Children who present with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2011;51:2432-9.
4. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012;129:256-64.
5. Marin-Padilla M. Perinatal brain damage, cortical reorganization (acquired cortical dysplasias), and epilepsy. *Adv Neurol*. 2000;84:153-72.
6. van de Looij Y, Ginet V, Chatagner A, Toulotte A, Somm E, Hüppi PS, et al. Lactoferrin during lactation protects the immature hypoxic-ischemic rat brain. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1:955-67.
7. Sheldon RA, Sedik C, Ferriero DM. Strain-related brain injury in neonatal mice subjected to hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 1998;810:114-22.
8. Rice JE, Vannucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain damage in the rat. *Ann Neurol*. 1981;9:131-41.
9. Zhou C, Lippman Bell JJ, Sun H, Jensen FE. Hypoxia-Induced neonatal seizures diminish silent synapses and long-term potentiation in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci*. 2011;31:18211-22.
10. Jensen F, Tsuji M, Offutt M, Firkusny I, Holtzman D. Profound, reversible energy loss in the hypoxic immature rat brain. *Brain Res Dev Brain Res*. 1993;73:99-105.
11. Sanchez RM, Koh S, Rio C, Wang C, Lamperti ED, Sharma D, et al. Decreased glutamate receptor 2 expression and enhanced epileptogenesis in immature rat hippocampus after perinatal hypoxia-induced seizures. *J Neurosci*. 2001;21:8154-63.
12. Yang S-N, Huang C-B, Yang C-H, Lai M-C, Chen W-F, Wang C-L, et al. Impaired SynGAP expression and long-term spatial learning and memory in hippocampal CA1 area from rats previously exposed to perinatal hypoxia-induced insults: beneficial effects of A68930. *Neurosci Lett*. 2004;371:73-8.
13. Williams PA, Dou P, Dudek FE. Epilepsy and synaptic reorganization in a perinatal rat model of hypoxia-ischemia. *Epilepsia*. 2004;45:1210-8.
14. Jensen FE, Gardner GJ, Williams AP, Gallop PM, Aizenman E, Rosenberg PA. The putative essential nutrient pyrroloquinoline quinone is neuroprotective in a rodent model of hypoxic/ischemic brain injury. *Neuroscience*. 1994;62:399-406.
15. Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35:1-6.
16. French J a, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993;34:774-80.
17. Lewis DV, Barboriak DP, MacFall JR, Provenzale JM, Mitchell TV, Van Landingham KE. Do prolonged febrile seizures produce medial temporal sclerosis? Hypotheses, MRI evidence and unanswered questions. *Prog Brain Res*. 2002;135:263-78.
18. Fernández G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Döhring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. 1998. *Neurology*. 2001;57:13-21.
19. Scantlebury MH, Gibbs SA, Foadjo B, Lema P, Psarropoulou C, Carmant L. Febrile seizures in the predisposed brain: a new model of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;58:41-9.
20. Bender RA, Dubé C, Gonzalez-Vega R, Mina EW, Baram TZ. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus*. 2003;13:399-412.
21. Richichi C, Brewster AL, Bender RA, Simeone TA, Yin HZ, Weiss JH, et al. Mechanisms of seizure-induced 'transcriptional channelopathy' of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated (HCN) channels. *Neurobiol Dis*.

- 2009;29:297-305.
22. Brewster A, Bender RA, Chen Y, Dube C, Eghbal-Ahmadi M, Baram TZ. Developmental febrile seizures modulate hippocampal gene expression of hyperpolarization-activated channels in an isoform- and cell-specific manner. *J Neurosci.* 2002;22:4591-9.
 23. Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, Scott RC. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5:769-79.
 24. Kelsey JE, Sanderson KL, Frye CA. Perforant path stimulation in rats produces seizures, loss of hippocampal neurons, and a deficit in spatial mapping which are reduced by prior MK-801. *Behav Brain Res.* 2000;107:59-69.
 25. Lothman EW, Bertram EH, Kapur J, Stringer JL. Recurrent spontaneous hippocampal seizures in the rat as a chronic sequela to limbic status epilepticus. *Epilepsy Res.* 1990;6:110-8.
 26. Cross DJ, Cavazos JE. Synaptic reorganization in subiculum and CA3 after early-life status epilepticus in the kainic acid rat model. *Epilepsy Res.* 2007;73:156-65.
 27. Lévesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:2887-99.
 28. Covolán L, Mello LE. Temporal profile of neuronal injury following pilocarpine or kainic acid-induced status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2000;39:133-52.
 29. Curia G, Longo D, Biagini G, Jones RSG, Avoli M. The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci Methods.* 172:143-57.
 30. Morrisett RA, Jope RS, Snead OC. Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to lithium-pretreated rats. *Exp Neurol.* 1987;97:193-200.
 31. Todorovic MS, Cowan ML, Balint CA, Sun C, Kapur J. Characterization of status epilepticus induced by two organophosphates in rats. *Epilepsy Res.* 2012;101:268-76.
 32. Haut SR, Velisková J, Moshé SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol.* 2004;3:608-17.
 33. Ben-Ari Y. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 1985;14:375-403.
 34. Represa A, Niquet J, Pollard H, Khrestchatisky M, Ben-Ari Y. From seizures to neo-synaptogenesis: intrinsic and extrinsic determinants of mossy fiber sprouting in the adult hippocampus. *Hippocampus.* 1994;4:270-4.
 35. Epsztein J, Represa A, Jorquera I, Ben-Ari Y, Crépel V. Recurrent mossy fibers establish aberrant kainate receptor-operated synapses on granule cells from epileptic rats. *J Neurosci.* 2005;25:8229-39.
 36. Rice AC, Floyd CL, Lyeth BG, Hamm RJ, Delorenzo RJ. Status epilepticus causes long-term NMDA receptor-dependent behavioral changes and cognitive deficits. *Epilepsia.* 1998;39:1148-57.
 37. Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira de Vasconcelos A, Wasterlain CG. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci.* 1998;18:8382-93.
 38. Sperber EF, Haas KZ, Stanton PK, Moshé SL. Resistance of the immature hippocampus to seizure-induced synaptic reorganization. *Brain Res Dev Brain Res.* 1991;60:88-93.
 39. Marks JD, Friedman JE, Haddad GG. Vulnerability of CA1 neurons to glutamate is developmentally regulated. *Brain Res Dev Brain Res.* 1996;97:194-206.
 40. Tandon P, Yang Y, Das K, Holmes GL, Stafstrom CE. Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in seizures during development. *Neuroscience.* 1999;91:293-303.
 41. Rizzi M, Perego C, Aliprandi M, Richichi C, Ravizza T, Colella D, et al. Glia activation and cytokine increase in rat hippocampus by kainic acid-induced status epilepticus during postnatal development. *Neurobiol Dis.* 2003;14:494-503.
 42. Sankar R, Shin DH, Wasterlain CG. GABA metabolism during status epilepticus in the developing rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 1997;98:60-4.
 43. Patel M, Li QY. Age dependence of seizure-induced oxidative stress. *Neuroscience.* 2003;118:431-7.
 44. Sullivan PG, Dubé C, Dorenbos K, Steward O, Baram TZ. Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death. *Ann Neurol.* 2003;53:711-7.
 45. Brunquell PJ, Glennon CM, DiMario FJ, Lerer T, Eisenfeld L. Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr.* 2002;140:707-12.
 46. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, Ferriero DM, Latal-Hajnal B, Ferrer-Rogers A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. *Neurology.* 2002;58:542-8.
 47. McCabe BK, Silveira DC, Cilio MR, Cha BH, Liu X, Sogawa Y, et al. Reduced neurogenesis after neonatal seizures. *J Neurosci.* 2001;21:2094-103.
 48. Riviello P, De Rogalski Landrot I, Holmes GL. Lack of cell loss following recurrent neonatal seizures. *Dev Brain Res.* 2002;135:10-4.
 49. Isaeva E, Isaev D, Khazipov R, Holmes GL. Selective impairment of GABAergic synaptic transmission in the flurothyl model of neonatal seizures. *Eur J Neurosci.* 2006;23:1559-66.
 50. Isaeva E, Isaev D, Savrasova A, Khazipov R, Holmes GL. Recurrent neonatal seizures result in long-term increases in neuronal network excitability in the rat neocortex. *Eur J Neurosci.* 2010;31:144-55.
 51. Isaeva E, Isaev D, Khazipov R, Holmes GL. Long-term suppression of GABAergic activity by neonatal seizures in rat somatosensory cortex. *Epilepsy Res.* 2009;87:286-9.
 52. Liu Z, Yang Y, Silveira DC, Sarkisian MR, Tandon P, Huang LT, et al. Consequences of recurrent seizures during early brain development. *Neuroscience.* 1999;92:1443-54.
 53. Holmes GL, Sarkisian M, Ben-Ari Y, Chevassus-Au-Louis N. Mossy fiber sprouting after recurrent seizures during early development in rats. *J Comp Neurol.* 1999;404:537-53.
 54. Holmes GL, Gairsa JL, Chevassus-Au-Louis N, Ben-Ari Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. *Ann Neurol.*

- 1998;44:845-57.
55. Huang L, Cilio MR, Silveira DC, McCabe BK, Sogawa Y, Stafstrom CE, et al. Long-term effects of neonatal seizures: a behavioral, electrophysiological, and histological study. Brain Res Dev Brain Res. 1999;118:99-107.
56. Karnam HB, Zhou J-L, Huang L-T, Zhao Q, Shatskikh T, Holmes GL. Early life seizures cause long-standing impairment of the hippocampal map. Exp Neurol. 2009;217:378-87.
57. Kleen JK, Sesqué A, Wu EX, Miller FA, Hernan AE, Holmes GL, et al. Early-life seizures produce lasting alterations in the structure and function of the prefrontal cortex. Epilepsy Behav. 2011;22:214-9.
58. Kleen JK, Wu EX, Holmes GL, Scott RC, Lenck-Santini P-P. Enhanced oscillatory activity in the hippocampal-pre-frontal network is related to short-term memory function after early-life seizures. J Neurosci. 2011;31:15397-406.
59. Hernan AE, Holmes GL, Isaev D, Scott RC, Isaeva E. Altered short-term plasticity in the prefrontal cortex after early life seizures. Neurobiol Dis .2013;50:120-6.

*Матеріал надійшов
до редакції 16.03.2020*