

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Наследственная предрасположенность водяных полевок (*Arvicola amphibius* L.) к судорожным припадкам в ответ на хэндлинг и ее связь с продолжительностью жизни

Г.Г. Назарова , Л.П. Проскурняк 

Институт систематики и экологии животных Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

 galinanazarova@mail.ru; luda_proskurnjak@mail.ru

Аннотация. Выяснение наследственной предрасположенности к судорогам в ответ на специфические внешние стимулы важно для понимания причин эпилептиформных состояний, нахождения новых методов их предупреждения и лечения. Особи водяной полевки с судорожными припадками встречаются как в природных, так и лабораторных условиях. Проанализированы данные многолетнего содержания и разведения водяных полевок в условиях вивария с целью установления наследственной предрасположенности к судорожным припадкам и влияния пола и возраста на их развитие. В условиях вивария припадки были спровоцированы взятием в руки и отмечены у 2.4 % полевок, отловленных в природной популяции с циклическими колебаниями численности. Судорожные припадки чаще встречали у особей, отловленных в фазы спада и депрессии численности, чем у особей с фаз подъема или пика. Судорожные состояния, вероятно, служат элементом адаптивного поведения, сформировавшегося в системе «хищник–жертва». В природных условиях особи, предрасположенные к судорожным припадкам, могут иметь селективное преимущество при усилении пресса хищников. Судорожные припадки в ответ на хэндлинг отмечены у 29.8 % потомков водяных полевок виварно-го разведения. Доля таких особей существенно увеличивалась, если у одного или обоих родителей регистрировали судорожные состояния, что свидетельствует о наследственной предрасположенности к припадкам. В парах «родители–потомки» обнаружена достоверная корреляция среднего возраста наступления первых припадков ($r = 0.42$, $p < 0.01$). Минимальный возраст регистрации припадков у водяной полевки составляет 39 дней, максимальный – 1105, медианный – 274 дня. Предрасположенность к припадкам не связана с полом. Гены, контролирующие возникновение судорожных состояний, оказывают плейотропное действие на продолжительность жизни: особи с судорожными припадками в условиях вивария живут дольше, чем особи с нормальным фенотипом. Водяная полевка может служить подходящим модельным объектом для изучения природы судорожных состояний и эволюции долголетия.

Ключевые слова: водяная полевка; судорожные припадки; возраст; наследственная предрасположенность; циклы численности; продолжительность жизни.

Для цитирования: Назарова Г.Г., Проскурняк Л.П. Наследственная предрасположенность водяных полевок (*Arvicola amphibius* L.) к судорожным припадкам в ответ на хэндлинг и ее связь с продолжительностью жизни. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(4):371-377. DOI 10.18699/VJGB-22-45

Hereditary predisposition of water voles (*Arvicola amphibius* L.) to seizures in response to handling

G.G. Nazarova , L.P. Proskurnyak 

Institute of Systematics and Ecology of Animals of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 galinanazarova@mail.ru; luda_proskurnjak@mail.ru

Abstract. Finding out the hereditary predisposition to seizures in response to specific external stimuli is important for understanding the causes of epileptiform conditions, developing new methods for their prevention and therapies. In the water vole, individuals with convulsive seizures are found both in natural and laboratory conditions. The data of long-lasting maintenance and breeding of water voles in vivarium conditions were analyzed in order to establish a hereditary predisposition to convulsive seizures, and the influence of sex and age on their development. In the vivarium, seizures are provoked by handling and are observed in 2.4 % of voles caught in the natural population with cyclic fluctuations in abundance. Seizures are observed more often in individuals caught in the phases of decline and depression of abundance than in individuals caught in the phases of rise or peak. Convulsive states are probably an element of adaptive behavior formed in the predator-prey system. In natural conditions, individuals predisposed to convulsive seizures may have a selective advantage when under increasing pressure from predators. Convulsive seizures in response to handling were noted in 29.8 % of descendants of captive-bred water voles. The proportion of such individuals increased significantly if one or both parents had convulsive states, which indicates the presence of a hereditary predisposition to seizures. In parent–offspring pairs, a significant correlation was found between the

average age of onset of the first seizures in parents and their offspring, $r = 0.42$, $p < 0.01$. The minimum age of registration of seizures in the water vole is 39 days, the maximum is 1105 days, and the median is 274 days. Predisposition to seizures is not related to sex. Genes that control the occurrence of seizures have a pleiotropic effect on life span, since individuals with seizures live longer in vivarium conditions than individuals with a normal phenotype. The water vole can serve as a suitable model object for studying the nature of convulsive states and the evolution of longevity. Key words: water vole; seizures; age; hereditary predisposition; population cycle; life span.

For citation: Nazarova G.G., Proskurnyak L.P. Hereditary predisposition of water voles (*Arvicola amphibius* L.) to seizures in response to handling. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(4): 371-377. DOI 10.18699/VJGB-22-45

Введение

Тонико-клонические судороги – неконтролируемое напряжение или сокращение мышц, наблюдаемое у людей и других млекопитающих: серых крыс *Rattus norvegicus* (Полетаева и др., 2017), домашних мышей *Mus musculus* (Skradski et al., 1998), монгольских песчанок *Meriones unguiculatus* (Buchhalter, 1993), оленьих хомячков *Peromyscus maniculatus* (Jackson, 1997), сирийского хомячка *Mesocricetus auratus* (Muñoz et al., 2017), луговой полевки *Microtus pennsylvanicus* (Bronson, De La Rosa, 1994), собак *Canis familiaris* (Catala et al., 2018), кошек *Felis catus* (Pakozdy et al., 2014), кроликов (Gülersoy et al., 2021). Наиболее распространенная причина припадков – нарушение баланса возбуждающих и тормозящих нейромедиаторных механизмов в мозге (Полетаева и др., 2017). Судороги дифференцируют на спонтанные, провоцируемые неустановленными факторами и рефлекторные, вызываемые специфическими внешними стимулами, например электрическими, звуковыми, зрительными и тактильными (Okudan, Özkara, 2018).

В ответ на тактильную стимуляцию во время хэндлинга длительные тонико-клонические судороги развиваются у рыжих полевок *Myodes glareolus* (Schönecker, 2009), луговых полевок *M. pennsylvanicus* (Bronson, De La Rosa, 1994) и монгольских песчанок *M. unguiculatus* (Ludvig et al., 1991; Buckmaster, 2006). Другие раздражители – аудиогенные, ольфакторные – не эффективны в индукции припадков у этих видов. Серая крыса служит распространенным модельным объектом в исследованиях аудиогенной эпилепсии (Полетаева и др., 2017). Важно отметить, что генетические факторы предрасположенности к различным видам рефлекторной эпилепсии изучены крайне слабо, а гены, контролирующие соматосенсорную эпилепсию, совсем неизвестны (Okudan, Özkara, 2018). Выяснение наследственной предрасположенности к судорогам в ответ на хэндлинг важно для понимания причин возникновения судорожных состояний и совершенствования способов их предупреждения и лечения.

В последние десятилетия грызунов широко используют в нейрофизиологических исследованиях эпилепсии, что объясняется их небольшими размерами, миролюбивостью и быстрым размножением в неволе (Jackson, 1997). Сравнительные исследования на млекопитающих необходимы для более глубокого понимания эволюционных и генетических факторов, объясняющих судорожные состояния, поскольку они способствуют нахождению общих звеньев данной невропатологии, что имеет клиническое значение для человека (Grone, Varaban, 2015). Для понимания эволюционных механизмов возникновения судорожных состояний значительный интерес представляют виды, у

которых особи с припадками встречаются в природных условиях. Л.Г. Кротова (1962), изучавшая функцию надпочечников и углеводный обмен у водяных полевок, обитающих в пойме р. Чусовой Свердловской области, отметила, что у некоторых из отловленных зверьков наблюдались судороги, сопровождавшиеся коматозным состоянием. В связи с подробной изученностью различных аспектов популяционной экологии, генетики, физиологии водяной полевки и разработанностью методов ее разведения в неволе (Водяная полевка..., 2001) водяная полевка может стать перспективной моделью для исследования факторов предрасположенности к судорогам на популяционном, генетическом и неврологическом уровнях.

В данной статье проанализированы сведения, полученные в ходе многолетнего разведения водяных полевок в условиях вивария, для решения следующих задач: 1) описать картину судорог; 2) оценить долю особей с судорожными припадками среди животных, отловленных в природе и родившихся в виварии; 3) определить минимальный, максимальный и средний возраст появления припадков; 4) установить, связано ли проявление судорожной активности с полом животных, наличием данной неврологической патологии у родителей; 5) выяснить связь между предрасположенностью к припадкам и продолжительностью жизни.

Материалы и методы

Исследование выполнено на двух группах водяных полевок, содержащихся в лаборатории ИСиЭЖ СО РАН в условиях естественного светового режима при свободном доступе к воде и корму (морковь, распаренные зерновые смеси, свежая зелень):

- 1) животные, отловленные в 1983–2017 гг. в Убинском районе Новосибирской области, где проведены комплексные эколого-физиологические исследования популяции с выраженными высокоамплитудными 6–7-летними колебаниями численности (Водяная полевка..., 2001; Евсиков и др., 2017), прожившие в виварии после отлова не менее 3 мес. (290 самок и 299 самцов). Всего изучены 94 полевки с фазы пика, 32 с фазы спада, 155 с фазы депрессии и 308 с фазы подъема;
- 2) животные (родители и потомки), родившиеся в виварии ($n = 1776$). Виварная группа основана особями, отловленными в той же природной популяции. Для сохранения генетической гетерогенности она регулярно, не реже одного раза в три года, пополнялась дикими особями.

Такой подход позволяет, с одной стороны, выявить популяционные факторы, влияющие на распространенность судорожных состояний в природе, с другой – установить

генетические и онтогенетические факторы предрасположенности к припадкам в стандартных условиях содержания родителей и потомства.

Работа с животными двух групп на протяжении всего периода проведена по стандартной схеме: 1) всех животных индивидуально метили, определяли пол, регистрировали дату рождения (отлова) и смерти; 2) полевок, родившихся в виварии, еженедельно, до достижения 70-дневного возраста, взвешивали и измеряли длину тела. Измерения массы и длины тела виварных животных старше 70 дней, как и особей, отловленных в природной популяции, проводили один раз в месяц; 3) в период размножения перед формированием брачных пар (исключали близкородственных партнеров) у самок брали вагинальные мазки, у самцов измеряли аногенитальное расстояние; 4) на протяжении всей жизни животных использовали в экспериментах, целью которых было изучение связи этолого-физиологических характеристик водяных полевок с функцией воспроизводства. Проводили тесты на социальные взаимодействия, ольфакторный выбор брачного партнера, родительское поведение, забор крови из ретроорбитального синуса и хвоста, сбор мочи. При выполнении экспериментов полевок приходилось брать в руки (не менее одного раза в месяц), и во время хэндлинга у части животных развивались судорожные приступы. Основным диагностическим признаком судорожного состояния – выраженные тонические или клонические сокращения мускулатуры туловища, конечностей. Такие случаи регистрировали в рабочем журнале. Животных с судорожными припадками не выбраковывали, допускали к размножению. Спонтанные судороги у животных, находившихся в собственных клетках и не подвергавшихся хэндлингу, не наблюдали.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ SPSS Statistics 15.0 (IBM Corp., США) и Statistica 6.1. (StatSoft Inc., США). Доли в выборках сравнивали методом хи-квадрат Пирсона. Влияние фиксированных и случайных факторов на возраст регистрации первых припадков или продолжительность жизни оценивали с использованием смешанной линейной модели, при этом зависимые переменные подвергали логарифмическому (\ln) преобразованию, чтобы их распределение соответствовало нормальному. Для построения кривых выживания применяли метод Каплана–Майера. Различия между кривыми оценивали по критерию Гехана–Уилкоксона. В тексте и таблицах приведены средние значения признаков (X), стандартная ошибка ($\pm SE$) и объем выборок (n). Уровень статистической значимости принят $p < 0.05$.

Результаты

Описание припадков

Судорожный приступ развивался в первую минуту после взятия животного в руки. Начинался с подергивания вибрисс, тонического напряжения мышц передней части туловища с их последующим ритмичным сокращением, при этом животное могло выгибать спину, откидывать голову назад. Таких особей при первых признаках наступления припадков выпускали в арену и наблюдали за их состоянием. Судороги распространились на все тело,

в некоторых случаях приступ сопровождался скрежетом зубов, крайне редко – потерей сознания. После прекращения судорог у животных возникало двигательное возбуждение – стремительный бег.

Доля особей с судорожными припадками среди полевок, изъятых из природной популяции на разных фазах динамики численности

У 2.4 % полевок из 589 изъятых из природной популяции и проживших в виварии не менее трех месяцев отмечены тонико-клонические судорожные припадки, вызванные взятием в руки для прижизненной оценки морфофизиологических и поведенческих показателей. Половые отличия предрасположенности к припадкам не обнаружены ($\chi^2 = 0.004$, $p = 0.950$).

Доля особей с припадками зависела от фазы динамики численности при изъятии животных из популяции ($\chi^2 = 14.58$, $df = 3$, $p = 0.002$), рис. 1. У полевок с фаз спада–депрессии численности доля предрасположенных к припадкам была достоверно выше, чем у полевок с фаз подъема–пика численности (5.88 ± 1.72 % и 0.97 ± 0.56 % соответственно; $\chi^2 = 10.25$, $df = 1$, $p = 0.014$).

Судорожные состояния у полевок, родившихся в виварии

Судорожные припадки наблюдали у 29.8 % ($n = 1776$) потомков водяных полевок виварного разведения, проживших не менее 22 дней после рождения. Предрасположенность к припадкам не зависела от пола (самцы – 29.4 %, самки – 30.1 %; $\chi^2 = 0.116$, $df = 1$, $p = 0.734$). В период молочного вскармливания, который завершался в возрасте трех недель, припадков не отмечали.

Возраст наступления первых припадков

Дата наступления первого припадков зафиксирована только для 480 животных. Минимальный возраст животных при наступлении припадков составил 39 дней, максимальный – 1105 дней. Модальный возраст – 189 дней, медианный – 274, средний – 324.6 ± 7.8 дня. Гистограмма распределения возраста наступления первых припадков представлена на рис. 2.

Анализ данных с использованием смешанной линейной модели с учетом года рождения и идентификацион-

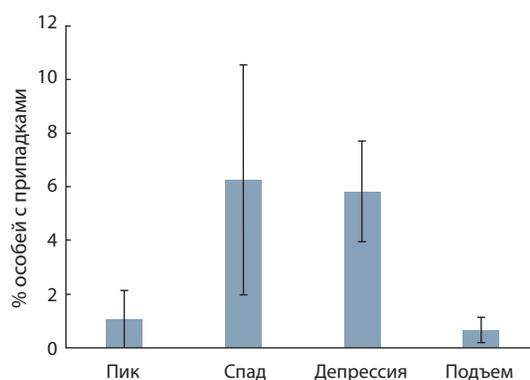


Рис. 1. Доля особей (%) с припадками на разных фазах популяционного цикла.

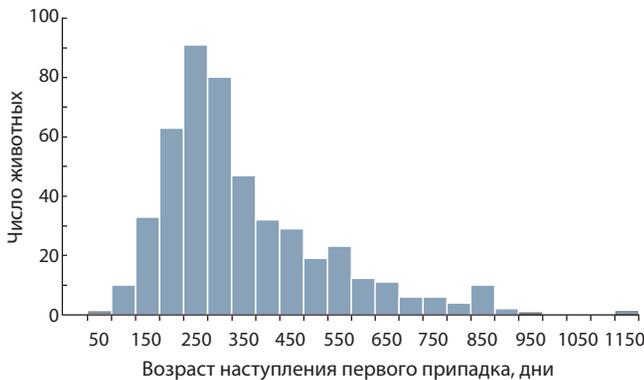


Рис. 2. Гистограмма распределения возраста наступления первого судорожного припадка.

Таблица 1. Доля потомства с припадками в зависимости от судорожного статуса родителей

Припадки у родителей		Припадки у потомства	
Мать	Отец	N	% ± SE
Нет	Нет	627	15.00 ± 1.42
	Да	316	39.56 ± 2.75
Да	Нет	441	37.87 ± 2.31
	Да	272	52.57 ± 3.02

ного номера sibсовской группы как случайных факторов показал отсутствие влияния пола как фиксированного фактора ($F_{1,416.5} = 0.312, p = 0.577$) на возраст наступления первого припадка (самцы – 351.5 ± 25.3 дня, самки – 344.4 ± 25.1 дня). Влияние года рождения и принадлежности к sibсовской группе было достоверным ($Z = 2.877, p = 0.004$ и $Z = 3.841, p < 0.001$ соответственно).

Наследственная предрасположенность к развитию судорожных состояний

Для выяснения вопроса о наследственной предрасположенности водяных полевок к припадкам в ответ на хэндлинг использованы животные, прожившие в виварии не менее 39 дней, что соответствует минимальному возрасту наступления припадка. Всего изучены 1656 полевок из 445 пометов. Результаты показали, что предрасположенность потомства к припадкам зависит от судорожного статуса их родителей (табл. 1). Доля потомства с припадками достоверно увеличивалась, если у одного или обоих родителей регистрировали судорожные состояния ($\chi^2 = 151.67, df = 3, p < 0.001$).

В парах «родители–потомки» с известным возрастом наступления первых припадков у обоих родителей и потомства (39 родительских пар, 90 детенышей) обнаружена достоверная корреляция среднего возраста наступления первых припадков, рассчитанного для родителей и потомков ($r = 0.42, p < 0.01$; рис. 3), свидетельствующая о существенном вкладе генов аддитивного действия в этот признак и возможности отбора по возрасту появления припадков.

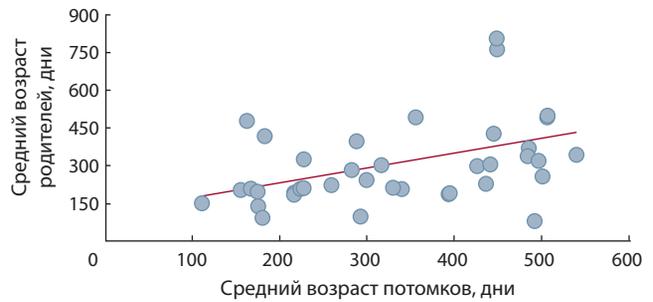


Рис. 3. Корреляция возраста наступления первых припадков в парах «средний родитель–средний потомок».

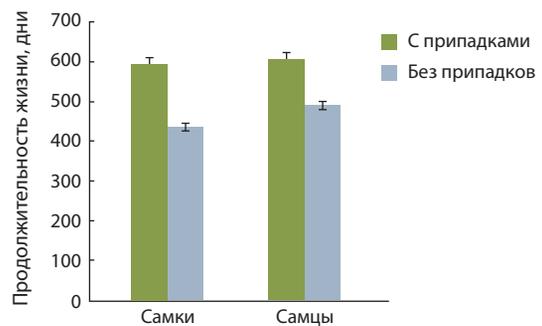


Рис. 4. Связь продолжительности жизни с припадками у самцов и самок водяной полевки.

Связь между судорожными припадками и продолжительностью жизни

Для выяснения связи между предрасположенностью к судорогам и продолжительностью жизни использовали смешанную линейную модель, включавшую фиксированные (наличие/отсутствие приступов и пол) и случайные (год рождения, идентификационный номер sibсовской группы) факторы. Установлено достоверное влияние на продолжительность жизни пола ($F_{1,1410.3} = 5.342, p = 0.021$) и судорожного статуса особи ($F_{1,1392.2} = 132.926, p < 0.001$). Самцы живут дольше, чем самки ($\beta = 24.041 \pm 10.402, t = 2.311, p = 0.021$). Продолжительность жизни животных без припадков достоверно ниже, чем проявляющих судорожную активность в ответ на хэндлинг ($\beta = -134.458 \pm 10.402, t = -11.529, p < 0.001$), рис. 4. Определена достоверная зависимость продолжительности жизни от года рождения (Wald-Z = 3.295, $p = 0.001$), а влияние принадлежности к sibсовской группе было статистически незначимым (Wald-Z = 1.419, $p = 0.156$).

На рис. 5 приведены кривые выживания сравниваемых групп полевок. Между ними обнаружены достоверные различия по критерию Гехана–Вилкоксона ($GW = -11.452, p < 0.001$).

Зависимость продолжительности жизни потомства от судорожного статуса родителей

Для выяснения зависимости продолжительности жизни потомства от судорожного статуса родителей с использованием смешанной линейной модели оценили влияние фиксированных факторов: пола, предрасположенности к

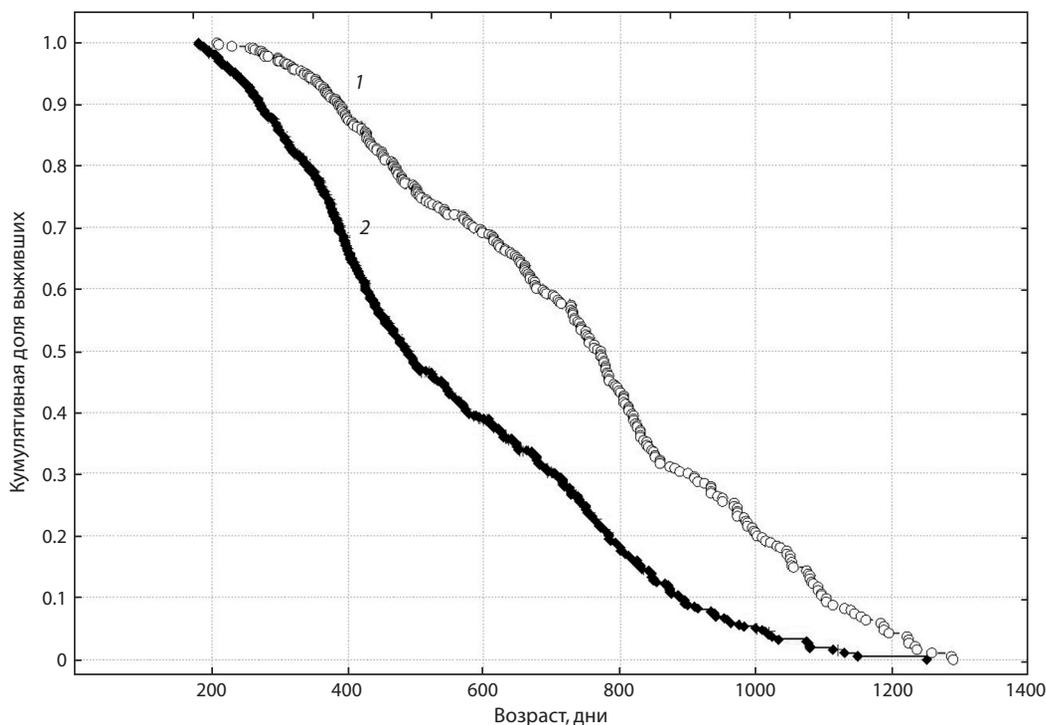


Рис. 5. Кривые выживания двух групп полевок: предрасположенных к судорожным припадкам (1) и без припадков (2).

Таблица 2. Продолжительность жизни потомства в зависимости от судорожного статуса родителей

Припадки у родителей		Всего потомков	Продолжительность жизни, дни ± SE
Мать	Отец		
Нет	Нет	540	482.0 ± 19.2
	Да	282	513.8 ± 21.5
Да	Нет	386	541.9 ± 20.4
	Да	241	523.2 ± 22.6

судорогам матери, отца и взаимодействия фенотипов родителей. Год рождения и идентификационный номер sibсовской группы включили в модель как случайные факторы. Продолжительность жизни зависела от пола ($F_{1,1413.6} = 4.580, p = 0.033$), судорожного статуса матери ($F_{1,366.2} = 7.280, p = 0.007$) и взаимодействия фенотипов матери и отца ($F_{1,376.4} = 4.024, p = 0.046$). Потомство пар, у которых либо мать, либо оба родителя не имели припадков, демонстрировало достоверно меньшую продолжительность жизни ($\beta = -39.442 \pm 12.664, t = -3.115, p = 0.002$ и $\beta = -50.504 \pm 25.176, t = -2.006, p = 0.046$ соответственно). Влияние судорожного статуса отца на продолжительность жизни потомства было статистически незначимым ($F_{1,393.5} = 0.253, p = 0.615$), как и влияние принадлежности к sibсовской группе (Wald-Z = 1.760, $p = 0.078$). Сведения о средней продолжительности жизни в зависимости от судорожного статуса родителей приведены в табл. 2.

Обсуждение

У водяных полевок при взятии в руки могут развиваться судорожные припадки, с одинаковой частотой у самцов и самок. Длительные тонико-клонические судороги в от-

вет на хэндинг отмечены у рыжей полевки (Schönecker, 2009), луговой полевки (Bronson, De La Rosa, 1994) и монгольской песчанки (Ludvig et al., 1991; Buckmaster, 2006). Развитие судорожного припадка у водяной полевки сходно с картиной припадка у рыжей и луговой полевок, крыс линии Крушинского–Молодкиной, только у рыжей и луговой полевок отсутствует фаза стремительного, или клонического, бега, характерная для припадков крыс указанной линии (Bronson, De La Rosa, 1994; Schönecker, 2009; Полетаева и др., 2017) и водяной полевки.

По данным литературы, рефлекторные эпилептиформные приступы, вызванные тактильными или акустическими стимулами, характерны только для мелких грызунов, что связано со структурно-функциональными особенностями их ЦНС, благодаря которым осуществляются патологические, с точки зрения человека, поведенческие реакции на стимулы, информирующие об опасности (Полетаева и др., 2017; Fedotova et al., 2021). Судорожные состояния, вероятно, выступают элементом адаптивного поведения, сформировавшегося в системе «хищник–жертва». Кратковременные клонические судороги в ответ на тактильную или акустическую стимуляцию могут оказы-

вать устрашающее воздействие на пернатых хищников, захватывающих добычу когтистыми лапами, а стремительный бег, как следующая фаза судорожного приступа, дает возможность жертвам быстро укрыться в безопасном месте.

Особь, предрасположенная к судорожным припадкам, могут иметь селективное преимущество при усилении пресса хищников. Известно, что численность специализированных пернатых хищников, обладающих высокой мобильностью, меняется синхронно с динамикой численности водяных полевок (Weber et al., 2002). Результаты скрещиваний водяных полевок, различающихся по предрасположенности к судорожным состояниям, указывают на генетическую детерминированность данного признака: доля потомства с припадками достоверно повышается, если у одного или особенно обоих родителей были припадки. Поскольку предрасположенность к судорожным состояниям у водяных полевок наследуется, то повышение частоты встречаемости особей с припадками в фазы спада и депрессии численности может быть связано с положительным отбором по склонности к припадкам в фазу пика численности при возрастании пресса пернатых хищников, увеличением инбридинга при низкой численности, случайными процессами.

Минимальный возраст регистрации припадков у водяной полевки составляет 39 дней, максимальный – 1105, медианный – 274 дня. У рыжей полевки медиана возраста первого наблюдения приступа – 157 дней (Schönecker, 2009). У полевок и песчанок судороги появляются в более позднем возрасте, чем у склонных к судорогам лабораторных крыс и мышей.

У водяной полевки возраст появления первых припадков – наследуемый признак, по которому возможен успешный отбор. Выявление основной мутации, запускающей припадок, и механизмов, контролирующих возрастную динамику судорожных состояний, может дать представление об особенностях развития судорожных состояний у других млекопитающих. В настоящее время известно, что 70–80 % случаев эпилепсии связаны с одним или несколькими генетическими факторами, остальным сопутствуют приобретенные состояния, такие как инсульт, опухоль или травма головы (Myers, Mefford, 2015).

Сохранению в популяции генов, контролирующих предрасположенность к судорожным состояниям в ответ на хэндлинг, способствует их положительный плейотропный эффект в отношении продолжительности жизни. Нами показано, что особи с припадками в условиях вивария живут дольше, чем особи с нормальным поведенческим фенотипом. Результаты противоречат данным, полученным в исследованиях на мышах, в которых изучали влияние отдельных генов на эпилептогенез и продолжительность жизни (Marshall et al., 2021), что указывает на многообразие генетических механизмов, опосредующих связь подобного поведенческого фенотипа с жизнеспособностью.

Наличие общих звеньев в эффектах генов, контролирующими наступление судорожных приступов в ответ на хэндлинг и продолжительность жизни у водяной полевки, подтверждает данные о положительном влиянии судорожного статуса матери на продолжительность жизни потомства. Потомство матерей с припадками живет дол-

ше, чем потомство матерей с нормальным фенотипом, а от судорожного статуса отца продолжительность жизни потомства не зависит. Возможно, с генетической предрасположенностью самок к припадкам скоррелированы физиологические показатели в период беременности, лактационная способность или материнское поведение, от которых, в свою очередь, зависит жизнеспособность потомства, что мы планируем выяснить в будущем.

Таким образом, водяная полевка может служить подходящим модельным объектом для изучения не только природы судорожных состояний, но и эволюции долголетия. Требуются дальнейшие исследования физиологических и генетических механизмов контроля судорожных припадков у водяной полевки, вызванных хэндлингом, а также связи предрасположенности к припадкам с характеристиками жизненного цикла.

Заключение

Впервые установлено, что у водяной полевки в ответ на хэндлинг развиваются судорожные припадки. При содержании в условиях вивария доля животных, предрасположенных к судорожным припадкам, среди отловленных в фазы спада–депрессии численности природной популяции выше, чем среди отловленных в фазы подъема–пика численности. Предрасположенность к развитию судорог у водяной полевки – наследуемый признак, скоррелированный с продолжительностью жизни, что указывает на возможность естественного и искусственного отбора по этому признаку. Полученные данные открывают возможность выведения линий, различающихся по склонности к развитию эпилептиформных припадков в ответ на хэндлинг, для исследования механизмов эпилептогенеза и долголетия.

Список литературы / References

- Водяная полевка: Образ вида. М.: Наука, 2001;527.
[The Water vole: an image of the species. Moscow: Nauka, 2001;527. (in Russian)]
- Евсиков В.И., Музыка В.Ю., Назарова Г.Г., Потапова О.Ф., Потапов М.А. Влияние гидрологических условий на интенсивность воспроизводства и структуру популяции водяной полевки *Arvicola amphibius*. *Экология*. 2017;3:226-229. DOI 10.7868/S0367059717030052.
- [Evsikov V.I., Muzyka V.Y., Nazarova G.G., Potapova O.F., Potapov M.A. Effect of hydrological conditions on reproduction rate and population structure of the European water vole, *Arvicola amphibius*. *Ekologia = Russian Journal of Ecology*. 2017;48(3):290-293. DOI 10.1134/S1067413617030055]
- Кротова Л.Г. Изменения надпочечников и углеводного обмена у водяной полевки (*Arvicola terrestris*) в весенне-летний период. В: Вопросы внутривидовой изменчивости млекопитающих. Труды института биологии. Свердловск, 1962;29:129-140.
- [Krotova L.G. Changes in the adrenal glands and carbohydrate metabolism in the water vole (*Arvicola terrestris*) in the spring-summer period. In: Issues of the intraspecific variability of mammals. Proceedings of the Institute of Biology. Sverdlovsk, 1962;29:129-140. (in Russian)]
- Полетаева И.И., Костына З.А., Сурина Н.М., Федотова И.Б., Зорина З.А. Генетическая линия крыс Крушинского–Молодкиной как уникальная экспериментальная модель судорожных состояний. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(4):427-434. DOI 10.18699/VJ17.261.

- [Poletaeva I.I., Kostyna Z.A., Surina N.M., Fedotova I.B., Zorina Z.A. The Krushinsky–Molodkina genetic rat strain as a unique experimental model of seizure states. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(4): 427-434. DOI 10.18699/VJ17.261. (in Russian)]
- Bronson F.H., De La Rosa J. Tonic-clonic convulsions in meadow voles. *Physiol. Behav.* 1994;56(4):683-685. DOI 10.1016/0031-9384(94)90227-5.
- Buchhalter J.R. Animal models of inherited epilepsy. *Epilepsia*. 1993; 34(Suppl. 3): S31-S41. DOI 10.1111/j.1528-1157.1993.tb05921.
- Buckmaster P.S. Inherited epilepsy in Mongolian gerbils. In: Pitkänen A., Schwartzkroin P.A., Moshé S.L. (Eds.). *Models of seizures and epilepsy*. Ch. 21. Burlington: Academic Press, 2006;273-294. DOI 10.1016/b978-012088554-1/50023-2.
- Catala A., Cousillas H., Hausberger M., Grandgeorge M. Dog alerting and/or responding to epileptic seizures: A scoping review. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208280. DOI 10.1371/journal.pone.020828.
- Fedotova I.B., Surina N.M., Nikolaev G.M., Revishchin A.V., Poletaeva I.I. Rodent brain pathology, audiogenic epilepsy. *Biomedicines*. 2021;9(11):1641. DOI 10.3390/biomedicines9111641.
- Groner B.P., Baraban S.C. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. *Nat. Neurosci.* 2015;18(3):339-343. DOI 10.1038/nn.3934.
- Gülersoy E., İyigün S.S., Erol B.B. An overview of seizures and epilepsy in rabbits: etiological differences and clinical management. *Nauk. Visn. Vet. Med.* 2021;1(165):159-164. DOI: 10.33245/2310-4902-2021-165-1-159-164.
- Jackson R.K. Unusual laboratory rodent species: research uses, care, and associated biohazards. *ILAR J.* 1997;38(1):13-21. DOI 10.1093/ilar.38.1.13.
- Ludvig N., Farias P.A., Ribak C.E. An analysis of various environmental and specific sensory stimuli on the seizure activity of the Mongolian gerbil. *Epilepsy Res.* 1991;8(1):30-35. DOI 10.1016/0920-1211(91)90033-c.
- Marshall G.F., Gonzalez-Sulser A., Abbott C.M. Modelling epilepsy in the mouse: challenges and solutions. *Dis. Model. Mech.* 2021;14(3): dmm047449. DOI 10.1242/dmm.047449.
- Muñoz L.J., Carballosa-Gautam M.M., Yanowsky K., García-Atarés N., López D.E. The genetic audiogenic seizure hamster from Salamanca: The GASH:Sal. *Epilepsy Behav.* 2017;71(Pt. B):181-192. DOI 10.1016/j.yebeh.2016.03.002.
- Myers C.T., Mefford H.C. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med.* 2015;7(1):91. DOI 10.1186/s13073-015-0214-7.
- Okudan Z.V., Özkara Ç. Reflex epilepsy: triggers and management strategies. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018;14:327-337. DOI 10.2147/NDT.S107669.
- Pakozdy A., Halasz P., Klang A. Epilepsy in cats: theory and practice. *J. Vet. Intern. Med.* 2014;28(2):255-263. DOI 10.1111/jvim.12297.
- Schönecker B. Handling-induced tonic/clonic seizures in captive born bank voles (*Clethrionomys glareolus*). *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2009; 118(1-2):84-90. DOI 10.1016/j.applanim.2009.02.02.
- Skradski S.L., White H.S., Ptáček L.J. Genetic mapping of a locus (mass1) causing audiogenic seizures in mice. *Genomics*. 1998;49(2): 188-192. DOI 10.1006/geno.1998.5229.
- Weber J.-M., Aubry S., Ferrari N., Fischer C., Lachat Feller N., Meia J.-S., Meyer S. Population changes of different predators during a water vole cycle in a central European mountainous habitat. *Ecography*. 2002;25(1):95-101. DOI 10.1034/j.1600-0587.2002.250111.

ORCID ID

G.G. Nazarova orcid.org/0000-0001-8067-7596
L.P. Proskurnyak orcid.org/0000-0001-6138-2696

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке бюджетного проекта № 122011800268-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 08.02.2022. После доработки 18.04.2022. Принята к публикации 19.04.2022.