



DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_46

ГЛИАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ КОРЫ ОБОИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЖИВОТНЫХ ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПАРЦИАЛЬНЫХ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

М. А. Корнеева¹, И. А. Семёник¹, А. О. Парашенко¹, Е. В. Фёдорова¹,
В. С. Терехов², С. Н. Рябцева¹

¹ Государственное научное учреждение

«Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»,
Академическая ул., 28, Минск, Беларусь, 220072

² Учреждение здравоохранения

«Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»,
Ф. Скорины ул., 24, Минск, Беларусь, 220114

РЕЗЮМЕ. Важным фактором в эпилептогенезе, который не регулируется непосредственно нейронами, является глия. Глиальная реакция в эпилептогенном очаге изучена широко. В настоящем исследовании выполнена оценка глиальной пролиферации в обоих полушариях головного мозга подопытных животных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить характер глиальной реакции в коре правого и левого полушария головного мозга крыс на электрическую стимуляцию эпилептических приступов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: экспериментальное исследование проведено на 82 крысах линии Wistar. Первая группа (n=10) — интактный контроль; вторая группа (n=20) — животные с внутримозговой имплантацией электрода, без стимуляции эпилептических приступов; третья группа (n=20) — животные с электрической стимуляции парциальных эпилептических приступов; четвертая группа (n=20) — животные с электрической стимуляции генерализованных эпилептических приступов. Во всех группах проведено иммуногистохимическое исследование с маркерами глиальных и микроглиальных клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Электрическая стимуляция парциальных и генерализованных приступов сопровождается реактивной пролиферацией астроцитов и клеток микроглии в коре правого и левого полушария головного мозга экспериментальных животных и олигодендроцитов в области коры правого полушария головного мозга грызунов при электрической стимуляции генерализованных приступов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Электрическая стимуляция парциальных и генерализованных эпилептических приступов сопровождается нарастанием пролиферативной активности астроцитов и клеток микроглии в коре правого и левого полушария головного мозга экспериментальных животных и олигодендроцитов в области коры только правого полушария головного мозга грызунов при электрической стимуляции генерализованных приступов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, фокальные и генерализованные приступы, глия, клеточная плотность

Для цитирования: Корнеева М. А., Семёник И. А., Парашенко А. О., Фёдорова Е. В., Терехов В. С., Рябцева С. Н. Глиальная реакция коры обоих полушарий головного мозга животных при электрической стимуляции парциальных и генерализованных эпилептических приступов (экспериментальное исследование). *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2022;14(4):46–51. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_46

GLIAL RESPONSE OF THE CORTEX OF TWO HEMISPHERES OF THE BRAIN OF ANIMALS FOLLOWING ELECTRICAL STIMULATION OF PARTIAL AND GENERALIZED EPILEPTIC SEIZURES (EXPERIMENTAL STUDY)

Korneeva M.A.¹, Siamionik I.A.¹, Parashchenko A.O.¹, Fiodarava E.V.¹, Terekhov V.S.², Rjabceva S.N.¹

¹ State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”,
Minsk, Belarus, 28, Akademicheskaya st., Minsk, 220072, Belarus

² Health Institution “Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery”,
24, F. Skorina st., Minsk, 220114, Belarus

SUMMARY: glia plays a significant role in epileptogenesis. As a known, glial reactions occur in the epileptogenic focus. In this study we analyzed the glial proliferation in the cortex of two hemispheres of the brain of rodents.

PURPOSE OF THE STUDY: to analyze the glial reaction in the cerebral cortex of rats which occurs by electrical stimulation of epileptic seizures.

MATERIALS AND METHODS: 82 Wistar rats were included in experimental study. The first group (n=10) — intact control; the second group (n=20) — animals with intracerebral electrode implantation, without stimulation; the third group (n=20) — animals with partial epileptic seizures; the fourth group (n=20) — animals with generalized epileptic seizures. An immunohistochemical study was performed with markers of glial cell.

RESULTS. The proliferative activity of astrocytes and microglial cells in the both cerebral cortex of rodents after stimulation of partial and generalized seizures and also oligodendrocytes of the right cortex of the brain of rodents after stimulation of generalized seizures were detected.

CONCLUSION. Electrical stimulation of partial and generalized seizures is accompanied by reactive proliferation of astrocytes and microglial cells in the cortex of the right and left hemispheres of the brain of experimental animals and oligodendrocytes in the cortex of the right hemisphere of the brain of rodents during electrical stimulation of generalized seizures.

KEY WORDS: focal and generalized seizures, glia, cell density.

For citation: Korneeva M.A., Siamionik I.A., Parashchenko A.O., Fiodarava E.V., Terekhov V.S., Rjabceva S.N. Glial response of the cortex of two hemispheres of the brain of animals following electrical stimulation of partial and generalized epileptic seizures (experimental study). *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(4):46–51. DOI 10.56618/20712693_2022_14_4_46

Введение. Сложные морфоструктурные и функциональные изменения вещества головного мозга, такие как гибель нейронов, нейрогенез, реактивный астроглиоз, активация микроглии и нарушение регуляции медиаторов воспаления, являются морфологическим субстратом развития эпилепсии [1–3]. Развитие воспаления и иммунной реакции вещества головного мозга считается важным фактором в эпилептогенезе, который не регулируется непосредственно нейронами. Продукция определенных медиаторов воспаления приводит к нарушению стабильности и гиперактивности глиальных и нейрональных клеток, что является причиной развития эпилептического очага [4,5]. Однако механизмы эпилептогенеза требуют дальнейшего уточнения. Цель данного исследования — оценить характер глиальной реакции в коре правого и левого полушария головного мозга крыс на электрическую стимуляцию эпилептических приступов.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на беспородных белых крысах линии Wistar с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с законодательством, с соблюдением принципов биоэтики и положений Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для научных исследований (Страсбург, 1986) [6]. В ходе эксперимента проводилась имплантация внутримозгового и подкожного игольчатых электродов с последующей стимуляцией электрическим током с помощью тест-стимулятора «Медтроник-3625». Для определения точки трепанации, которая локализовалась в правом полушарии на 2 мм выше и правее от брегмы (точки пересечения сагитального и венечного шва на черепе подопытного животного), использовали стереотаксический аппарат. Красный электрод (диаметром 0,6 мм и длиной 5 мм) сгибали под углом в 90° таким образом что внутримозговая часть была длинной не более 3 мм и помещали во фрезевое отверстие, протыкая твердую мозговую оболочку и внедряя в вещество мотосенсорной зоны коры правого полушария голов-

ного мозга животного на глубину 2–3 мм. Черный электрод (диаметром 0,6 мм и длиной 5 мм) сгибали в виде петли, фиксировали к мягким тканям апоневроза и/или надкостницы левой половиной черепа крысы, располагали подкожно. Через контаппертуры в шейной области крысы на спине выводились концы игольчатых электродов, к которым прикрепляли зажимы тест-стимулятора для подачи электрического тока. Для стимуляции были выбраны следующие параметры: частота импульсов — 80 Гц, ширина пульса — 800 мксек, амплитуда пульса тока — от 0 до 10 В. При этом при амплитуде пульса тока до 4,5 В у крыс наблюдались парциальные судороги, в диапазоне от 4,5 до 5,5 В — парциальные или со вторичной генерализацией и выше 5,5 В — генерализованные судороги. Подопытные крысы стимулировались один раз в сутки ежедневно (за исключением выходных) в течение двух недель. Средняя длительность стимуляции парциального эпилептического приступа у грызунов составила $5,01 \pm 0,36$ сек. Средняя длительность стимуляции генерализованного приступа у крыс была $6,03 \pm 0,47$ сек. Все животные были выведены из эксперимента спустя 14 дней от начала стимуляции путем введения смертельной дозы тиопентала натрия (200 мг/г веса животного). Вовремя некропсии был извлечен мозг каждого грызуна.

Проводился расчет клеточной плотности в мотосенсорной зоне коры правого (ипсилатеральный участок) и левого (контралатеральный участок) головного мозга подопытных животных. Для визуализации клеток глии вещества головного мозга крыс проводилось иммуногистохимическое исследование с маркером микроглиальных клеток (Iba-1, клон AIF1, P55008, FineTest, Китай, 1:2000), с глиальным фибриллярным кислым белком (маркер GFAP, клон P14136, FineTest, Китай, 1:40000) и маркером олигодендроцитов (Olig-2, клон Q13516, FineTest, Китай, 1:1500). В 10-ти неперекрывающихся полях зрения мотосенсорной зоны коры правого и левого полушария головного мозга животных при увеличении микроскопа $\times 400$ (Optec, Китай) выполнена оцифровка гистологиче-

ских изображений, проведен подсчет количества астроцитов, олигодендроцитов и клеток микроглии с использованием программы Image J (США) и ее приложения «Multi-point» (площадь поля зрения составила 66585,35 мкм²), рассчитана клеточная плотность (КП) для каждого типа клеток в поле зрения.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета Statistica 10 (Statsoft Inc., США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (25 %; 75 %). Для определения достоверности различий анализируемых параметров использовали непараметрические методы: при сравнении четырех групп — тест Крускала-Уоллиса, при сравнении двух групп — тест Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при критерии значимости $p < 0,05$.

Результаты. Эксперимент проведен на 70 крысах Wistar обоего пола, средняя масса животных составила $293,2 \pm 1,9$ г. Были сформированы четыре группы исследования: первая — интактные животные ($n=10$), вторая — животные после имплантации электродов без последующей электрической стимуляции ($n=20$), третья — крысы после имплантации электродов и электрической стимуляции парциальных эпилептических приступов ($n=20$), четвертая — грызуны после имплантации электродов с последующей стимуляцией генерализованных эпилептических приступов ($n=20$).

Клеточная плотность астроцитов мотосенсорной зоны коры правого полушария (МЗКПП) головного мозга крыс первой и второй групп эксперимента, несмотря на реактивное увеличение количества астроцитов в коре правого полушария после внутримозговой имплантации электрода, статистически не была различной ($p=0,3154$). Для третьей группы животных было характерно достоверное увеличение КП астроцитов в правом полушарии по сравнению с контрольной ($p=0,0023$) и второй ($p=0,0165$) группами исследования. При стимуляции генерализованных приступов КП астроцитов правого полушария грызунов достоверно нарастала по сравнению с данными контрольной ($p < 0,0001$), второй ($p < 0,0001$) и третьей ($p < 0,0001$) групп исследования (табл. 1).

Статистически значимых отличий по КП астроцитов мотосенсорной зоны коры левого полушария (МЗКЛП) головного мозга животных между первой

и второй группами исследования не выявлено. В третьей группе исследования установлено статистически значимое нарастание КП астроцитов по сравнению с контрольной ($p=0,0003$) и второй ($p=0,0012$) группами эксперимента. После стимуляции генерализованных приступов наблюдалось нарастание КП астроцитов в МЗКЛП головного мозга грызунов по сравнению с контрольной ($p < 0,0001$), второй ($p < 0,0001$) и третьей ($p < 0,0001$) группами исследования (таблица 1).

Клеточная плотность Iba-1-позитивных клеток МЗКПП головного мозга крыс второй группы по сравнению с интактной группой была без статистически значимых различий ($p=0,0642$). Отмечены достоверные различия КП клеток микроглии МЗКПП в третьей группе подопытных животных по сравнению с первой ($p < 0,0001$) и второй ($p < 0,0001$) группами исследования (таблица 2).

В четвертой группе грызунов установлено нарастание КП микроглиального компонента в МЗКПП головного мозга крыс по сравнению с контрольной ($p=0,0007$) и второй ($p=0,0252$) группой исследования. Однако отмечалось некоторое снижение клеточной плотности микроглии по сравнению с третьей группой животных ($p=0,064$). Снижение плотности Iba-1-позитивных клеток может свидетельствовать о гибели данного типа клеток при стимуляции генерализованных эпилептических приступов. По сравнению с контрольной группой эксперимента в мотосенсорной зоне коры левого полушария головного мозга крыс статистически значимые различия по КП микроглиальных клеток отмечены только у животных четвертой группы исследования ($p=0,0096$). Также выявлены различия между данными показателями в третьей и четвертой группах эксперимента ($p=0,0366$).

Клеточная плотность олигодендроцитов МЗКПП животных первой и второй группы были без статистических различий ($p=0,6161$). В третьей группе исследования отмечено достоверное увеличение КП олигодендроцитов в коре правого полушария по сравнению с первой ($p=0,0278$) и второй ($p=0,0371$) группами эксперимента. В четвертой группе грызунов КП олигодендроцитов МЗКПП была выше чем в первой ($p=0,0004$) и второй ($p=0,0012$) группах, без достоверных различий с данными третьей группы исследования ($p=0,2100$, таблица 3).

Таблица 1. Характеристика клеточной плотности астроцитов моторной зоны коры правого и левого полушария головного мозга грызунов групп исследования
Table 1. Characteristics of the cell density of astrocytes in the motor cortex of the right and left cerebral hemispheres of the rodents of the study groups

Морфометрический критерий, Me (25 %; 75 %)	Группы исследования				Критерий значимости
	первая	вторая	третья	четвертая	
Клеточная плотность в правом полушарии, клеток/мм ²	105,2 (60,1; 195,3)	157,7 (75,1; 247,9)	195,3 (65,3; 255,4)	323,0 (225,4; 334,5)	$p < 0,0001^*$
Клеточная плотность в левом полушарии, клеток/мм ²	120,2 (90,2; 150,3)	120,2 (90,2; 180,3)	165,3 (135,2; 225,4)	240,4 (195,3; 300,5)	$p < 0,0001^*$

*Примечание: указан критерий значимости теста Крускала-Уоллиса

Таблица 2. Характеристика клеточной плотности клеток микроглии моторной зоны коры правого и левого полушария головного мозга грызунов групп исследования. Table 2. Characteristics of cell density of microglial cells in the motor cortex of the right and left hemispheres of the rodents of the study groups

Морфометрический критерий, Me (25 %;75 %)	Группы исследования				Критерий значимости
	первая	вторая	третья	четвертая	
Клеточная плотность в правом полушарии, клеток /мм ²	104,4 (74,50;134,20)	134,18 (104,30;149,1)	178,91 (164,0;208,72)	149,09 (119,28;208,67)	p<0,0001*
Клеточная плотность в левом полушарии, клеток /мм ²	96,9 (89,50;104,40)	104,37 (74,55;134,19)	104,36 (89,46;119,27)	119,3 (104,4;134,2)	p=0,0171*

*Примечание: указан критерий значимости теста Крускала-Уоллиса

Таблица 3. Характеристика клеточной плотности олигодендроцитов моторной зоны коры правого и левого полушария головного мозга грызунов групп исследования. Table 3. Characteristics of the cell density of oligodendrocytes in the motor cortex of the right and left hemispheres of the rodents of the study groups

Морфометрический критерий, Me (25 %;75 %)	Группа исследования				Критерий значимости
	первая	вторая	третья	четвертая	
Клеточная плотность коры правого полушария, клеток/мм ²	255,3 (210,3;285,3)	270,3 (187,7;337,9)	300,4 (225,3;390,5)	345,4 (255,3;405,5)	p=0,007*
Клеточная плотность коры левого полушария, клеток/мм ²	255,3 (217,8;307,9)	254,8 (193,7;334,8)	255,3 (195,2;345,4)	300,4 (225,3;390,5)	p=0,2801*

*Примечание: указан критерий значимости теста Крускала-Уоллиса

В коре левого полушария головного мозга грызунов групп исследования клеточная плотность олигодендроцитов статистически не отличалась от контрольных значений и при межгрупповом сравнении.

Таким образом, реактивный астроглиоз, пролиферация клеток микроглии и олигодендроцитов отмечена в анализируемом участке (зона имплантации внутримозгового электрода) правого полушария головного мозга подопытных животных после электрической стимуляции парциальных и генерализованных эпилептических приступов. Также реактивный астроглиоз обнаружен в контрлатеральном участке коры левого полушария головного мозга грызунов после индукции парциальных и генерализованных эпилептических приступов. Активация клеток микроглии выявлена в контрлатеральном участке коры левого полушария головного мозга грызунов после стимуляции генерализованных эпилептических приступов.

Заключение. В ходе проведенного эксперимента в мотосенсорной зоне правого полушария головного мозга подопытных животных был создан «эпилептогенный» очаг путем внедрения внутримозгового электрода в вещество головного мозга на глубину 2–3 мм. Второй электрод, необходимый для замыкания электрической цепи, был расположен подкожно в области левого полушария головного мозга грызунов. У животных проводилась электрическая стимуляция парциальных (третья группа) и генерализованных (четвертая группа) эпилептических приступов ежедневно в течение 14 дней. В исследование также были включены контрольная группа и группа животных, которым выполнена имплантация внутримозгового и подкожного электродов без последующей стимуляции эпилептических приступов. Данная группа позволила

оценить посттравматические изменения вещества головного мозга крыс, возникшие после имплантации внутримозгового электрода.

Поле травматического повреждения мотосенсорной зоны коры правого полушария головного мозга экспериментальных животных (вторая группа исследования) достоверных различий по клеточной плотности астроцитов ($p=0,3154$), клеток микроглии ($p=0,0642$) и олигодендроцитов ($p=0,6161$) по сравнению с группой контроля к 14-м суткам эксперимента не выявлено. В то время как после электрической стимуляции парциальных и генерализованных эпилептических приступов отмечено нарастание пролиферативной активности астроцитов, клеток микроглии и олигодендроцитов в мотосенсорной зоне коры правого полушария головного мозга экспериментальных животных по сравнению с данными контрольной группы исследования (рисунок 1).

Полученные нами данные о реактивной пролиферации клеток макро- и микроглии в экспериментально созданном «эпилептогенном» очаге в головном мозге подопытных грызунов соответствуют результатам исследований по выявлению признаков глиоза и нейровоспаления в эпилептогенных очагах головного мозга пациентов, страдавших фармакорезистентной эпилепсией [7–11]. Однако в ходе проведенного исследования выявлены различия реактивной пролиферации анализируемых групп клеток вещества головного мозга в зависимости от типа эпилептических приступов, что сложно оценить в образцах головного мозга пациентов, страдавших фармакорезистентной эпилепсией, так как зоны головного мозга, где локализовался эпилептогенный очаг, могут отличаться. После электрической стимуляции генерализованных приступов у подопытных животных отмечено досто-

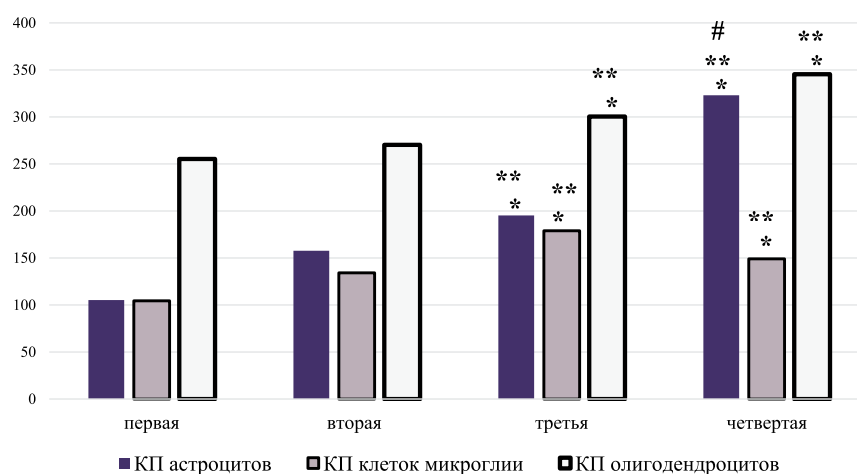
верное нарастание клеточной плотности астроцитов по сравнению с группой грызунов, у которых были индуцированы парциальные эпилептические приступы (рисунок 1), что указывает на большую вовлеченность астроцитов в эпилептогенный процесс.

В мотосенсорной зоне коры левого полушария головного мозга подопытных животных также отмечена реактивная пролиферация астроцитов в группе грызунов после индуцирования парциальных эпилептических приступов ($p=0,0003$ при сравнении с группой контроля, рисунок 2).

В мотосенсорной зоне коры левого полушария головного мозга животных после электрической индукции генерализованных эпилептических приступов достоверно возросла клеточная плотность астроцитов и клеток микроглии по сравнению с аналогич-

ными показателями остальных групп исследования (рисунок 2).

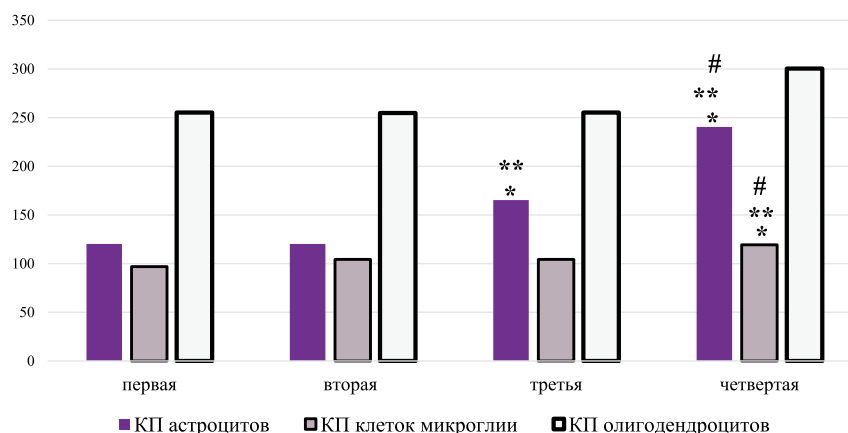
Выявленные изменения клеточной плотности астроцитов и клеток микроглии в мотосенсорной зоне коры левого полушария головного мозга крыс, вероятно, является проявлением реактивных изменений на воздействие электрического тока при замыкании электрической петли между электродами, однако не следует исключать возможность «зеркального» поражения вещества головного мозга при формировании эпилептического очага. Признаки активации астроцитов и клеток микроглии в контрлатеральном участке (от эпилептогенного очага) головного мозга могут объяснять появление новых эпилептогенных зон у пациентов после хирургического удаления первичного очага.



Примечание: * — достоверные различия по сравнению с группой контроля, ** — достоверные различия по сравнению со второй группой, # — достоверные различия по сравнению с третьей группой исследования, тест Манна-Уитни

Рисунок 1. Клеточная плотность астроцитов, клеток микроглии и олигодендроцитов в коре правого полушария головного мозга животных групп исследования.

Figure 1. Cellular density of astrocytes, microglial cells and oligodendrocytes in the cortex of the right hemisphere of the brain of animal study groups.



Примечание: * — достоверные различия по сравнению с группой контроля, ** — достоверные различия по сравнению со второй группой, # — достоверные различия по сравнению с третьей группой исследования, тест Манна-Уитни

Рисунок 2. Клеточная плотность астроцитов, клеток микроглии и олигодендроцитов в коре левого полушария головного мозга животных групп исследования.

Figure 2. Cellular density of astrocytes, microglial cells and oligodendrocytes in the cortex of the left hemisphere of the brain of animal study groups.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Фундаментальные и прикладные науки — медицине», задание 1.31 «Изучение структурных изменений ткани головного мозга при прогрессировании эпилепсии от фокальных к вторичным генерализованным эпилептическим приступам» (2019–2020 гг.).

Financing. The work was carried out within the framework of the State Research Program of the Republic of Belarus “Fundamental and applied sciences — for medicine”, project 1.31 “Study of structural changes in brain tissue during the progression of epilepsy from focal to secondary generalized epileptic seizures” (2019–2020).

ORCID авторов / ORCID of authors:

Корнеева Марина Александровна/
Korneeva Marina Alexandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-7882-6107>

Семёник Ирина Александровна/
Siamionik Iryna Alexandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-7520-1945>

Паращенко Анастасия Олеговна/
Parashchenko Anastasia Olegovna
<https://orcid.org/0000-0002-2611-9726>

Фёдорова Екатерина Викторовна/
Fiodarava Ekaterina Viktorovna
<https://orcid.org/0000-0003-3592-6252>

Терехов Владимир Сергеевич/Terekhov Vladimir Sergeevich
<https://orcid.org/0000-0003-0268-9318>

Рябцева Светлана Николаевна/Rjabceva Svetlana Nikolaevna
<https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

Литература/References

- Magalhaes DM, Pereira N, Rombo DM, Beltrao-Cavacas C, Sebastiao AM, Valente CA. Ex vivo model of epilepsy in organotypic slices — a new tool for drug screening. *Journal of Neuroinflammation*. 2018;15(203):18. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1225-2>
- Lukasiuk K, Becker AJ. Molecular Biomarkers of Epileptogenesis. *Neurotherapeutics*. 2014;11:319–323. <https://doi.org/10.1007/s13311-014-0261-6>
- Александров М. В., Улитин А. Ю., Берснев В. П., Павловская М. Е., Абрамов К. Б., Архипова Н. Б. Структурно-функциональная организация эпилептического очага. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2017;9(2):5–9. [Aleksandrov MV, Ulitin AY, Bersnev VP, Pavlovskaya ME, Abramov KB, Arkhipova NB. Structural and functional organization of the epileptic focus. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2017; 9(2):5–9. (In Russ.).]
- Куралбаев А. К., Забродская Ю. М., Иванова Н. Е., Касумов В. Р., Берснев В. П., Телегина А. А., Ситовская Д. А., Гохман Е. А. Патоморфологические изменения гиппокампа при височной эпилепсии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2017;9(2):72–77. [Kuralbaev AK, Zabrodskaya YuM, Ivanova NE, Kasumov VR, Bersnev VP, Telegina AA, Sitovskaya DA, Gokhman EA. Pathological changes in the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2017; 9(2):5–9. (In Russ.).]
- Cordero-Arreola J, West RM, Mendoza-Torreblanca J, Mendez-Hernandez E, Salas-Pacheco J, Menendez-Gonzalez M, Freire RC, Machado S, Murillo-Rodriguez E, Nardi A, Arias-Carrion O. The Role of Innate Immune System Receptors in Epilepsy Research. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(7):749–762. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170725145549>
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Explanatory Report. Strasbourg. 1986;123. Accessed March 18, 1986. <http://www.worldlii.org/int/other/treaties/COETSER/1986/1.html>
- Ситовская Д. А., Забродская Ю. М., Соколова Т. В., Куралбаев А. К., Нездоровина В. Г., Доброгорская Л. Н. Структурная гетерогенность эпилептических очагов при локальной фармакорезистентной эпилепсии. Архив патологии. 2020; 82(6):5–15. [Sitovskaya DA, Zabrodskaya YuM, Sokolova TV, Kuralbaev AK, Nezdrovina VG, Dobrogorskaya LN. Structural heterogeneity of epileptic foci in local pharmacoresistant epilepsy. *Archiv patologii*. 2020; 82(6):5–15. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/patol2020820615>
- Сухова А. И., Пимонов Д. А., Забродская Ю. М. Воспалительные реакции в эпилептических очагах при фармакорезистентной эпилепсии. Известия Российской военно-медицинской академии. 2020; 39(1–2):170–173 [Sukhovaya AI, Pimonov DA, Zabrodskaya Yu M. Inflammatory reactions in epileptic foci in drug-resistant epilepsy. *Izvescia Rossiiskoi voenno-medicinskoi akademii*. 2020; 39(1–2):170–173. (In Russ.).]
- Литовченко А. В., Забродская Ю. М., Ситовская Д. А., Хужахметова Л. К., Нездоровина В. Г., Бажанова Е. Д. Экспрессия маркеров нейровоспаления и апоптоза в височной доле головного мозга у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2021; 57(5):411–419. [Litovchenko AV, Zabrodskaya YuM, Sitovskaya DA, Khuzhakhmetova LK, Nezdrovina VG, Bazhanova E. D. Expression of markers of neuroinflammation and apoptosis in the temporal lobe of the brain in patients with drug-resistant epilepsy. *Zhurnal ievoluzionnoi biochimii i fiziologii*. 2021; 57(5):411–419. (In Russ.).] <https://doi.org/10.31857/S004445292105003X>
- Zabrodskaya Y. M., Gaykov, O. N., Alexandrov M. V. et al., Paramonova, N. M., Sitovskaya, D. A., Litovchenko, A. V., Sokolova, T. V., Cherenkova, S. E., & Bazhanova, E. D. (2022). Epileptic Focus in Drug-Resistant Epilepsy: Structure, Organization, and Pathophysiology. In (Ed.), *Epilepsy — Seizures Without Triggers* [Working Title]. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108395>
- Sokolova, T. V. Zabrodskaya, Y.M.; Litovchenko, A.V. et al. Paramonova, N.M.; Kasumov, V.R.; Kravtsova, S.V.; Skiteva, E.N.; Sitovskaya, D.A.; Bazhanova, E. D. Relationship between Neuroglial Apoptosis and Neuroinflammation in the Epileptic Focus of the Brain and in the Blood of Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 12561. <https://doi.org/10.3390/ijms232012561>