

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА

Біологічний факультет

Кафедра фізіології людини і тварин

**Дипломна робота**  
спеціаліста

на тему: **«Ефекти протисудомних препаратів на прискорене формування коразолового кіндлінгу у мишей»**

«Effects of anticonvulsant preparations on the rapid of pentylenetetrazol-induced kindling in mice»

Виконала: студентка денної форми навчання  
спеціальність 091 Біологія  
**Літовченко Анастасія Миколаївна**

**Науковий керівник**  
Старший викладач  
Павліченко Ольга Дмитрівна

**Рецензент:**  
кандидат біологічних наук, доцент  
Русакова Марія Юріївна

Рекомендовано до захисту:  
Протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_\_\_ від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ р.

В. о. завідувач кафедри  
\_\_\_\_\_ Сьомік Л. І.  
(підпис)

Захищено на засіданні ЕК № 1  
Протокол № \_\_\_\_\_ від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ р.  
Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бал)

Голова ЕК  
\_\_\_\_\_ Філіпова Т. О.  
(підпис)

Одеса – 2017

## АНОТАЦІЯ

Проведено дослідження впливу введення пікамілону у дозі 50 мг/кг та комбінованого препарату вальпроату натрію та вальпроєвої кислоти (10:1) на особливості поведінки дорослих мишей при формуванні швидкого коразолового кіндлінгу. Моделювання гострого та хронічного періодів кіндлінгу супроводжувалося зменшення інтенсивності судом у тварин з пікамілоном. При моделюванні посткіндлінгу найбільш значні зміни параметрів судомної та несудомної поведінки зареєстрували при застосуванні як пікамілону, так і комбінованого препарату вальпроату натрію і вальпроєвої кислоти (10:1).

Роботу викладено на 47 сторінках, вона містить 3 таблиці та 6 рисунків. Наведено посилання на 56 джерел літератури (30 кирилицею та 26 латиницею).

**Ключові слова:** *швидкий коразоловий кіндлінг, посткіндлінг, судоми, поведінкова активність, пікамілон, вальпроєвая кислота, вальпроат натрію.*

Effects of injections picamilon in doses of 50 mg/kg and combined drug sodium valproate and valproic acid (10:1) on the formation of rapid pentylenetetrazol kindling were investigated. The decreases in seizure activity during the acute and chronic periods of kindling procedure were observed. Formation of postkindling activity was connected with most significant change of convulsive and nonconvulsive behavioral activity indexes in animals with picamilon and combined drug sodium valproate and valproic acid (10:1).

Diploma thesis is expounded on 47 pages, it contains 3 tables and 6 figures. It provides links to 56 references (30 cyrillic and 26 latinic).

**Key words:** *rapid pentylenetetrazol kindling, poskindling, seizures, behavioral activity, picamilon, valproic acid, sodium valproate.*

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЕП – антиепілептичні препарати

ВП – відкрите поле

ВРА – вертикальна рухова активність

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

ГЕБ – гемато-енцефалічний бар'єр

ГРА – горизонтальна рухова активність

ЕпА – епілептиформна активність

НК – нікотинова кислота

ЦНС – центральна нервова система

ІС – інтеріктальні спайки

NAD – нікотинамід

NMDA – N-метил-D-аспартат

NGF – біологічний фактор росту нервів

## ЗМІСТ

|   |     |
|---|-----|
| ВСТУП.....  | 5   |
| 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....   | 7   |
| 1.1. Експериментальні моделі епілепсії.....   | 7   |
| 1.2. Епілепсія та її патофізіологічні механізми розвитку .....  | 9   |
| 1.2.1. Патофізіологічні механізми розвитку епілептиформної активності під час формування кіндлінгу..... | 11  |
| 1.3. Механізми дії класичних антиконвульсантів .....  | 13  |
| 1.3.1. Механізми дії вальпроєвої кислоти .....  | 13  |
| 1.4. Механізми дії пікамілону та його похідних.....   | 155 |
| 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....   | 18  |
| 2.1. Схема експерименту .....   | 18  |
| 2.2. Методика оцінювання неконвульсивної поведінки мишей у тесті «Відкрите поле» .....                  | 19  |
| 2.3. Моделювання швидкого фармакологічного кіндлінгу у мишей .....                                      | 21  |
| 2.5. Особливості формування хронічного періоду фармакологічного кіндлінгу .....                         | 21  |
| 2.6. Моделювання посткіндлінгу .....  | 22  |
| 2.7. Препарати, що застосовувалися впродовж експерименту .....  | 22  |
| 2.8. Статистична обробка результатів дослідження .....  | 23  |
| 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ .....   | 24  |
| УЗАГАЛЬНЕННЯ .....  | 38  |
| ВИСНОВКИ.....   | 40  |
| СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....  | 42  |
| ДОДАТОК А.....  | 48  |

## ВСТУП

Проблема виникнення і розвитку епілептичної активності (ЕпА) є сьогодні однією з таких, в рішенні якої збігаються інтереси як клініцистів, так і фахівців теоретичної науки [9, 26, 39, 51]. Їхню увагу, останнім часом, привертає до себе феномен «резистентності» ЕпА щодо проводжуваного лікування [26, 45]. Слід зазначити, що вказаний аспект в епілептології є актуальним, оскільки йдеться про досить значний контингент хворих на епілепсію, у яких неможливо досягти контролю за судомними нападами.

Останніми роками значно розширилися уявлення про патофізіологічні механізми виникнення і розповсюдження надмірного збудження нейрональних систем мозку, що є основою його епілептизації. Цьому сприяло також встановлення ключової ролі, яку відіграє ендогенна гальмівна система, а також система збуджуючих амінокислот в механізмах розвитку, розповсюдження і пригнічення ЕпА [1, 2, 9, 13]. Слід зазначити, що важливим, в базисних дослідженнях з вивчення патогенетичних механізмів епілептогенезу та хронічної ЕпА, в цілому, є застосування моделі кіндлінгу, яка є найадекватнішою до характерних проявів епілептогенезу, тривалий характер яких є наростанням епілептиформної активності, вираженням порушення активності рухових систем організму, збереженням високого ступеня збудливості утворень мозку в умовах відсутності епілептогенних дій тощо [26, 51].

Недостатнє дослідження патогенезу епілептичного синдрому є однією з причин незадовільного стану справ при лікуванні хворих на епілепсію. Тому розробку нових та удосконалення старих методів фармакологічної терапії потрібно здійснювати на базі адекватного моделювання ЕпА, коли у повної мірі відтворюються патогенетичні механізми епілептичного синдрому. Потрібно пам'ятати, що пошук нових препаратів з нейропротекторними та противосудомними властивостями вимагає багато матеріальних та часових

витрат. На сьогоднішній день для сучасної практичної медицини актуально в умовах нових моделей ЕпА проведення додаткових досліджень препаратів, які успішно використовуються для корекції, чи для профілактики нейропатології.

Метою наших досліджень було вивчення впливу введення пікамілону та комбінованого препарату вальпроату натрію та вальпроєвої кислоти (10:1) на особливості поведінки дорослих мишей при формуванні швидкого коразолового кіндлінгу.

У зв'язку з чим були поставлені наступні завдання:

1) дослідити вплив системного попереднього введення пікамілону у дозі 50 мг/кг на формування гострого періоду швидкого коразолового кіндлінгу;

2) визначити вплив системного попереднього введення пікамілону у дозі 50 мг/кг на конвульсивні компоненти поведінки при формуванні хронічного періоду швидкого коразолового кіндлінгу;

3) встановити вплив системного введення пікамілону у дозі 50 мг/кг та комбінованого препарату вальпроату натрію і вальпроєвої кислоти (10:1) у дозі 150 мг/кг на особливості розвитку посткіндлінгу у мишей через 15 діб після формування гострого періоду швидкого коразолового кіндлінгу;

4) дослідити вплив системного введення пікамілону у дозі 50 мг/кг та комбінованого препарату вальпроату натрію і вальпроєвої кислоти (10:1) у дозі 150 мг/кг на особливості орієнтаційно-дослідної, емоційної активності у мишей впродовж хронічного, посткіндлінгового періодів формування швидкого коразолового кіндлінгу у мишей;

5) порівняти параметри поведінкової активності під час формування гострого та хронічного періоду швидкого коразолового кіндлінгу у мишей без та із введенням пікамілону і комбінованого препарату вальпроату натрію і вальпроєвої кислоти (10:1).

*Об'єкт дослідження:* особливості корекції епілептоформної активності.

*Предмет дослідження:* вплив пікамілону та комбінованого препарату вальпроату натрію і вальпроєвої кислоти на коразол-індуковані поведінкові реакції мишей під час формування швидкого коразолового кіндлінгу.

## УЗАГАЛЬНЕННЯ

У тварин моделювали швидкий фармакологічний кіндлінг за допомогою системного введення коразолу в субконвульсивних дозах впродовж короткого часу. Під час гострого періоду формування кіндлінгу відбувався поетапний розвиток клонічних судом з формуванням у 30 % тварин генералізованих клоніко-тонічних судом. При попередньому введенні пікамілону спостерігали формування виключно періодів клонічних скорочень м'язів без розвитку тонічних компонентів. При дослідженні латентного періоду перших судомних проявів не виявили значних коливань цього показника протягом формування кіндлінгу. Як в групі без попереднього введення пікамілону, так і з його введенням зареєстрували поступове зменшення латентного періоду. Спостереження за тваринами під час хронічного двохтижневого періоду виявило збереження рівня судомної готовності. Застосування пікамілону виявило його протекторний протисудомний вплив і під час формування хронічного періоду кіндлінгу.

В нашому дослідженні ми також вивчали можливості лікувальної корекції хронічного посткіндлінгового стану за допомогою препарату моделюючого гальмівну та збуджуючу синаптичну передачу у корі головного мозку. Для цього через два тижні після закінчення гострого періоду за одну годину до моделювання посткіндлінгу вводили комбінований препарат вальпроата натрія та вальпроєвої кислоти у максимально-лікувальній дозі частині мишей з та без попереднього введення пікамілону. Однократне введення препарату вальпроєвої кислоти у 25 % мишей призвело до зниження інтенсивності судом у відповідь на тестуючу дозу коразолу відносно тварин тільки с кіндлінгом. При введенні комбінованого препарату ні в одному випадку не відбувалося розвитку генералізованих клоніко-тонічних судом, а сумарний час генерації судомних форм поведінки знизився. Зареєстрували значне більш ніж у два рази збільшення латентного періоду перших судомних проявів. У тварин, яким вводили і пікамілон, і препарат вальпроєвої кислоти

зареєстрували найбільш виражені достовірні зміни досліджувальних показників. Середня інтенсивність зареєстрованих судом у таких мишей була у три рази меншою відносно тварин без введення лікувальних препаратів. Латентний період збільшувався практично у 3 рази.

В ході експериментів, вивчали не тільки параметри судомної активності, але і орієнтаційно-дослідної та емоційної поведінкової активності мишей. Через два тижня після закінчення швидкого формування кіндлінгу спостереження показали наявність виражених процесів подальшого розвитку ЕпА із розвитком у експериментальних тварин судомних компонентів поведінки на фоні зменшення параметрів неконвульсивної поведінки. У тварин з попереднім введенням вітамінного похідного ГАМК відбувалося зменшення інтенсивності судомних проявів, але і показники рухової та дослідної поведінки на фоні генерації тривалих періодів іммобілізації знижувалися також. Через добу після моделювання посткіндлінгу більшість тварин тільки з швидким коразоловим кіндлінгом знаходились у нерухомому стані з розвитком виражених періодів судомної іммобілізації та, у деяких тварин, з розвитком клонічних форм скорочень м'язів передньої частини тіла. На фоні таких змін поведінкової активності зареєстрували достовірне зниження ВРА, ГРА, дослідної активності, кількості актів грумінгу та рівня дефікації. У тварин з введенням пікамілону та препарату вальпроєвої кислоти показники рухової та дослідної активності не знижувалися, а, навпаки, для деяких показників (кількість стійок) виявили тенденцію до збільшення, при цьому не було зареєстровано судомних елементів поведінки.

Наші дослідження показали можливість використання нової моделі хронічної епілепсії – швидкого коразолового кіндлінгу – для проведення тестування фармакологічних препаратів, як з протекторними властивостями, так і лікувальними.

## ВИСНОВКИ

1. При введенні пікамілону у дозі 50 мг/кг до початку швидкого коразолового кіндлінгу під час формування гострого періоду у мишей виявили зменшення інтенсивності судом у 1,5 рази з формуванням виключно клонічних скорочень м'язів морди, голови та тулубу відносно тварин без введення кон'югату ГАМК.

2. При введенні пікамілону до початку кіндлінгу під час формування двотижневого хронічного періоду у мишей виявили зменшення інтенсивності судомних проявів поведінки з формуванням клонічних скорочень м'язів морди, голови відносно групи мишей без введення кон'югату ГАМК.

3. При моделюванні посткіндлінгу у мишей з введенням пікамілону до початку кіндлінгу виявили зменшення кількості тварин з генералізованими клоніко-тонічними судомами та з тонічними компонентами судом відносно тварин тільки с кіндлінгом. Середня тривалість латентного періоду перших судом збільшувалася у 2,4 рази.

4. При однократному введенні комбінованого препарату вальпроату натрію і вальпроєвої кислоти (10:1) за одну годину до моделювання посткіндлінгу у мишей не зареєстрували розвиток генералізованих клоніко-тонічних судом. Середня тривалість латентного періоду перших судом збільшувалася у 2,4 рази відносно тварин тільки с кіндлінгом.

5. При введенні і пікамілону, і препарату вальпроєвої кислоти при моделюванні посткіндлінгу у мишей зареєстрували зменшення інтенсивності судом у три рази та збільшення латентного періоду у 2,7 разів відносно тварин тільки с кіндлінгом.

6. У хронічний період швидкого кіндлінгу спостерігали виражене зниження показників орієнтаційно-дослідної та емоційної поведінкової активності у всіх мишей, після формування посткіндлінгу у тварин з введенням пікамілону та препарату вальпроєвої кислоти показники орієнтаційно-дослідної не знижувалися, для вертикальної рухової активності виявили тенденцію до

збільшення Ні в одному випадку у таких тварин не зареєстрували судомних елементів поведінки.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арушанян Э. Б., Селивра А. И. Эпилептология и патохимия мозга А. И. // Биохимия мозга при приступах судорог. – Москва: Медицина, 1971. – С. 14 – 30.
2. Белова Е. И., Белова Е. И. Основы нейрофармакологии: Учеб. пособие для студентов вузов — М.: Аспект Пресс, 2006. — 176 с.
3. Богомолова М. А., Боголепов А. Н., Гехт А. Б. Пикамилон в современной неврологии и психиатрической практике // Материалы российской конференции. – М., 1994. - С.77 – 80.
4. Влияние пикамилона и изопикамилона на корковую эпилептиформную ЭЭГ-активность у крыс / О. В. Денисенко, Т. В. Бузыка, Л. М. Карпов, Л. И. Семик // Материалы IV конференции украинского общества нейронаук, посвященной 100-летию со дня рождения академика НАН Украины Ф. М. Серкова. – Донецк. – 2008. – С. 19 – 20.
5. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспер. и клинич. фармакология. – 2007. – Т. 70. – № 4. – С. 44 – 58
6. Годухин О. В. Клеточно-молекулярные механизмы киндинга // Успехи физиол. наук. – 2005. – Т. 36, № 2. - С. 41 – 54.
7. Ершов И. Н., Лучкина Е. В., Покровская Т. Г., Покровский М. В. Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов ламотриджина, пикамилона и вальпроатов при экспериментальной эндотелиальной дисфункции // Научный медицинский вестник. - 2009. - Т. 108, № 3. - С. 50 - 53.
8. Захария Е. А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. – К.: Здоров'я, 1974. – 199 с.
9. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). - М. : ООО Медицинское информационное агентство, 2002. - 415 с.;
10. Калугев А. В., Громов Л. А., Филоненко М. А. Нейромедиаторные механизмы действия коразола // Физиологический журнал. – 2000. – Т. 46, № 12. – С. 56 – 64.

11. *Клаупик Л. Э., Король А. П.* Пикамилон в современной неврологии и психиатрической практике // Материалы российской конференции. - М., 1994 - С. 90 - 92.
12. *Копелевич В. М., Буланова Л. Н., Горбунов С. Г., Григорьев И. А., Ильин В. Я., Перфилова В. Н., Петров В. И., Сабанов А. В., Тюренков И. Н.* Синтез, психотропные и гипотензивные свойства новых производных пикамилона / В. // Хим.-фарм. журн. – 1997. – № 10. – С. 30 – 33.
13. *Крыжановский Г. Н.* Детерминантные структуры в патологии нервной системы. – М.: Медицина, 1980. – С. 358
14. *Крыжановский Г. Н., Годлевский Л. С., Шандра А. А., Макулькин Р. Ф.* Киндлинг как модель формирования эпилептической активности // Успехи физиол. наук. – 1988. – Т. 19, № 4. – С. 12 – 32.
15. *Марута Н. А.* Пикамилон — ноотропный и вазоактивный препарат широкого спектра действия снова на фармацевтическом рынке Украины // Провизор. — 2002. - № 20. – 250 с.
16. *Медицинская статистика понятным языком: вводный курс: пер. с англ. / А. Банержи. Под ред. В. П. Леонова.* – М.: Практическая медицина, 2007. –287 с.
17. *Мелентьева Г. А., Антонова Л. А.* Фармацевтическая химия. - М.: Медицина, 1993. -283с.
18. *Мирзоян Р. С.* Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков // Экспер. и клинич. фармакология. – 2003. – № 2. – С. 53 – 56.
19. *Наглядная медицинская статистика: пер с англ / Авива Петра, Сабин Кэрролфйн. Под ред. В. П. Леонова* – 2009. - № 2. – С.130 - 137.
20. *Пикамилон* в современной неврологии и психиатрической практике /Н. В. Лебедева, З. А. Суслина // Материалы российской конференции. - М., 1994.- С. 75 - 77.
21. *Пикамилон* — метаболический цереброваскулятор и ноотроп. Применение в лечебной практике: Сб. научн. раб. - Акрихин – М. 2002. – С48.

22. *Пятницкий А. Н.* Пикамилон — новый цереброваскулярный и ноотропный препарат. / А. Н. Пятницкий, Г. В. Панченко, К. П. Хиониди // Результаты эксперим. и клинич. Изучения: Тез. Всем. конф. г. Уфа. — М. 1989. — С. 214 — 217. Деп. в ВНИИСЭНТИ.
23. *Семьянов А. В., Годухин О. В., Калемев С. В.* Киндлинг - подобное состояние, вызываемое периодическим повышением внеклеточного  $K^+$ , в поле СА1 гиппокампа крыс // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 1997. — № 8. — С. 14. — 23.
24. *Тюренков И. Н. Перфилова В. Н.* Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2001. — № 6. — С. 68 - 72.
25. *Шандра О. А., Бузика Т. В., Денисенко О. В., Карпов Л. М.* Вплив ізопікамілону на пікротоксин-індуковану генералізовану судомну активність у мишей та щурів // Досягнення біології та медицини: науковий журнал. - 2012. - № 2. — С. 10-16.
26. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Брусенцов А. И.* Киндлинг и эпилептическая активность //— Одесса: Астропринт. — 1999. —191 с.
27. *Шандра А. А., Кащенко О. А.* Моделі й основні патофізіологічні механізми хронічної епілепсії // Досягнення біології та медицини. — 2003. — № 1. — С. 80 — 88.
28. *Шандра А. А., Годлевский Л. С., Вастьянов Р. С.* Подвійність функціональної посилки антиепілептичної системи в механізмах епілептизації кори головного мозку // Інтегративна антропологія. — 2003. — № 1. — С. 53 — 59.
29. *Шандра А. А.* Принципы и методы патогенетической терапии эпилепсии: Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.16 - Москва, 1985. - 45 с.
30. *Шандра А. А., Гнатковский В. В., Годлевский Л. С.* Системные механизмы фармакологической резистентности судорожной активности // Архив клинической и экспериментальной медицины. — 2002. — Т. 11, № 1. — С. 108 - 114.

31. *Adams B., Vaccarella L., Von Ling E.* Time course for kindling-induced changes in the hilar area of the dentate gyrus: reactive gliosis as a potential mechanism // *Brain Res.* – 1998. – Vol. 804, № 2. – P. 331 – 336.
32. *Ayala G., Dichter M F., Gumnit R. J.* Genesis of epileptic interictal spikes. New knowledge of cortical feedback systems suggests a neurophysiological explanation of brief paroxysms // *Brain Res.* – 1973. – Vol. 52. – № 6. – P. 1 – 17.
33. *Barbarosie M., D'Antuono M., Kurcewicz I., Louvel J.* Masking synchronous GABA-mediated potentials controls limbic seizures // *Epilepsia.* – 2002. – Vol. 43. – 12. - P. 1469 – 1479.
34. *Ben-Ari Y., Riche D., Tremblay E.* Electrographic, clinical and pathological alterations following systemic administration of kainic acid, bicuculline or pentetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy // *Neurosci.* – 1981. – Vol. 6. – № 11. – P. 1361 – 1391.
35. *Bertram E.* Functional anatomy of spontaneous seizures in a rat model of limbic epilepsy // *Epilepsia.* – 1997. – Vol. 38, № 1. – P. 95 - 105.
36. *Blumenfeld H.* From molecules to networks: cortical / subcortical interactions in the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsy // *Epilepsia.* – 2003. – Vol. 44. – № 2. – P. 7 – 15.
37. *Caldecott-Hazard S., Engel J., Ackerman R. F.* Opioid involvement in postictal and interictal changes in behavior / S. Caldecott-Hazard // *Neurotransmitters, seizures and epilepsy.* 1984. – P. 305 – 314.
38. *Caldecott-Hazard S., Engel J.* Limbic postictal events: anatomical substrate and opioid receptors involvement // *Prog. Neuro-psychofarmacol. Biol. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 11. – P. 389 – 418.
39. *Coppola A., Moshé S. L.* Animal models / A. Coppola, // *Handb. Clin. Neurol.* – 2012. - N 107. – P. 63 - 98.;
40. *Dhir A.* Pentylenetetrazol (PTZ) Kindling Model of Epilepsy // *Curr. Protoc. Neurosci.* – 2012. – Vol. 9, № 9. – P. 37 – 39.

41. *Eadie M. J., Tyrer J. H.* Anticonvulsant therapy (pharmacological basis and practice) – London: Churchill Livingstone, 1980. - Vol. 5. - № 15. - P. 1270 - 1289.
42. *Goodman J. H.* Experimental models of status epilepticus // Neuropharmacology methods in epilepsy research / Ed. By Peterson S.L., Albertson T.E. – 1998. – Vol. 327. - P. 95 – 125.
43. *Knoblauch S., Kubek M.* Changes in thyrotropin-releasing hormone levels in hippocampal subregions induced by a model of human temporal lobe epilepsy: effect of partial and complete kindling // Neurosci. – 1997. – Vol. 76. – № 1. – P. 97 – 104.
44. *Kubova H., Krsek P., Mikulecka P., Hlinak A., Mares Z.* Nonconvulsive status epilepticus: a contribution to clinical controversies // Epilepsia. – 2001. – Vol. 42. – P. 171 – 180.
45. *Kwan P., Brodie M. J.* Early identification of refractory epilepsy / P. Kwan, // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342, N 5. - P. 314-319.
46. *Landmark C. J.* Targets for antiepileptic drugs in the synapse. Med Sci Monit. 2007; 13: RA1–RA7.
47. *Loscher W.* Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy // Epilepsy Res. – 2002. – Vol. 50, № 1-2. – P. 105 – 123.
48. *Loscher W.* Effects of the antiepileptic drug valproate on metabolism and function of inhibitory and excitatory amino acids in the brain // Neurochem Res 1993. – Vol. 18. – P. 485-502.
49. *Lothman E., Bertram E., Stringer J.* Recurrent spontaneous hippocampal seizures in the rat as a chronic sequel to limbic status epilepticus // Epilepsy Res. – 1990. – Vol. 23. - P. 6 – 8.
50. *Miller J. W., Hall C. M., Holland K. D.* Identification of a median thalamic system regulating seizures and arousal / J. W. Miller // Epilepsia. – 1989. – Vol. 30. – P. 493 – 500.
51. *Morimoto K., Fahnstock M., Racine R.* Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain // Prog. Neurobiol. – 2004. - № 73. – P. 1 – 60.

52. *Regulation of alternative splicing of NMDAR1 in the kindling model* / Kraus J., Nadler J. et al. // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 1996. – Vol. 41. – № 1 – 2. – P. 97 – 104.
53. *Schwartzkroin P. A., Moshe S. L., Noebels J. L., Swann J. W. Plasticity and repair in the immature central nervous system* // *Brain Developmental and Epilepsy.* – N.Y.: Oxford Univ. Press. – 1995. – P. 34 – 65.
54. *Schwartzkroin P. A., Haglund M. M. Spontaneous rhythmic synchronous activity in epileptic human and normal monkey temporal lobe* // *Epilepsia.* – 1986. – Vol. . – № 5. – P. 523 – 53.
55. *Shandra A. A., Mazarati A. M., Godlevsky L. S., Vastyanov R. S. Chemical kindling: implications for antiepileptic drugs- sensitive and resistant epilepsy models* // *Epilepsia.* - 1996. - Vol. 37, N 3. - P. 268 - 274.
56. *Wieser H. G., Silfvenius H. Overview: epilepsy surgery in developing countries* // *Epilepsia* - 2000. - Vol. 41, N 4. - P. 3-9.