

О. В. Онуфриенко¹, Т. Л. Карасева², А. А. Шандра¹

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЙ С ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛ-ВЫЗВАННУЮ СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ У МЫШЕЙ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,² Физико-химический институт им. О. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

УДК 613.165:616-006-05

О. В. Онуфриенко¹, Т. Л. Карасева², А. А. Шандра¹

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЙ С ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ НА ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛ-ВЫЗВАННУЮ СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ У МЫШЕЙ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

В статье изучено влияние мелатонина на противосудорожную активность в различных дозах. Исследованы противосудорожные эффекты противоэпилептических препаратов в условиях пентилenetетразол-вызванных судорог при одновременном вводе с мелатонином. Исследования проводили на белых беспородных мышцах-самцах массой 21–23 г. При изучении влияния мелатонина на судорожную активность было показано, что он вызывает дозозависимое влияние. Мелатонин увеличивает длительность латентного периода начала судорог. При исследовании совместного влияния мелатонин усиливает противосудорожное действие фенобарбитала и ретигабина и не влияет на противосудорожные эффекты вальпроата. Изучены побочные эффекты мелатонина и его введение совместно с противоэпилептическими препаратами.

Ключевые слова: гормон мелатонин, пентилenetетразол-вызванные судороги, противоэпилептические препараты.

UDC 613.165:616-006-05

O. V. Onufrienko¹, T. L. Karasyova², A. A. Shandra¹

EFFECT OF MELATONIN AND ITS COMBINATION WITH ANTIEPILEPTIC DRUGS ON PENTYLENETETRAZOL-INDUCED SEIZURE ACTIVITY IN MICE

¹ The Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine,² A. V. Bogatskyi Physical and Chemical Institute NAS of Ukraine, Odesa, Ukraine

The paper studied the effect of melatonin on the anticonvulsant activity in different doses. There is studied anticonvulsant effects of antiepileptic drugs in pentilenetrazol-induced seizures with concomitant administration of melatonin. The study was conducted on white outbred mice-male weighing 21–23 g. In studying the effect of melatonin on seizure activity, it was shown that it induces a dose-dependent effect. Melatonin increases the duration of the latent period of onset seizures. In the study of the combined effect of melatonin enhances the anticonvulsant effect of phenobarbital and retigabine and does not affect the anticonvulsant effects of valproate. There are studied side effects of melatonin and its combination with antiepileptic medications.

Key words: hormone melatonin, pentilenetrazol-induced seizures, anti-epileptic drugs.

Мелатонин — основной гормон, секретируемый эпифизом, оказывающий разнообразные влияния на эндокринную, иммунную системы, вызывающий противоопухолевые, антиоксидантные эффекты, замедляющий старение и увеличивающий продолжительность жизни экспериментальных животных [1; 3]. Обнаружено регуляторное воздействие мелатонина на ЦНС, в частности, модулирующее влияние на электрическую активность нейронов и активирующие эффекты на ГАМК-ергическую систему, что позволяет пред-

положить его центральные депримирующие эффекты (седативный, анальгетический, анксиолитический, противосудорожный и др.) [2; 4; 5].

В условиях разных экспериментальных моделей эпилепсии на мышцах, крысах, морских свинках и хомячках показаны противосудорожные эффекты мелатонина [6–8]. Механизм противосудорожных эффектов мелатонина опосредован рецепторами ML 1–2-го типа [5]. В реализации противосудорожного действия мелатонина доказана важная роль ГАМК-, серотонинергической

систем и оксида азота [9; 10]. В ряде исследований показано противоэпилептическое действие мелатонина у пациентов, в том числе с фармакорезистентными формами эпилепсии [11]. Данные экспериментальных и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что эффект противоэпилептических препаратов может существенно изменяться под влиянием средств, оказывающих действие на различные рецепторы и ионные каналы [12]. С другой стороны, поиск средств, усиливающих противоэпилептическое действие



препаратов, позволяющее уменьшить их дозу и снизить токсические и побочные эффекты, является весьма актуальной задачей фармакотерапии эпилепсии.

В связи с изложенным, представлялось целесообразным исследовать влияние мелатонина на противосудорожные эффекты противосудорожных препаратов «первой линии» — фенобарбитал и вальпроат, а также нового препарата ретигабина в условиях пентилентетразола (ПТЗ) вызванных судорог. Судорожное действие ПТЗ обусловлено нарушением тормозных эффектов ГАМК и/или активацией системы NMDA-рецепторов [13]. ПТЗ-модель судорог является одной из наиболее чувствительных судорожных моделей к влияниям, изменяющим судорожную готовность [14; 15]. Для исследования побочных эффектов мелатонина и его сочетаний с противосудорожными препаратами были использованы модели «пассивного избегания» и «вращающегося стержня».

Материалы и методы исследования

Опыты проведены на белых мышах-самцах массой 21–23 г из вивария Одесского национального медицинского университета. Экспериментальная группа включала от 8 до 15 животных. Опыты проведены в сентябре — октябре в течение от 10 до 15 ч. Фенобарбитал, вальпроат (Sigma-Aldrich) растворяли в 0,9 % растворе NaCl, ретигабин (Д-23121 Asta Medica) и мелатонин (Sigma-Aldrich) вводили в суспензии 1 % раствора Твин-81, ПТЗ (Sigma) растворяли в физиологическом растворе и вводили подкожно или в хвостовую вену. Все исследуемые препараты вводили внутривенно в объеме 10 мл/кг, фенобарбитал и мелатонин — за 60 мин, вальпроат и ретигабин — за 30 мин до введения

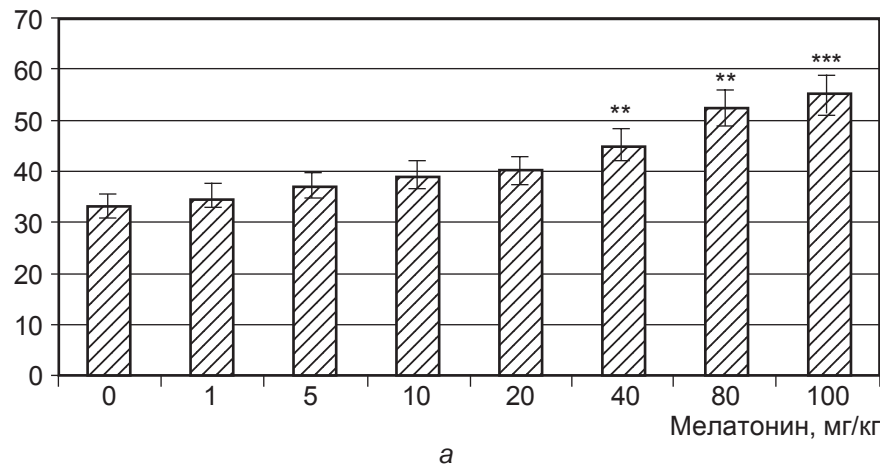
ПТЗ и поведенческих исследований. Для определения судорожного порога клонических судорог ПТЗ вводили в боковую вену хвоста со скоростью 0,5 мл/мин с помощью микрошприца Гамильтона до появления клонических судорог передних конечностей и туловища. Минимальная доза ПТЗ (мг/кг массы тела животного), необходимая для индукции клонических судорог, служила в качестве показателя судорожного порога. Генерализованные клонико-тонические судороги вызывали с помощью введения ПТЗ в дозе 85 мг/кг. При этом определяли латентный период судорог и их выраженность в баллах [16; 19]. Животных наблюдали в течение 30 мин после введения ПТЗ. Мышам контрольной

группы вводили физиологический раствор в том же объеме. Оценку эффективной дозы (ED₅₀) проводили с помощью компьютерного пробит-анализа в соответствии с методикой Litchfield и Wilcoxon (1949). Нарушение мышечной координации осуществляли в тесте «вращающегося стержня», нарушение памяти — с помощью метода пассивного избегания. Результаты обрабатывали статистически.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой стадии экспериментов исследовали влияние разных доз мелатонина на судорожный порог ПТЗ-вызванных клонических судорог. Как показано на рис. 1, а, мелатонин в дозе 40, 80 и 100 мг/кг

Судорожный порог (ПТЗ, мг/кг)



Судорожный порог (ПТЗ, мг/кг)

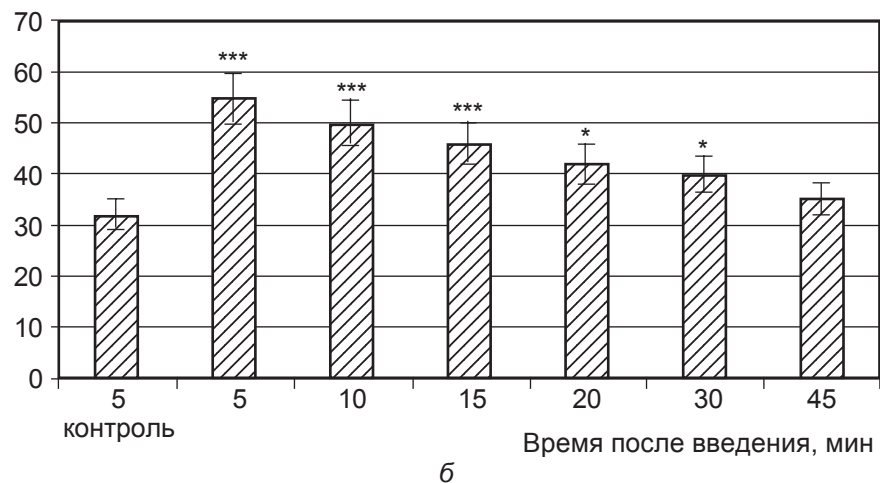


Рис. 1. Влияние разных доз (а) и времени (б) после введения мелатонина на судорожные пороги пентилентетразола



(введенный за 5 мин до введения ПТЗ) вызывал значительный противосудорожный эффект. Минимальная доза мелатонина существенно не влияла на судорожный порог ПТЗ-судорог. Данные, представленные на рис. 1, б, свидетельствуют о том, что мелатонин (80 мг/кг) оказывает наиболее выраженный противосудорожный эффект в течение 5–15 мин после его введения, а затем его выраженность уменьшалась. Средняя тяжесть генерализованных судорог у животных контрольной группы (без тонического экстензорного компонента) составила 4,8 балла, а латентный период максимальных судорог — в среднем 467 с (рис. 2, а, б). Введение мелатонина в дозе 20 и 40 мг/кг не влияло существенно на указанные показатели судорожной активности, а в дозе 80 мг/кг вызывало значительное уменьшение интенсивности выраженности судорог и увеличение продолжительности их латентного периода (см. рис. 2).

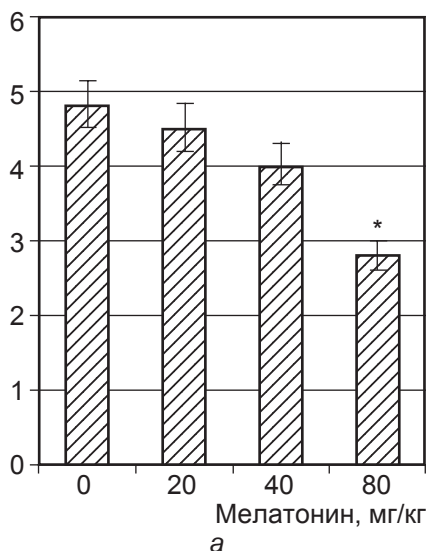
Результаты исследования влияния мелатонина на противосудорожное действие фенобарбитала, вальпроата и ретигабина представлены в табл. 1.

Введение мелатонина в субэффективной дозе (20 мг/кг) вызывало снижение ED_{50} фенобарбитала с 16,8 до 12,4 мг/кг и ретигабина с 12,1 до 8,2 мг/кг. Однако мелатонин не оказывал значительного влияния на противосудорожное действие вальпроата в отношении ПТЗ-судорог.

Мелатонин (20 мг/кг), а также его сочетание с фенобарбиталом и ретигабином в дозах, оказывающих 50 % защитный эффект в отношении ПТЗ-вызванных судорог, не оказывал существенного влияния на мышечную координацию в тесте «вращающегося стержня» (табл. 2).

Фенобарбитал и ретигабин, введенные в дозе, эквива-

Тяжесть судорожных приступов



Латентный период максимальных судорог

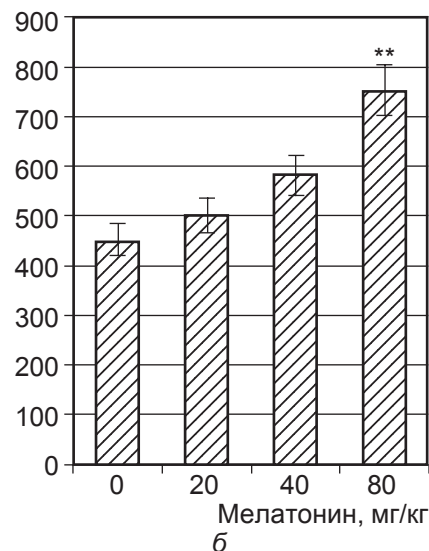


Рис. 2. Влияние мелатонина на тяжесть судорожных приступов (а) и латентный период максимальных судорог (б)

Таблица 1

Влияние мелатонина на противосудорожное действие противозепилептических препаратов на модели максимальных пентилентетразоловых судорог у мышей (85 мг/кг)

Препараты	ED_{50} , мг/кг
Фенобарбитал	16,8 (14,7–20,0)
Фенобарбитал + мелатонин (20 мг/кг)	12,4 (9,8–16,1)*
Вальпроат натрия	212 (188–252)
Вальпроат натрия + мелатонин (20 мг/кг)	206 (192–246)
Ретигабин	12,1 (8,9–16,7)
Ретигабин + мелатонин (20 мг/кг)	8,2 (7,1–9,8)*

Примечание. В табл. 1, 3: * — достоверность относительно контроля ($p < 0,05$).

лентной ED_{50} , в условиях ПТЗ-вызванных судорог вызывали значительное нарушение долговременной памяти. Вместе с тем фенобарбитал в меньшей дозе (12,4 мг/кг) и ретигабин в дозе 8,2 мг/кг не влияли на показатели в тесте пассивного избегания у мышей. Мелатонин в дозе 20 мг/кг, введенный как самостоятельно, так и в сочетании с фенобарбиталом или ретигабином, в дозах, оказывающих 50 % противосудорожный эффект в условиях ПТЗ-вызванных судорог, вызывал ухудшение памяти в тесте «пассивного избегания» (табл. 3).

Таким образом, проведенные исследования показали,

что мелатонин оказывает дозозависимое противосудорожное действие в условиях модели острых ПТЗ-вызванных судорог. Этот препарат увеличивал продолжительность латентного периода начала максимальных генерализованных судорог, уменьшал их тяжесть и число животных с генерализованными припадками. Мелатонин в дозе 40 мг/кг значительно увеличивал судорожный порог ПТЗ-вызванных судорог у мышей. Эти данные согласуются с результатами авторов [6], показавших, что гормон эпифиза в дозе 150–200 мг/кг оказывал противосудорожное действие в условиях ПТЗ-вызванных судорог у



Таблица 2

**Влияние мелатонина
и противосудорожных препаратов
на мышечную координацию в тесте
«вращающийся стержень» у мышей, n=15**

Препараты	Мыши с нарушением координации, %
Контроль	0
Мелатонин (20,0 мг/кг)	20
Фенобарбитал (16,8 мг/кг)	20
Фенобарбитал (12,4 мг/кг)	0
Фенобарбитал (12,4 мг/кг) + мелатонин (20,0 мг/кг)	26,6
Ретигабин (12,1 мг/кг)	20
Ретигабин (8,2 мг/кг)	0
Ретигабин (8,2 мг/кг) + мелатонин (20,0 мг/кг)	26,6

Таблица 3

**Влияние мелатонина,
противосудорожных препаратов
и их комбинаций на пассивное избегание
у мышей, n=15**

Препараты	Время, с
Контроль	> 180
Мелатонин (20,0 мг/кг)	101,6±15,2*
Фенобарбитал (16,8 мг/кг)	124,7±10,8*
Фенобарбитал (12,4 мг/кг)	176,4±11,7
Фенобарбитал (12,4 мг/кг) + мелатонин (20,0 мг/кг)	107,5±8,6*
Ретигабин (12,1 мг/кг)	148,2±16,4*
Ретигабин (8,2 мг/кг)	172,9±10,5
Ретигабин (8,2 мг/кг) + мелатонин (20,0 мг/кг)	109,7±17,2*

крыс и в дозе 100–200 мг/кг изменял тяжесть судорог в условиях модели ЭС-киндлинга. В дозе 50 мг/кг мелатонин значительно повышал судорожный порог максимальных электрошоковых судорог у мышей [7].

Larín et al. [17] показали, что внутримозговое введение мелатонина уменьшает интенсивность судорог, вызванных внутримозговым введением каината, глутамата, NMDA и ПТЗ, но не оказывает влияния на судороги, вызванные внутрибрюшным введением ПТЗ у мышей.

Bikjdaouene et al. [18], Moezi et al. [15] показали, что мелатонин дозозависимо уменьшал интенсивность и летальность в условиях ПТЗ-вызванных судорог у крыс и мышей. Возможно, что приведенное несоответствие данных обусловлено различиями в видах, линиях животных, в дозах мелатонина и различных подходах в моделировании и исследовании судорог.

Авторы [2] показали, что хроническое в течение 10 нед. введение мелатонина уменьшало число и тяжесть ПТЗ-вызванных судорог. Однократное введение мелатонина было неэффективным. Высказано предположение, что меха-

низм противосудорожного действия мелатонина отличается от механизмов, реализующих его эндокринное действие. Известно, что нейрохимический механизм судорожного действия ПТЗ обусловлен его связыванием с пикротоксиновым участком ГАМК-рецепторного комплекса и последующим блокированием ГАМК-ергического торможения, а также прямым возбуждающим влиянием на нейроны путем активации NMDA-рецепторов [13].

В целом полученные данные, а также результаты других исследований указывают на то, что противосудорожное действие мелатонина реализуется с участием различных механизмов действия (антиоксидантное и др.). Мы показали, что мелатонин в субэффективной по отношению к ПТЗ-судорогам дозе (20 мг/кг) усиливал противосудорожное действие фенобарбитала и ретигабина и не влиял на противосудорожные эффекты вальпроата. Эти данные согласуются с результатами авторов [7; 20; 21], показавших, что мелатонин потенцирует противосудорожные эффекты фенобарбитала и не влияет на противосудорожные эффекты карбамазепина и вальпроата.

В последние годы показано применение мелатонина в относительно больших дозах в качестве дополнительной терапии к противосудорожным препаратам при неконтролируемой эпилепсии у детей [11]. Полагают, что терапевтические эффекты мелатонина у больных рефрактерной эпилепсией обусловлены как нормализацией цикла сон — бодрствование, так и противосудорожным влиянием [22].

Известно, что противосудорожные препараты оказывают нейротоксические эффекты, индуцируя апоптоз нейронов и нарушение синаптического проведения в условиях экспериментальных моделей, а также вызывают долговременные когнитивные нарушения как у животных, так и у людей. Поэтому показанный в настоящем исследовании эффект потенцирования под влиянием мелатонина противосудорожного действия фенобарбитала и нового противосудорожного препарата ретигабина, возможно, позволит уменьшить их дозы с целью снижения риска их нейротоксического действия. Вместе с тем выявленное в настоящем исследовании нарушение долговременной памяти в услови-



як як окремого застосування мелатоніну, так і при поєднанні його застосування з протиепілептичними препаратами свідчить про необхідність подальших досліджень в цьому напрямку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brzezinski A. Melatonin in humans / A. Brzezinski // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 186–195.
2. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period / S. Aversa, S. Pellegrino, I. Barberi [et al.] // *J. Matern.-Fetal Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25. – P. 207–221.
3. Шандра О. О. Вплив дельтараунта мелатоніну на стан імунної системи щурів за умов експериментального контактного дерматиту / О. О. Шандра // *Фізіологічний журнал.* – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 78–83.
4. Cell protective role of melatonin in the brain / D. Acuna-Castroviejo, G. Escames, M. Macias [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 1995. – Vol. 19. – P. 57–63.
5. Differential modulation of GABA receptors function by Mel 1a and Mel 1b receptors / A. Wan, N. Y. Man, F. Lin [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 1999. – Vol. 2. – P. 401–403.
6. The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats / T. E. Albertson, S. L. Peterson, L. G. Stark [et al.] // *Neuropharmacology.* – 1981. – Vol. 20. – P. 61–66.
7. Influence of melatonin upon the protective action conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice / K. K. Borowicz, R. Kaminski, M. Gasion [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1999. – Vol. 9. – P. 185–190.
8. Mevissen M. Anticonvulsant effects of melatonin in amigala-kindled rats / M. Mevissen, U. Ebert // *Neurosci Lett.* – 1998. – Vol. 257. – P. 13–16.
9. Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylenetetrazole-induced seizures / L. Bikjdaouene, G. Escames, J. Leon [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 54–60.
10. GABA as a presumptive paracrine signal in the pineal gland: evidence on an intrapineal GABAergic system / R. E. Rosenstein, H. E. Chuluyan, M. C. Diaz, D. P. Cardinali // *Brain Res Bull.* – 1990. – Vol. 25. – P. 339–344.
11. Utility of high doses of epilepsy: two years experience / A. Molina-Carballo, A. Munoz-Hoyos, R. J. Reiter [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol. 23. – P. 97–105.

er [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1997. – Vol. 23. – P. 97–105.

12. Czuczwar S. J. Interaction of calcium channel blockers and excitatory amino acid antagonists with conventional antiepileptic drugs CNS / S. J. Czuczwar, Z. Kleinrok, W. A. Turski // *Drud. Rev.* – 1996. – Vol. 2. – P. 452–467.
13. Kaputlu I. L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice / I. Kaputlu, T. Uzbay // *Brain Res.* – 1997. – Vol. 753. – P. 98–101.
14. Swinyard E. Antiepileptic drugs: detection, quantification and evaluation / E. Swinyard, H. Kupferberg // *Fed. Proc.* – 1985. – Vol. 44. – P. 2629–2633.
15. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs: III. Pentylenetetrazole seizures models / W. Loscher, D. Honack, C. P. Fassbender, B. Nolting // *Epilepsy Res.* – 1991. – Vol. 8. – P. 171–189.
16. Шандра А. А. Формирование генерализованной судорожной активности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговых дозах / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, Н. Д. Семенюк // *Бюллетень экспериментальной биологии.* – 1983. – № 4. – С. 20–22.
17. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA and pentylenetetrazole in mice / I. Lapin, S. Mirzaev, I. Ryzov [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 1998. – Vol. 24. – P. 215–218.
18. Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylenetetrazole-induced seizures / L. Bikjdaouene, G. Escames, J. Leon [et al.] // *J. Pineal Res.* – Vol. 35. – P. 54–60.
19. The interaction of melatonin and agmatine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice / L. Moezi, H. Shafaroodi, A. Hojati [et al.] // *Epilepsy & Behavior.* – 2011. – Vol. 22. – P. 200–206.
20. Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils / T. H. Champney, W. H. Haneman, M. E. Legare [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1996. – Vol. 20. – P. 79–83.
21. Pattern of antiepileptic drug induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain / P. Forcelli, J. Kim, A. Kondratyev, K. Gale // *Epilepsia.* – 2011. – Vol. 52. – P. 207–211.
22. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy / H. A. Elkhayat, S. M. Hassanein, H. Y. Tomoum [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 249–254.

REFERENCES

1. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 186–195.
2. Aversa S., Pellegrino S., Barberi I., et al. Potential utility of melatonin as an antioxidant during pregnancy and in the perinatal period. *J. Matern.-Fetal Neonatal. Med.* 2012; 25: 207–221.
3. Shandra O.O. Influence of deltorane and melatonin at state of immune system of mice under experimental contact dermatitis. *Fiziolog. Zhurnal* 2014; 60 (1): 78–83.
4. Acuna-Castroviejo D., Escames G., Macias M. et al. Cell protective role of melatonin in the brain. *J. Pineal. Res.*, 1995; 19: 57–63.
5. Wan A. Man N.Y., Lin F. et al. Differential modulation of GABA receptors function by Mel 1a and Mel 1b receptors. *Nat. Neurosci.* 1999; 2: 401–403.
6. Albertson T.E. Peterson S.L., Stark L.G., Lakin M.L., Winters W.D. The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology* 1981; 20: 61–66.
7. Borowicz K.K., Kaminski R., Gasion M., Kleinrok Z., Czuczwar S.J. Influence of melatonin upon the protective action conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice. *Eur. Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 185–190.
8. Mevissen M., Ebert U., Anticonvulsant effects of melatonin in amigala-kindled rats. *Neurosci Lett* 1998; 257: 13–16.
9. Bikjdaouene L., Escames G., Leon J., et al. Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylenetetrazole-induced seizures. *J. Pineal. Res.* 2003; 35: 54–60.
10. Rosenstein R.E., Chuluyan H.E., Diaz M.C., Cardinali D.P. GABA as a presumptive paracrine signal in the pineal gland: evidence on an intrapineal GABAergic system. *Brain Res Bull* 1990; 25: 339–344.
11. Molina-Carballo A., Munoz-Hoyos A., Reiter R.J. et al. Utility of high doses of epilepsy: two years experience. *J. Pineal Res* 1997; 23: 97–105.
12. Czuczwar S.J., Kleinrok Z., Turski W.A. Interaction of calcium channel blockers and excitatory amino acid antagonists with conventional antiepileptic drugs *CNS Drud. Rev.* 1996; 2: 452–467.
13. Kaputlu I., Uzbay T. L-NAME inhibits pentylenetetrazole and strychnine-induced seizures in mice. *Brain Res.* 1997; 753: 98–101.



14. Swinyard E., Kupferberg H. Antiepileptic drugs: detection, quantification and evaluation. *Fed. Proc.* 1985; 44:2629-2633.

15. Loscher W., Honack D., Fassbender C.P., Nolting B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs: III. Pentylene-tetrazole seizures models. *Epilepsy Res* 1991; 8: 171-189.

16. Shandra A.A., Godlevskiy L.S., Semenyuk N.D. Formation of generalized seizure activity in mice with every day introduction of korazole in sub-threshold doses. *Byulleten Experiment. Biol.* 1983; 4: 20-22.

17. Lapin I., Mirzaev S., Ryzov I. et al. Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainate, glutamate, NMDA and pentylene-tetrazole in mice. *J. Pineal. Res.* 1998; 24: 215-218.

18. Bikjdaouene L., Escames G., Leon J. et al. Changes in brain amino acids and nitric oxide after melatonin administration in rats with pentylene-tetrazole-induced seizures. *J. Pineal Res;* 35: 54-60.

19. Moezi L., Shafaroodi H., Hojati A. et al. The interaction of melatonin and agmatine on pentylene-tetrazole-induced seizure threshold in mice. *Epilepsy & Behavior* 22; 2011: 200-206.

20. Champney T.H., Hanneman W.H., Legare M.E. et al. Acute and chronic effects of melatonin as an anticonvulsant in male gerbils. *J. Pineal Res.* 1996; 20: 79-83.

21. Forcelli P., Kim J., Kondratyev A., Gale K. Pattern of antiepileptic drug induced cell death in limbic regions of the neonatal rat brain. *Epilepsia* 2011; 52: 207-211.

22. Elkhayat H.A., Hassanein S.M., Tomoum H.Y. et al. Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2010; 42: 249-254.

Поступила 21.04.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. Л. С. Годлевский

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

