

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Пароникян Р.Г.¹, Саркисян Р.Ш.², Авагян М.Н.³, Григорян М.С.¹, Пароникян Н.Д.⁴

Эпилептиформное состояние у крыс и протекторное действие противоэпилептических препаратов дилантина, депакина и заронтина

¹Институт тонкой органической химии имени А.Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван, 0014, Армения;

²Институт физиологии имени Л.А. Орбели НАН РА, Ереван, 0028, Армения;

³Институт хирургии Микаелян, Ереван, 0052, Армения;

⁴Американский университет Армении, Ереван, 0019, Армения

Цель исследования — с использованием аппаратного комплекса «Биоскоп» исследовать направленность изменения эпилептиформного состояния организма крыс под влиянием противоэпилептических препаратов, а также выявить возможность использования простых критериев сравнительной оценки выраженности их протекторных действий.

Материалы и методы. Проведены три серии экспериментов с использованием противосудорожных препаратов: дилантина, депакина и заронтина. В каждой серии экспериментов проводилась регистрация интегративного состояния животных в норме, после введения противосудорожного препарата и после введения коразола на фоне влияния противосудорожного препарата.

Для сравнительной оценки эффективности протекторного действия противоэпилептического препарата строили спектральные распределения сигналов «Биоскопа» и сравнивали мощность сигналов в норме и после введения препаратов.

Результаты. Для купирования эпилептиформных состояний наиболее эффективны дилантин и депакин — после введения коразола на фоне этих препаратов наблюдалась более высокая корреляция значений мощности их спектра по сравнению с нормой. Показано, что если инъекция дилантина в значительной степени меняет характер показаний «Биоскопа», то после введения депакина этого не происходит. У заронтина выявлена меньшая, по сравнению с дилантином и депакином, эффективность купирования эпилептиформных состояний организма.

Заключение. Проведённое исследование выявило целесообразность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» с целью экспресс-оценки протекторного действия противоэпилептических препаратов при эпилептиформных состояниях организма. При этом показана возможность использования простых критериев для сравнительной оценки выраженности протекторных действий препаратов.

Ключевые слова: дилантин; депакин; заронтин; аппаратный комплекс «Биоскоп»; эпилептиформные состояния

Для цитирования: Пароникян Р.Г., Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Григорян М.С., Пароникян Н.Д. Эпилептиформное состояние у крыс и протекторное действие противоэпилептических препаратов дилантина, депакина и заронтина. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2021;2(2): 83–88. <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-2-83-88>

Для корреспонденции: Пароникян Рузанна Гарниковна, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник Института тонкой органической химии имени А.Л. Мнджояна Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван, 0014, Армения. E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru

Участие авторов. Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 12.05.2021

Принята к печати 19.05.2021

Опубликована 30.06.2021

Ruzanna G. Paronikyan¹, Rafik Sh. Sarkisyan², Mkrtich N. Avagyan³, Marine S. Grigoryan¹,
Naira D. Paronikyan⁴

Epileptiform state of rats and the protective effect of antiepileptic drugs: Dilantin, Depakin, and Zarontin

¹The A.L. Mnjoyan Institute of fine organic chemistry, Scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of Republic of Armenia, Erevan, 0014, Armenia;

²L.A. Orbeli Institute of Physiology, Yerevan, 0028, Armenia;

³Institute of Surgery Mikaelyan, Yerevan, 0052, Armenia;

⁴American University of Armenia, Yerevan, 0019, Armenia

The aim of the study is to investigate the direction of changes in the epileptiform state of the rat organism under the influence of antiepileptic drugs, and also to reveal the possibility of using simple criteria for the comparative assessment of the severity of their protective actions using the hardware complex «Bioscope».

Materials and methods. Three series of experiments were carried out using anticonvulsants: Dilantin, Depakine, and Zarontin. In each series of experiments, the integrative state of animals was recorded in normal conditions, after administration of an anticonvulsant drug and after administration of corazole against the background of the effect of an anticonvulsant drug. For a comparative assessment of the effectiveness of the protective action of the antiepileptic drug, spectral distributions of the signals of the «Bioscope» were constructed and the power of the signals was compared in normal conditions and after administration of drugs.

Results. For the relief of epileptiform states, Dilantin and Depakin are most effective — after the introduction of corazole against the background of these drugs, a higher correlation was observed between the values of the power of their spectrum compared with the norm. The injection of Dilantin has been shown to significantly change the nature of the «Bioskop» signals, while after the introduction of Depakin this does not happen. Zarontin was found to have a lower efficacy in relieving epileptiform states of the body compared to Dilantin and Depakin.

Conclusion. The study revealed the feasibility of using the hardware complex «Bioscope» for the purpose of rapid assessment of the protective effect of antiepileptic drugs in epileptiform states of the body. At the same time, the possibility of using simple criteria for a comparative assessment of the severity of the protective action of drugs is shown.

Keywords: *Dilantin; Depakin; Zarontin; hardware complex «Bioscope»; epileptiform states*

For citation: Paronikyan R.G., Sarkisyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Paronikyan N.D. The epileptiform state in rats and the protective effect of antiepileptic drugs: Dilantin, Depakin, and Zarontin. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2021; 2 (2): 83–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-2-83-88>

For correspondence: Ruzanna G. Paronikyan, MD, Ph.D., Associate Professor, Senior Researcher at the A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry, Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014, Armenia. E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru

Information about authors:

Paronikyan Ruzanna Garnikovna, <https://orcid.org/0000-0002-3845-6324>

Contribution. The authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

All co-authors: integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: May 12, 2021

Accepted: May 18, 2021

Published: June 30, 2021

Введение

Несмотря на значительные успехи в разработке различных методов прогнозирования развития ряда заболеваний и оценки состояния организма, в настоящее время актуален поиск новых, более эффективных и доступных для широкого использования подходов объективной оценки текущего функционального состояния и ранней диагностики начала формирования патологических изменений в организме. В связи с этим особый интерес представляет аппаратный комплекс «Биоскоп», разработанный в Институте физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА [1].

Различные биологические объекты в разной степени влияют на показания «Биоскопа», вместе с тем сигналы аппаратуры меняются и при изменении физиологического состояния исследуемой системы [2–4].

В отличие от обычных приборов, «Биоскоп» дистанционно реагирует только на изменение целостного (интегративного) состояния организма [4, 5]. Очевидно, что любое изменение состояния какого-либо органа организма — функциональное или патологическое — должно приводить к изменению его целостного состояния. Поэтому можно рассчитывать на то, что регистрация интегративного состояния организма с использованием аппаратного комплекса «Биоскоп» может иметь диагностическое значение.

Проведённые ранее исследования показали эффективность «Биоскопа» при изучении особенностей влияния различных фармакологических препаратов [6, 7], в процессе формирования эмоционально-звукового стресса [8] и т.д. Ранее нами показана возможность применения аппаратного комплекса «Биоскоп» для исследования характера купирования эпилептиформных состояний организма при приёме противоэpileптических препаратов (ПЭП) фенобарбитала (люминала) и диазепам [9]. Аппаратный комплекс

«Биоскоп» был использован также для определения оптимальных доз современных ПЭП — ламотриджина и топирамата — для купирования эпилептиформных состояний организма [10].

Исходя из вышеизложенного, **цель** данной работы — исследование с использованием аппаратного комплекса «Биоскоп» эффекта ПЭП дилантина, депакина и заронтина и разработка простых критериев оценки выраженности их протекторного действия.

Материалы и методы

Исследования проведены на 24 беспородных белых крысах-самцах массой 180–220 г. Проведены 3 группы экспериментов с использованием ПЭП дилантина (фенитоин, 50 мг/кг внутривенно), депакина (вальпроат натрия, 300 мг/кг внутривенно) и заронтина (этосуксимид, 300 мг/кг внутривенно).

В каждой группе в течение 90 мин регистрировали интегративное состояние животных в норме, после введения ПЭП и после введения коразола (50 мг/кг подкожно) на фоне ПЭП. Детали регистрации и полного анализа сигналов аппаратного комплекса «Биоскоп» подробно изложены в наших предыдущих статьях [9, 10]. В настоящей работе для разных этапов исследований определяли только спектр мощности сигналов «Биоскопа» и проводили качественную оценку характера их распределений. С этой целью при уровне значимости $p < 0,05$ для всех частот спектральных распределений оценивали корреляцию нормативных значений мощности сигналов «Биоскопа» с соответствующими значениями мощности сигналов после введения ПЭП, а также после введения коразола на фоне ПЭП.

Все работы с животными были проведены в полном соответствии с правилами «Европейской кон-

венции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU). Содержание и уход за животными осуществляли в соответствии с рекомендациями [11].

Результаты

В норме спектральное распределение сигналов «Биоскопа» характеризуется наличием выраженного пика в области частот 0,1–0,2 колебаний в минуту (кол/мин) и наличием 1–3 пиков в области более высоких частот — 0,2–0,5 кол/мин (рис. 1, I).

Под влиянием введения **дилантина** мощность спектра в области частот 0,07–0,3 кол/мин уменьшалась (рис. 1, II). Наблюдаемые в норме два пика смещались в низкочастотную область. После введения коразола на фоне действия дилантина формировалась обратная картина. В области частот 0,07–0,20 кол/мин мощность спектра выросла, характерные пики, которые формировались в норме, сместились в более высокочастотную область (рис. 1, III).

Низкий уровень корреляции ($R < 0,5$) значений мощности сигналов в норме и после введения ПЭП или после введения коразола на фоне влияния ПЭП может указывать на значительное изменение характера сигналов «Биоскопа». И наоборот, высокие значения коэффициентов корреляции ($R > 0,5$) позволяют сделать заключение о близости спектрального распределения сигналов «Биоскопа» в норме и после инъекции препаратов.

После введения дилантина в области частот 0,07–10,00 кол/мин уровень корреляции мощностей спектра сигналов «Биоскопа» с нормой был низким

($R < 0,4$; рис. 2, I). Это указывает на значительное влияние инъекции дилантина на характер сигналов, регистрируемых «Биоскопом», по сравнению с контролем. Введение коразола на фоне влияния дилантина привело к высокому уровню корреляции мощностей спектра сигналов «Биоскопа» с нормой ($R > 0,5$) в области частот 0,07–0,50 кол/мин (рис. 2, 2). Это указывает на тенденцию к возврату к нормативным показателям после введения коразола на фоне влияния дилантина и свидетельствует об эффективности использования дилантина в целях купирования эпилептиформных состояний организма.

После инъекции **депакина** мощность спектра в низкочастотной области распределения Фурье несколько возрастала (рис. 3). Введение коразола на фоне депакина вызывало смещение спектра сигналов в более высокочастотную область по сравнению с контролем.

Расчёт коэффициентов корреляции между значениями мощностей спектра сигналов «Биоскопа» в норме и после введения депакина высокий уровень корреляции их значений ($R > 0,5$) в области частот 0,07–0,50 кол/мин (рис. 4, I).

После введения коразола на фоне влияния депакина уровень корреляции значений мощности спектра также оставался высоким ($R > 0,5$) в области частот 0,07–0,30 кол/мин (рис. 4, 2).

Полученные результаты указывают на возможность использования депакина в качестве препарата, который существенно не меняет нормативные показатели состояния организма, однако способствует купированию развития эпилептиформных состояний у животных.

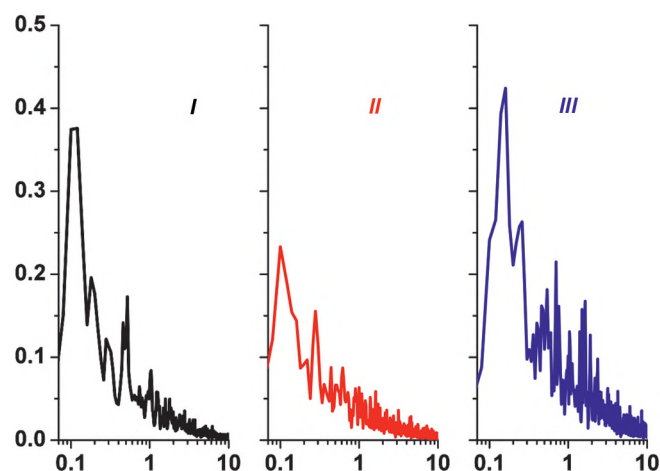


Рис. 1. Спектральное распределение сигналов «Биоскопа» в норме (I), при введении дилантина (II) и коразола на фоне дилантина (III).

По оси абсцисс — частота осцилляции, кол/мин; по оси ординат — плотность спектральной мощности, отн. ед.

Fig. 3. Spectral distribution of the signals of the «Bioscope» in the norm (I), with the introduction of Dilantine (II) and corazole against the background of Dilantine (III).

The abscissa is the oscillation frequency, oscillations/min; ordinate — spectral power density, rel. units.

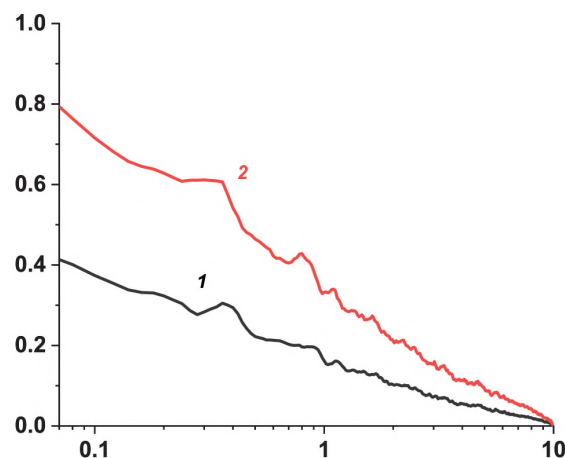


Рис. 2. Корреляционная зависимость между значениями мощностей спектра сигналов «Биоскопа» в норме и при введении дилантина (1), в норме и при введении коразола на фоне дилантина (2).

По оси абсцисс — спектральная частота (кол/мин) в логарифмическом масштабе; по оси ординат — значения корреляции.

Fig. 2. Correlation dependence between the power values of the spectrum of the signals of the «Bioscope» in the norm and with the introduction of Dilantin (1), in the norm and with the introduction of corazole against the background of Dilantin (2).

The abscissa is the spectral frequency (oscillations/min) on a log-based scale; on the ordinate — correlation value.

После инъекции **заронтина** мощность основного низкочастотного пика (0,1–0,2 кол/мин) падала, вместе с тем резко возрастала мощность спектра в области 0,2–0,4 кол/мин (рис. 5, II).

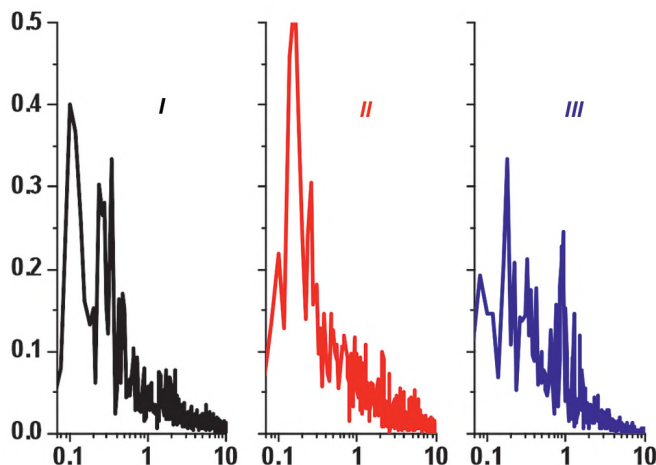


Рис. 3. Спектральное распределение сигналов «Биоскопа» в норме (I), при введении депакина (II) и коразола на фоне депакина (III).

По оси абсцисс — частота осцилляции, кол/мин; по оси ординат — плотность спектральной мощности, отн. ед.

Fig. 3. Spectral distribution of the signals of the «Bioscope» in the norm (I), with the introduction of Depakine (II) and corazole against the background of Depakine (III).

The abscissa is the oscillation frequency, oscillations/min; ordinate - spectral power density, rel. units.

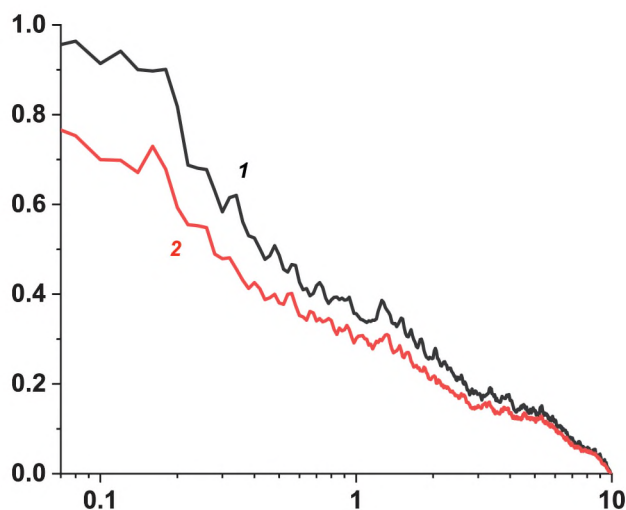


Рис. 4. Корреляционная зависимость между значениями мощностей спектра сигналов «Биоскопа» в норме и при введении депакина (1), в норме и при введении коразола на фоне депакина (2).

По оси абсцисс — спектральная частота (кол/мин) в логарифмическом масштабе; по оси ординат — значения корреляции.

Fig. 4. Correlation dependence between the values of the powers of the spectrum of the signals of the «Bioscope» in the norm and under the introduction of Depakine (1), in the norm and with the introduction of corazole against the background of Depakine (2).

The abscissa is the spectral frequency (oscillations/min) on a log-based scale; on the ordinate — correlation values.

После введения коразола на фоне влияния заронтина по сравнению с контролем спектр сигналов несколько смещался в более высокочастотную область (рис. 5, III).

Расчёт коэффициентов корреляции между значениями мощностей спектра сигналов «Биоскопа» в норме и после введения заронтина (рис. 6, I) показал, что в области частот 0,07–10,00 кол/мин уровень корреляции их значений низкий ($R < 0,5$).

После введения коразола на фоне влияния заронтина (рис. 6, 2) уровень корреляции значений мощности спектра в области частот 0,07–10,00 кол/мин также оставался низким ($R < 0,5$).

Полученные данные указывают на значительное изменение сигналов «Биоскопа» после инъекции заронтина по сравнению с нормой. Введение коразола на фоне влияния заронтина ещё более отдаляет характер регистрируемых сигналов от нормы и по существу не приводит к купированию эпилептиформного состояния животных.

Обсуждение

Среди изученных препаратов для купирования эпилептиформных состояний наиболее эффективен дилантин, поскольку после введения коразола на фоне его влияния наблюдается более высокая корреляция значений мощности спектра с таковыми в норме.

Высокая корреляция между значениями мощности спектра сигналов «Биоскопа» в норме и таковыми после инъекции коразола на фоне влияния депакина так-

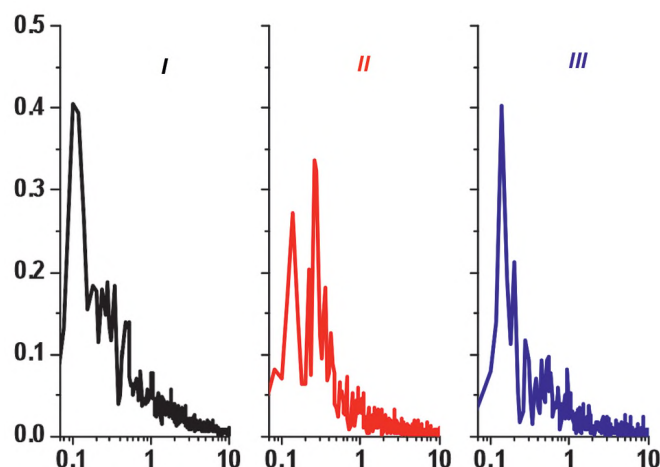


Рис. 5. Спектральное распределение сигналов «Биоскопа» в норме (I), при введении заронтина (II) и коразола на фоне заронтина (III).

По оси абсцисс — частота осцилляции, кол/мин; по оси ординат — плотность спектральной мощности, отн. ед.

Fig. 5. Spectral distribution of «Bioscope» signals in norm (I), with the introduction of Zarontin (II) and corazole against the background of Zarontin (III).

The abscissa is the oscillation frequency, oscillations/min; ordinate — spectral power density, rel. units.

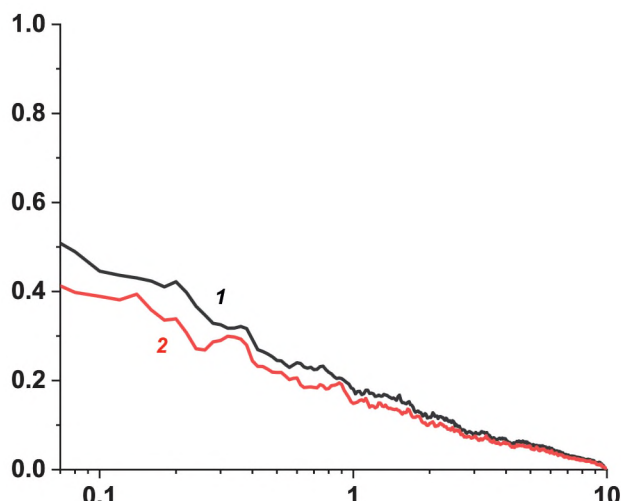


Рис. 6. Корреляционная зависимость между значениями мощностей спектра сигналов «Биоскопа» в норме и при введении заронтина (1), в норме и при введении коразола на фоне заронтина (2).

По оси абсцисс — спектральная частота (кол/мин) в логарифмическом масштабе; по оси ординат — значения корреляции.

Fig. 6. Correlation dependence between the power values of the spectrum of the signals of the «Bioscope» in the norm and with the introduction of zarontin (1), in the norm and with the introduction of corazole against the background of zarontin (2).

The abscissa is the spectral frequency (count/min) on a log-based scale; on the ordinate — correlation values.

же указывает на возможную эффективность использования этого ПЭП для купирования эпилептиформных состояний у крыс. При этом, если инъекция дилантина в значительной степени меняет характер показаний «Биоскопа», то после введения депакина этого не происходит.

Инъекция заронтина, как и дилантина, приводит к изменению характера показаний «Биоскопа». После введения коразола на фоне заронтина, согласно значениям коэффициентов корреляции, такие изменения углубляются, что указывает на меньшую, по сравнению с дилантином и депакином, эффективность использования заронтина в целях купирования эпилептиформных состояний организма.

Полученные результаты указывают на то, что можно и без трудоёмких вычислительных операций при анализе сигналов «Биоскопа» провести сравнительную оценку протекторного действия различных ПЭП.

Заключение

Проведенное исследование выявило целесообразность использования аппаратного комплекса «Биоскоп» с целью экспресс-оценки протекторного действия ПЭП при эпилептиформных состояниях организма. При этом показана возможность использования простых критериев для сравнительной оценки выраженности их протекторных действий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sarkisyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A. Systems and methods for investigation of living systems. US Patent Application № 0149866 A1; 2007.
2. Саркисян Р.Ш., Тер-Григорян С.А. Дистанционное влияние живых систем на окружающие объекты. *Доклады НАН Республики Армения*. 2002; 102(2): 186–91.
3. Sarkisyan R.Sh., Karamyan G.G., Avagyan M.N. Noninvasive assessment of physiologic state of living systems. *J. Altern. Complement. Med.* 2010; 16(11): 1137–44. <https://doi.org/10.1089/acm.2010.0108>
4. Sarkisyan R.Sh., Karamyan G.G. Nonlocal correlations in macroscopic systems. *NeuroQuantology*. 2014; 12(4): 355–65.
5. Sarkisyan R.Sh., Gevorgyan A.S., Karamyan G.G., Vardanyan V.T., Manukyan A.M., Nikogosyan A.H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. In: *Proceedings of NATO ARW «Physical Properties of Nanosystems»*. Springer; 2010: 303–14.
6. Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Карамян Г.Г., Саркисян В.Р., Авагян В.М., Варданян Л.Ш. Дистанционная оценка физиологического состояния организма. *Рефлексотерапия*. 2009; (1-2): 16–9.
7. Саркисян Р.Ш., Мирзоян Э.А., Саркисян Дж.С., Худавердян Д.Н., Манукян А.М., Варданян В.Т. и др. Влияние уровня паратгормона на интегративные показатели организма крыс в норме, во время и после акустического стресса Физиологические механизмы регуляции деятельности организма. В кн.: *Материалы Международной юбилейной конференции, посвященной 130-летию со дня рождения академика Л.А. Орбели*. Ереван; 2012: 283–9.
8. Нагапетян Х.О., Саркисян В.Р., Арутюнян Р.А., Тадевосян В.Т., Никогосян А.Г., Саркисян Р.Ш. Сравнительное влияние растительного препарата «Стевия» и омагниченной воды на физиологическое состояние крыс в процессе формирования эмоционально-звукового стресса. *Медицинский журнал Армении*. 2012; (3): 36–43.
9. Пароникян Р.Г., Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Григорян М.С., Пароникян А.Д. Неинвазивная оценка эффективности использования некоторых препаратов для купирования эпилептиформных состояний организма. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9(4): 86–95. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095>
10. Пароникян Р.Г., Саркисян Р.Ш., Авагян М.Н., Григорян М.С., Костанян А.Л., Пароникян Н.Д. и др. О возможности бесконтактной оценки эффективной дозы ламотриджина и топирамата для купирования эпилептиформных состояний крыс. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2019; 11(2): 142–52. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.142-152>
11. Гарбер Дж.С., Барби Р.В., Билицки Дж.Т., Клейтон Л.Э., Донован Дж.К., Кон Д.Ф. и др. *Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных*. Пер. с англ. М.: ИРБИС; 2017.

REFERENCES

1. Draayer J.P., Grigoryan H.R., Sarkisyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A. Systems and methods for investigation of living systems. US Patent Application № 0149866 A1; 2007.
2. Sarkisyan R.Sh., Ter-Grigoryan S.A. Remote influence of living systems on surrounding objects. *Doklady NAN Respubliki Armeniya*. 2002; 102(2): 186–91. (in Russian)
3. Sarkisyan R.Sh., Karamyan G.G., Avagyan M.N. Noninvasive assessment of physiologic state of living systems. *J. Altern. Complement. Med.* 2010; 16(11): 1137–44. <https://doi.org/10.1089/acm.2010.0108>
4. Sarkisyan R.Sh., Karamyan G.G. Nonlocal correlations in macroscopic systems. *NeuroQuantology*. 2014; 12(4): 355–65.
5. Sarkisyan R.Sh., Gevorgyan A.S., Karamyan G.G., Vardanyan V.T., Manukyan A.M., Nikogosyan A.H. Bioscope: new sensor for remote evaluation of the physiological state of biological system. In: *Proceedings of NATO ARW «Physical Properties of Nanosystems»*. Springer; 2010: 303–14.

6. Sarkisyan R.Sh., Avagyan M.N., Karamyan G.G., Sarkisyan V.R., Avagyan V.M., Vardanyan L.Sh. Remote assessment of the physiological state of the body. *Refleksoterapiya*. 2009; (1–2): 16–9. (in Russian)
7. Sarkisyan R.Sh., Mirzoyan E.A., Sarkisyan Dzh.S. Khudaverdyan D.N., Manukyan A.M., Vardanyan V.T., et al. Influence of the level of parathyroid hormone on the integrative indicators of the organism of rats in norm, during and after acoustic stress Physiological mechanisms of regulation of the organism's activity. In: *Proceedings of International Jubilee Conference Dedicated to the 130th Anniversary of the Birth of Academician L.A. Orbeli [Materialy Mezhdunarodnoy yubileynoy konferentsii, posvyashchennoy 130-letiyu so dnya rozhdeniya akademika L.A. Orbeli]*. Erevan; 2012: 283–9. (in Russian)
8. Nagapetyan Kh.O., Sarkisyan V.R., Arutyunyan R.A., Tadevosyan V.T., Nikogosyan A.G., Sarkisyan R.Sh. Comparative influence of the herbal preparation «Stevia» and magnetized water on the physiological state of rats during the formation of emotional and sound stress. *Meditinskiy zhurnal Armenii*. 2012; (3): 36–43. (in Russian)
9. Paronikyan R.G., Sarkisyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Paronikyan A.D. Non-invasive assessment of anti-seizure drugs and their ability to prevent epileptiform changes. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2017; 9(4): 86–95. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.4.086-095> (in Russian)
10. Paronikyan R.G., Sarkisyan R.Sh., Avagyan M.N., Grigoryan M.S., Kostanyan A.L., Paronikyan N.D., et al. Non-invasive assessment of the effective dose of lamotrigine and topiramate for the treatment of epileptiform states in rats. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2019; 11(2): 142–52. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2019.11.2.142-152> (in Russian)
11. Garber J.C., Barbee R.W., Bielitzki J.T., Clayton L.A., Donovan J.C., Kohn D.F., et al. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington: The National Academies Press; 2011.